

PEDRO LUIZ ROSALEN

ESTUDO DOS EFEITOS DE ANTIÁCIDO NA FARMACOCINÉTICA E
REATIVIDADE DO FLUORETO COM O ESMALTE DENTAL.
APÓS APLICAÇÃO TÓPICA DE FLUÓR EM GEL

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da Univer
sidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Doutor em
Ciências, Área de Farmacologia

PIRACICABA - SP
= 1991 =

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

PEDRO LUIZ ROSALEN

ESTUDO DOS EFEITOS DE ANTIÁCIDO NA FARMACOCINÉTICA E
REATIVIDADE DO FLUORETO COM O ESMALTE DENTAL.
APÓS APLICAÇÃO TÓPICA DE FLUOR EM GEL

Orientador: Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da Univer-
sidade Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Doutor em
Ciências, Área de Farmacologia

PIRACICABA - SP

■ 1991 ■

*Este exemplar foi
devidamente corrigido
conforme resolução CCPG/036/89
Piracicaba, 15 de abril de 1991
Jaime*

A DEUS

O autor e consumidor da minha esperança,
dedico este trabalho.

"Porque Dele e por meio Dele e para Ele
são todas as coisas. A Ele, pois a gló-
ria eternamente".

Romanos 11.36

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AOS MEUS PAIS

A dedicação, o trabalho e o apoio incondicional de vocês, foram os impulsos para a minha luta. E nessa batalha, creiam-me a vitória também é de vocês.

A MARILENA

"O que está atrás e o que está a nossa frente são coisas insignificantes em comparação com o que temos dentro de nós".

(R. W. Emerson)

Ao Prof. Dr. JAIME A. CURY

A você que tem dado incentivo aos meus primeiros passos científicos, apoiando os acertos e compreendendo os erros, agradeço e ofereço a minha amizade sincera.

AGRADECIMENTOS

À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. RENATO ROBERTO BIRAL e seu Diretor Associado, Prof. Dr. OSVALDO DI HIPOLITO JUNIOR;

Aos Professores e Colegas da Área de Farmacologia da FOP: CRISTINA, EDUARDO, MARILU, NEDER, RANALI, SAMIR e THALES, pelo apoio ao meu trabalho. "Que nossos esforços desafiem as impossibilidades. Lembrai-vos de que as grandes proezas da história foram conquistadas do que parecia impossível" (Charles Chaplin);

Aos VOLUNTÁRIOS, pela presteza, disposição e crédito dado ao trabalho realizado - sem vocês nada seria possível;

À Professora MÔNICA CAMPOS SERRA, pela indispensável participação na fase experimental deste trabalho;

Ao Professor ANTONIO LUIS RODRIGUES JUNIOR, pela realização competente do estudo estatístico;

À Professora NELCI SENALTI HOEHR, responsável pelo serviço de bioquímica do Departamento de Patologia da FCM/UNICAMP, pelas análises laboratoriais realizadas;

Ao Professor Doutor FRANCISCO JOSÉ KRUG, Chefe do Departamento de Química Analítica do CENA-Piracicaba/USP, pela utilização do aparelho Plasma Atomcomp;

Aos Professores LOUIS DRUMMOND PALMER e TELMA DE SOUZA, pelo auxílio nas leituras, traduções e correções de textos;

A Senhora SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANI, Bibliotecária Chefe da FOP/UNICAMP, pela revisão das referências bibliográficas;

Aos Técnicos de Laboratório JOSÉ CARLOS GREGÓRIO, WALDOMIRO VIEIRA FILHO, MARIZA DE JESUS CARLOS SOARES (FOP), e MARILDA VOLPATO CORTAZZO (UNIMEP), pela colaboração na parte experimental do trabalho;

Às Secretárias VILMA BIZUTI DOS SANTOS e MARIA ELISA DOS SANTOS, pelos trabalhos de datilografia;

Ao Senhor IVES ANTONIO CORAZZA, pelo eficiente serviço de digitação dos manuscritos;

À CAPES - COORDENAÇÃO DO APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR, e ao FAP - FUNDO DE APOIO À PESQUISA/UNICAMP, pelo apoio a esta pesquisa;

À UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA, pelo apoio a realização deste trabalho;

À SYBRON-KERR INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA, pela doação do gel de flúor e moldeiras utilizadas no experimento;

À WINTHROP - THE SIDNEY ROSS CO. pela confecção dos comprimidos de hidróxido de alumínio (Pepsamar^R) e placebo, indispensáveis para a fase experimental deste trabalho;

À BECTON, DICKINSON IND. CIRURG. S/A, pela doação dos materiais descartáveis para coleta de sangue;

A todos aqueles que, de algum modo, colaboraram na realização deste trabalho.

CONTEÚDO

1 - INTRODUÇÃO	1
2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.	5
2.1 - Aplicação tópica de FFA em gel.	5
2.2 - Farmacocinética do fluoreto	12
* 2.3 - Toxicidade do fluoreto	20
2.4 - Reatividade do fluoreto com o esmalte	25
3 - PROPOSIÇÕES	33
4 - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	34
4.1 - Caracterização do estudo.	34
4.2 - Caracterização da amostra	34
4.3 - Descrição do experimento - materiais e métodos.	37
4.4 - Análise estatística dos resultados.	57
5 - RESULTADOS.	60
5.1 - Química do flúor em gel aplicado.	60
5.2 - Farmacocinética do fluoreto	61
5.3 - Toxicidade do fluoreto.	72
5.4 - Reatividade do fluoreto com o esmalte	76
6 - DISCUSSÃO	80
6.1 - Farmacocinética do fluoreto	80
6.2 - Toxicidade do fluoreto.	89
6.3 - Reatividade do fluoreto com o esmalte	92
7 - CONCLUSÕES.	95
8 - RESUMO.	96
9 - SUMMARY	97

10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	98
11 - ANEXOS	115
Anexo 1 - Informação e consentimento pós-informação para pesquisa clínica.	116
Anexo 2 - Ficha clínica.	119
Anexo 3 - Formulação dos comprimidos de hidróxido de alumínio (Pepsamar ^R) e placebo	121
Anexo 4 - Composição da solução de TISAB-Total Ionic Strenght Adjustor Buffer	122
Anexo 5 - Tabelas suplementares dos resultados indi- viduais da amostra	123

1 - INTRODUÇÃO

A cárie dentária, considerada uma doença, tem sido objeto de estudos em vários aspectos, envolvendo desde as ciências básicas como a microbiologia, a histologia, a bioquímica e a farmacologia assim como as ciências do comportamento, tornando-se um assunto multidisciplinar, multifatorial e complexo, que expressa atualmente uma nova área dentro da odontologia moderna, denominada de cariologia.

As quatro primeiras décadas do presente século foram responsáveis pela descoberta do fluoreto* como um agente cariostático (DEAN, 1938, 1942), sendo que a primeira fluoretação de água de abastecimento público, com concentração controlada, se deu em 1945 (EKSTRAND e col., 1988). Logo depois, experimentos laboratoriais em animais e em humanos provaram também que o fluoreto aplicado topicamente, em diferentes formas, poderia diminuir ou impedir o desenvolvimento da cárie, uma vez que se formaria sobre o esmalte uma camada de CaF_2 , que funcionando como um reservatório imediato e contínuo de flúor (ØGAARD e col., 1990) interferiria com os processos de desmineralização e remineralização dos dentes (CURY, 1989). Hoje, uma variedade grande de produtos contendo flúor** está disponível tanto para aplicação profissional quanto

* - ou íon flúor - forma iônica e farmacologicamente ativa do elemento flúor (F^-).

** - termo genérico para definir as formas: iônica (fluoreto) ionizável e não ionizável do elemento flúor.

para uso em casa. A difusão do uso desta variedade de produtos, tanto de administração sistêmica quanto tópica de flúor, é sem dúvida responsável, em grande parte, pelo declínio acentuado da prevalência da cárie, que está ocorrendo em muitos países do mundo desenvolvido (BELTRAND & BURT, 1988).

Várias formulações em diferentes formas contendo flúor para uso tópico foram preconizadas, como: soluções de fluoreto de sódio com concentrações do sal de 0,05%; 0,1%; 0,2%; 1,1% e 2,0% (BIBBY, 1942; MERCER & MUHLER, 1961 e LECOMPTE, 1987), solução de fluoreto estanhoso a 8 e 10% (MERCER e col., 1961 e OBERSZTYN e col., 1979), solução de fluorofosfato de sódio acidulado, a 1,23% de F^- , em pH 3,0 (BRUDEVOLD e col., 1963). Porém, foi considerado como a forma mais prática para uso clínico o fluorofosfato de sódio acidulado em gel, a 1,23% de F^- , pH aproximadamente igual a 3,0, aliada a sua eficiência na redução da cárie dentária (BRUDEVOLD & DePAOLA, 1966 e RIPA, 1989), individual e em saúde pública, quer pelas facilidades do seu uso em moldeiras descartáveis ou aquisição, o que representa um índice de redução de cárie de aproximadamente 30%.

Embora a eficiência da aplicação tópica de flúor em gel esteja bem documentada (NEWBRUN, 1986), os produtos comerciais apresentam alta concentração de íon flúor (1,23% ou 12.300 ppm), o que implica na necessidade de precauções durante os procedimentos clínicos. Assim os relatos da ocorrência de náuseas e vômito após a aplicação tópica de flúor em gel têm sido descritos (BEAL & ROCK, 1976; EKSTRAND & KOCH, 1980; WHITFORD, 1987 e RIPA, 1987). Também EKSTRAND & KOCH, 1980; EKSTRAND e col., 1981 e

LECOMPTE & WHITFORD, 1982, mostraram que devido a ingestão do gel durante a aplicação tópica havia um aumento considerável da concentração de íon flúor no sangue, o que poderia, inclusive, alterar a função renal. Assim, SAKATA & CURY, 1987, demonstraram através de provas de função renal nefrotoxicidade reversível em decorrência da ingestão de flúor durante os procedimentos clínicos para a aplicação tópica do gel. Outro aspecto de ingestão de flúor está relacionado com a alteração plasmática eletrolítica, principalmente de íons cálcio e potássio, os quais estão sendo associados a manifestações de intoxicação aguda de flúor, como hipocalcemia e hipercalemia (WHITFORD, 1989).

Deste modo, uma série de recomendações clínicas têm sido sugeridas para diminuir a ingestão de flúor (LECOMPTE & RUBENSTEIN, 1984; LECOMPTE, 1987). Porém as medidas se restringem aos procedimentos clínicos que diminuem a ingestão sem se preocupar com a absorção de íon flúor. Portanto, a alteração na farmacocinética de absorção do flúor poderia ser pesquisada com a utilização de hidróxido de alumínio, o qual se mostrou um eficiente inibidor da absorção do flúor ingerido pela água e alimentos (SPENCER e col., 1981). Por outro lado, qualquer substância a ser utilizada não deveria inibir a reatividade do flúor com o esmalte dental durante a aplicação tópica. Em se tratando de alumínio, pelo contrário, a literatura relata (McCANN, 1969; REBOLATI e col., 1974; e BROWN & KONIG, 1977) efeitos benéficos de maior retenção dos produtos formados no esmalte dental, quando de pré-tratamento à aplicação tópica de flúor.

Assim, considerando a escassez de informações que relacionam, em experimentos clínicos, a eficiência do flúor aplicado topicamente com a biodisponibilidade, farmacocinética e toxicologia do flúor; bem como as diferentes condições dos trabalhos já realizados; e ainda, a relevância do tema para a Odontologia, objetivamos com este estudo avaliar a eficiência do hidróxido de alumínio, administrado na forma de antiácido, como medida para diminuir a quantidade de flúor absorvido na mucosa gástrica durante a aplicação tópica, assim como sua interferência na reatividade do flúor com o esmalte dental e as implicações farmacocinéticas e toxicológicas.

2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A presente revisão tem por finalidade fazer um retrospecto da literatura sobre o uso do flúor, como agente terapêutico cariostático, administrado topicamente na forma de gel de flúor fosfato acidulado (FFA). Os aspectos que serão abordados referem-se à aplicação tópica do gel, à reatividade do flúor com o esmalte, à farmacocinética e à toxicologia do flúor ingerido durante o procedimento clínico de aplicação do gel.

2.1 - APLICAÇÃO TÓPICA DE FFA EM GEL

A primeira descrição sobre o uso tópico de FFA em solução foi feita por WELLOCK & BRUDEVOLD, 1963, contendo 1,23% de fluoreto a partir de NaF e HF, e ácido ortofosfórico a 0,1M, com pH final da solução de aproximadamente 3,0. O estudo feito em crianças durante 1 e 2 anos, que receberam aplicação tópica por 4 min uma vez ao ano, revelou uma redução na incidência de superfície cariada na ordem de 70%, quando comparado com o controle, também não foi observado manchas nos dentes nem irritação gengival durante o tratamento, ou qualquer outro efeito secundário.

Posteriormente, outros estudos com FFA foram realizados objetivando buscar uma maior otimização, eficiência e segurança

no método para tratamento e prevenção da cárie. WELLOCK e col., 1965, utilizando-se de solução de NaF contendo 2,7% de fluoreto e ácido ortofosfórico a 0,1M, em uma aplicação tópica anual de 4 min, por um período de 2 anos, em crianças, obteve uma redução na incidência da cárie de 49% e 52% no primeiro e segundo anos de estudo, respectivamente, resultados estes aquém dos já alcançados em 1963; embora os dois estudos tenham os mesmos procedimentos e a mesma avaliação por índices de cárie, a diferença observada foi relacionada ao estado de higiene oral que afeta a terapia com flúor. WELLOCK e col. em 1965 (BRUDEVOLD & DePAOLA, 1966), propôs como método ultra-rápido de aplicação tópica de flúor a forma de aerosol (1% NaF e H_3PO_4 0,1M), preconizando três aplicações de 30 segundos ao ano. O estudo foi conduzido no período de um ano em crianças, que não receberam profilaxia oral prévia e de higiene oral precária. O resultado de redução da cárie foi de 20% nos dentes permanentes. BULLEN e col., 1965, aplicou supervisionadamente NaF a 2,7% em H_3PO_4 a 0,1N, em solução, através de 5 escovações no período de um ano, em crianças (6 anos). A redução obtida foi de 38,5% somente nos dentes permanentes, não sendo observado efeito nos dentes decíduos.

Em 1966, BRUDEVOLD & DePAOLA, ao revisarem a literatura sobre a aplicação tópica de FFA, fizeram menção ao uso de gel como um veículo apropriado para esse tipo de flúor que estava sendo defendido por certas companhias farmacêuticas. O gel parece ser uma forma efetiva de incorporação de flúor ao esmalte, sendo usado para a aplicação em moldeiras descartáveis. O procedimento do

uso de flúor em gel tem sido preconizado por ser prático e rápido, porém esta técnica só poderá ser avaliada após os resultados clínicos se tornarem disponíveis.

WEI, 1973, comparou a incorporação de flúor em esmalte dental, fixado em blocos (*in vitro*), que receberam separadamente aplicação de FFA nas formas de solução e gel, tanto com pré-tratamento ácido quanto sem este pré-tratamento. Os resultados não acusaram diferença estatisticamente significativa na incorporação de flúor no esmalte entre os grupos tratados com solução e gel de FFA. Clinicamente, a eficácia do FFA em gel foi comparável àquela obtida pela solução, segundo BROWN & KÖNIG, 1977. Em função destes relatos da literatura o gel de flúor acidulado aliado à praticidade de aplicação e sua viscosidade, que aumenta a aderência do produto ao esmalte, o gel tem sido o produto de preferência dos dentistas o que levou a um aumento de oferta no mercado.

A viscosidade do gel não parece afetar sua difusão pelo esmalte dental, embora suspeita-se que um gel não pode ser tão eficaz quanto uma solução na penetração do flúor em áreas interproximais dos dentes. Esta desvantagem pode ser superada por uso de moldeira flexível acolchoada, que leva o paciente a fazer movimentos mastigatórios e assim proporcionando a penetração do gel nas áreas interproximais (BEAL & ROCK, 1976 e BROWN & KÖNIG, 1977).

A viscosidade do gel associada ao tipo de moldeira utilizada na aplicação tópica tem sido estudada com objetivo de se verificar quais as melhores características para estes dois

aspectos, que proporcionam uma menor retenção do gel na cavidade oral, diminuindo a ingestão do flúor aplicado. EISEN & LECOMPTE, 1985, comparando a retenção oral de flúor seguido ao tratamento tópico com géis de FFA com 3 variações de viscosidade e 2 tipos de moldeiras, concluíram que a expectoração de géis com alta ou média viscosidade foi mais eficaz na redução de flúor retido oralmente do que o de baixa viscosidade e o uso de moldeira acolchoada reduziu significativamente a quantidade bruta de flúor retido oralmente, quando comparada à moldeira não acolchoada.

O gel comercialmente disponível, comumente, tem um pH que varia de 4,3 - 5,2, o que confere ao produto características como melhor sabor e aumento da vida média em termos de viscosidade, quando comparado ao gel de pH 3,0 - 3,5, a base de metil-celulose, que tem vida média em prateleira menor que 6 meses, devido à baixa viscosidade (BROWN & KONIG, 1977).

Um outro tipo de gel comercializado é o chamado tixotrópico, usualmente estável a baixo pH. O termo tixotropia se refere ao fenómeno que apresenta certos líquidos cuja viscosidade diminui quando submetido à pressão. A solução tixotrópica apresenta um estado como de gel (colóide-sol), mas observando as propriedades físico-químicas, não se caracteriza como gel. As vantagens físicas do "gel" tixotrópico estão relacionadas a: estabilidade em baixo pH e baixa viscosidade, que determinam uma penetração maior nas regiões interproximais em relação ao gel comum e podem ajudar a reduzir a retenção oral e ingestão de flúor quando usado. Um estudo não publicado indica que o "gel" tixotrópico com pH

3,2 pode levar a uma incorporação de flúor no esmalte quatro vezes maior que o gel de FFA convencional a base de metil-celulose (BROWN & KONIG, 1977 e LECOMPTE & RUBENSTEIN, 1984).

A concentração de fluoreto presente usualmente no gel, comercializado para uso profissional em odontologia na forma de FFA, é de 1,23% (ou 12.300 ppm de F^-) a qual é considerada muito elevada requerendo certos cuidados na sua aplicação tópica (BEAL & ROCK, 1976; EKSTRAND & KOCH, 1980; EKSTRAND e col., 1981; SAKATA, 1982). É interessante notar que esta concentração e a frequência do uso, foram introduzidas empiricamente a cerca de 20 ou 30 anos atrás, isto é, sem estarem baseadas na evidência de eficácia clínica (EKSTRAND, 1987). HAGAN e col., 1985, pesquisaram um gel de FFA a 0,6% e verificaram sua eficiência comparando-o com o gel a 1,23% na redução da cárie. Participaram deste estudo 316 crianças com idades entre 11 e 15 anos. Depois de 24 meses (2 aplicações anual), ambos os produtos reduziram significativamente o aumento da cárie quando comparados com aumentos no grupo controle. Porém, houve uma tendência para o produto a 0,6% em ser menos eficaz do que a 1,23%, especialmente em áreas com depressões e fissuras. Os autores concluíram que a aplicação tópica a 0,6% de flúor (FFA), com frequência de aplicação de 2 vezes ao ano, não favorece a redução de cárie. Portanto, há necessidade da realização de outros estudos no sentido de que se faça a redução da concentração do flúor nestes produtos.

A quantidade de flúor aplicado com gel de FFA a 1,23% por profissionais não está padronizada. Segundo DOYLE & LECOMPTE,

1982, a quantidade média de gel de FFA administrado em moldeira, depende do tipo de moldeira e variou de 2,0g a 3,6g por moldeira. Entre os resultados com diferentes moldeiras, por exemplo, ao usar o tipo "styroform", a quantidade média do gel foi de 3,4g, com uma variação de 1,7 a 6,5g o que representa uma variação da concentração de flúor de 20,9 a 80,0mg do íon por moldeira.

O tempo de aplicação do gel de FFA a 1,23%, tem sido preconizado em 4 minutos, período em que o paciente é solicitado a fazer movimentos mastigatórios sobre a moldeira contendo gel. Desta maneira, o gel tem a possibilidade de fluir para as regiões interproximais dos dentes. Também o paciente é orientado a não comer ou beber, nem enxaguar a boca por 30 minutos, após a aplicação (CIANCIO, 1985). Alguns produtos tópicos de FFA (1,23%F), formulados recentemente, são vendidos como "gel de minuto", com o objetivo de reduzir o tempo de aplicação para 1 minuto, porém as pesquisas ainda são incipientes para se substituir a técnica de aplicação de 4 minutos pelo novo processo de 1 minuto (LECOMPTÉ, 1987).

Na Odontologia Preventiva tem sido geralmente recomendado que o gel seja aplicado 2 a 4 vezes ao ano (EKSTRAND e col., 1981). Porém, esta indicação só teria eficiência se considerarmos o risco de cárie do paciente. Assim, programas preventivos devem ser estabelecidos individualmente levando-se em consideração sua atividade ou risco de cárie (CURY, 1989).

Segundo MYERS, 1978, após aplicação tópica, grande quantidade de gel contendo flúor fica retida na cavidade oral e poste

riormente é ingerida. Também, ao simular movimentos mastigatórios, durante aplicação tópica, uma parte do gel extravasa da moldeira e é deglutida juntamente com o excesso de saliva estimulada, acarretando uma ingestão elevada do gel e conseqüentemente aumentando os níveis plasmáticos de flúor (EKSTRAND & KOCH, 1980). Segundo EKSTRAND e col., 1981, quando uma quantidade média de 3,33g ($\pm 0,05$) de gel é aplicada em criança, a dose média de ingestão varia de 0,48 a 1,80mgF⁻/kg de peso, representando aproximadamente 78% do flúor total aplicado.

Assim, ao concluir esta revisão sobre aplicação tópica de FFA em gel, ressaltamos sua capacidade em reduzir significativamente a cárie dentária e as recomendações para o seu uso clínico em pacientes com riscos de cárie, uma vez que sua ação deve ser exclusivamente tópica e a possibilidade de ingestão do gel deve ser evitada.

Algumas recomendações de LECOMPTE, 1987, para o uso de flúor são:

- Não aplicar mais do que 2,0g de gel por moldeira (aproximadamente 40% de sua capacidade);
- Usar sugador de saliva durante os 4 minutos de aplicação e manter o paciente com a cabeça inclinada para frente durante este procedimento;
- Instruir o paciente para expectorar completamente o gel, imediatamente após o processo de aplicação, por 30 segundos a 1 minuto. Esses cuidados tornam o uso do gel de flúor (FFA), um método seguro e eficaz na prevenção da

cárie.

2.2 - FARMACOCINÉTICA DO FLUORETO

As fontes mais comuns de flúor a que o homem está exposto, atualmente, são provenientes de água de abastecimento público fluoretada e alimentos (p.e., arenque, sal caseiro iodizado, chá e outros). Além disso, produtos odontológicos fluoretados disponíveis no mercado, tanto para uso sistêmico quanto tópico, têm contribuído para o aumento desta exposição ao flúor (EKSTRAND & WHITFORD, 1988).

Produtos odontológicos fluoretados para uso tópico, como o gel de FFA, embora tenham apenas o objetivo do contato direto com o esmalte dental, após sua aplicação tópica grande quantidade do produto fica retido na cavidade oral e posteriormente é ingerido (MYERS, 1978), passando de forma sistêmica por sucessivos e dinâmicos processos como absorção, distribuição e excreção, os quais são estudados na farmacocinética.

Numerosas pesquisas têm se preocupado com a ingestão de gel de FFA tanto em crianças como em adultos, após aplicação profissional (LECOMPTE & WHITFORD, 1982; McCALL e col.; 1983; LECOMPTE & DOYLE, 1985 e WHITFORD e col., 1987), pois muitas variáveis podem afetar a retenção oral de flúor e conseqüentemente a ingestão, como: quantidade de gel extravazada da moldeira durante a aplicação e aumento da secreção salivar, uso de sugadores, expectoração do gel etc. (LECOMPTE, 1987). As quantidades de

flúor ingeridas foram relatadas por causarem elevações significativas no nível de fluoreto plasmático tanto em adultos (EKSTRAND & KOCH, 1980), quanto em crianças (LECOMPTE & WHITFORD, 1982), causando reações adversas.

A absorção do flúor tem sido extensivamente estudada em humanos e animais e todos os resultados indicam que, após a ingestão, o flúor solúvel resulta em completa absorção no estômago e intestino delgado, cujo mecanismo de transporte do flúor se dá por difusão passiva (RENSBURG, 1979; WHITFORD, 1983 e EKSTRAND & WHITFORD, 1988).

O mecanismo e a taxa de absorção do flúor estão relacionados à acidez gástrica. Existem dados experimentais mostrando que o flúor é absorvido na forma de ácido fluorídrico- HF, que tem um pKa de aproximadamente 3,4. Isto é, quando o flúor iônico entra no meio ácido do estômago, ele é convertido gradualmente em HF ($\text{HF} \rightleftharpoons \text{F}^- + \text{H}^+$), uma molécula sem carga que prontamente passa através das membranas biológicas incluindo a mucosa gástrica (WHITFORD & PASHLEY, 1984).

WHITFORD & PASHELEY, 1984, realizaram experimento com ratos para verificar a influência do pH na absorção gástrica do flúor. Estes animais recebiam 2,5ml de soluções tamponadas (pH 2,1 ou pH 7,1), contendo 1,0mM de NaF, administradas intra-gástricamente; após 30 min de cada administração era recuperada a solução do conteúdo gástrico para dosagem de F^- . Quando a solução de pH 2,1 foi dada, 46-47% da dose de F^- foi absorvida, mas quando ela foi repostada com a solução de pH 7,1 o grau de absorção decli-

nou para 22%. De modo inverso, quando a solução de pH 7,1 foi repostada com solução de pH 2,1, o grau de absorção aumentou para 55%. Pode, portanto, ser concluído que existe uma relação inversa entre a acidez gástrica e a taxa de absorção.

Ao analisar a cinética da absorção sistêmica do fluoreto em humanos, EKSTRAND & KOCH, 1980, aplicaram topicamente 61,5mg de F^- , por 4 min, na forma de gel acidulado (FFA a 1,23% F), e após 30 min da aplicação verificou-se um nível plasmático de 980,4 ng F^- /ml; após 2h a concentração foi 874ng F^- /ml, sendo que, nas horas seguintes houve um decréscimo rápido, mas ainda 14h após a aplicação o nível plasmático não havia retornado à concentração inicial do experimento. Em experimento anterior (EKSTRAND e col., 1977), já havia sido demonstrado que o pico plasmático geralmente ocorre dentro de 30 min e o tempo de ocorrência foi independente da quantidade de flúor ingerido.

O flúor em gel contendo FFA apresenta uma biodisponibilidade de praticamente 100%, ou seja, todo o flúor (forma de NaF) administrado oralmente é solúvel e portanto pode ser absorvido totalmente (EKSTRAND e col., 1981 e EKSTRAND & WHITFORD, 1988). EKSTRAND e col., 1981, estudaram a farmacocinética de três tipos de F^- em gel para a aplicação tópica profissional em 8 crianças e 5 adultos. A quantidade de F^- ingerida pelas crianças foi de $31,2 \pm 6,4$ mg F^- e sua concentração plasmática atingida a 1h após a aplicação variou de 300 a 1443ng F^- /ml, permanecendo elevada até 2h da aplicação, e a quantidade não excretada na urina foi de $26,4 \pm 4,2$ mg F^- . Os adultos receberam 61,5mg F^- , resultando um ní-

vel plasmático entre 300 a 950ngF⁻/ml. A conclusão dos autores foi de que a aplicação tópica de FFA em forma de gel a 1,23% não deve ser usada excessivamente nem estimulada como tratamento caseiro, especialmente em crianças, em função de níveis elevados de F⁻ no plasma e redução na capacidade de concentração urinária.

Segundo EKSTRAND & WHITFORD, 1988, a curva de concentração plasmática de F⁻, após a entrada de uma única dose de flúor, descreve os vários processos farmacocinéticos. Assim, na análise da curva farmacocinética da concentração plasmática de F⁻ em função do tempo, em uma escala semi-logarítmica, distingue-se três fases exponenciais:

1^ª) um aumento inicial na concentração até o pico máximo, que reflete principalmente a absorção do F⁻ no trato gastrointestinal para o sangue, com duração de 30 a 60 min;

2^ª) fase de distribuição (fase α) - rápida queda na concentração, que representa o decréscimo gradual da absorção seguido da distribuição rápida do F⁻ do sangue para os tecidos; também ocorre eliminação nesta fase, porém é quantitativamente insignificante. A duração desta fase é cerca de 1h;

3^ª) fase de eliminação (fase β) - caracterizada por um declínio lento da concentração de F⁻ no sangue. Esse declínio (menor que na fase α) representa a eliminação do flúor do organismo. Desde que as fases α e β podem ser descritas por equações exponenciais, pode ser assumido que os processos farmacocinéticos ocorrem por cinéticas de primeira ordem. Isto é, a taxa de eliminação é proporcional à concentração plasmática, assim, quanto maior a

concentração plasmática de F^- , mais rápida a sua eliminação e vice-versa.

Estudos de biodisponibilidade demonstram que diversos fatores podem influenciar a absorção do flúor ingerido. Especificamente, os alimentos interferem tanto no grau quanto na taxa de absorção do flúor. EKSTRAND & EHRNEBO, 1979, estudaram o grau de absorção de F^- quando ingerido com o estômago em jejum e verificaram uma absorção de 100%, mas quando ingerido conjuntamente com alimentos ricos em cálcio houve uma diminuição de cerca de 60 a 70% da dose ingerida de F^- . A diminuição na absorção foi provavelmente causada pela ligação do F^- com certos componentes do alimento, incluindo cálcio, outros cátions di e trivalentes e o produto de coagulação do leite (TRAUTNER & EINWAG, 1989).

Em função de que no passado o mecanismo cariostático do flúor era compreendido através de uma ação estática deste elemento com tecidos mineralizados, ou seja, o flúor ingerido e absorvido era incorporado ao esmalte em desenvolvimento conferindo uma resistência à cárie, vários trabalhos estudaram a interferência de elementos inorgânicos na absorção do flúor, tais como: cálcio, magnésio, alumínio, molibdênio, dentre os quais o alumínio tem demonstrado maior afinidade de ligação com o flúor, transformando-o num complexo de baixa absorção (O.M.S., 1972; BRUDEVOLD e col., 1973; RENSBURG, 1979; STADTLER, 1990).

Em uma revisão sobre o metabolismo do fluoreto, SPENCER e col., 1981, relata que alguns elementos inorgânicos têm a capacidade de interferir na biodisponibilidade de F^- . Assim, foi de-

monstrado que o cálcio, fósforo e magnésio administrados em diferentes doses diárias inibem a absorção de F^- ingerido na dieta, em altas ou baixas doses, apenas em animais, porém esta inibição não foi verificada de maneira significativa em humano. Por outro lado, diferentes compostos de alumínio (sulfato, hidróxido, Al-EDTA) foram capazes de inibir a absorção intestinal do F^- tanto em animais quanto em humano. Estes mesmos autores relatam um experimento (SPENCER & LENDER, 1979) onde indivíduos que ingeriram cerca de 5 mg F^- /dia, através da dieta, tinham uma absorção de 96%, porém quando recebiam tratamento com 30ml de antiácido-hidróxido de alumínio, 3 vezes ao dia, a absorção do flúor reduzia para 41%; a excreção urinária do flúor era de 64% para indivíduos não tratados e 41% quando recebiam o tratamento com antiácido.

O flúor absorvido sistemicamente é distribuído do plasma para todos os tecidos e órgãos, sendo que o F^- é observado mais rapidamente nos tecidos bem perfundidos como coração, pulmões e fígado. O F^- apresenta uma afinidade seletiva para tecidos mineralizados, devido a sua incorporação na superfície de cristais ósseos pelo processo de troca iso-iônica e heteroiônica, posteriormente se incorpora de modo reversível ao cristal na forma de fluorapatita. Em condições normais aproximadamente 50% da entrada de flúor diária em adultos será depositada nos tecidos mineralizados e o restante excretado na urina (RENSBURG, 1979; WHITFORD, 1983; EKSTRAND & WHITFORD, 1988; WHITFORD, 1990; STADTLER, 1990).

A excreção do flúor pelo organismo pode ocorrer pelas vias renal, fezes, suor, saliva, leite materno, cabelo e provavelmente, lágrimas, sendo a principal delas a renal, que ocorre rapidamente e geralmente reflete a ingestão diária de flúor. A excreção renal do flúor é influenciada por alguns fatores:

- a) a ingestão total de flúor;
- b) o caráter regular ou acidental da exposição do indivíduo;
- c) deficiência renal crônica;
- d) fluxo urinário e
- e) pH da urina (O.M.S., 1972; WHITFORD e col., 1976; RENSBURG, 1979).

Nos indivíduos cuja ingestão diária é constante, se estudados ao longo de vários meses, a ingestão, a excreção urinária e as concentrações ósseas de fluoreto tendem a alcançar um estado de equilíbrio. Indivíduos que sofreram 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 de flúor permitem: a) deposição de aproximadamente a metade do excesso deste no sistema ósseo e b) excreção do restante na urina (O.M.S., 1972; SPENCER e col., 1981).

Em 1976, WHITFORD e col., relataram que a depuração renal do F^- em rato é um evento dependente do pH urinário. A urina dos animais foi inicialmente acidificada (NH_4Cl) e posteriormente

alcalinizada (NaHCO_3). Com o aumento do pH urinário verificou-se um aumento da excreção de fluoreto, podendo-se dizer que a depuração do F^- é diretamente proporcional ao pH urinário. Também neste trabalho os autores sugerem que a reabsorção tubular de F^- ocorre por difusão monoiónica, aparentemente na forma de HF. Vários estudos subseqüentes feitos em humanos confirmaram a dependência do pH na excreção renal do fluoreto (EKSTRAND e col., 1980 e WHITFORD, 1983).

Atualmente, o mecanismo da excreção renal do fluoreto é explicado basicamente pela filtração deste íon do plasma para os capilares glomerulares dentro da cápsula de Bowman, após o qual passa por um grau variável de reabsorção tubular. O mecanismo proposto para a reabsorção do fluoreto dos túbulos renais é semelhante àquele para a absorção gástrica, o qual envolve difusão do ácido fluorídrico (HF) pela células epiteliais, as quais são impermeáveis ao F^- . Quando a urina é relativamente alcalina, quase todo o fluoreto existe na forma iônica, que, devido a sua carga e tamanho permanece dentro do túbulo para ser excretada. Quando a urina é relativamente ácida, proporcionalmente a forma predominante de flúor é a não dissociada, aumentando portanto, a taxa de difusão (reabsorção) do HF do túbulo para o fluido intersticial (WHITFORD, 1983; EKSTRAND & WHITFORD, 1988; WHITFORD, 1990).

LECOMPTE & WHITFORD, 1982, estudando a farmacocinética do F^- proveniente de gel (FFA) para a aplicação tópica, em 4 crianças, verificou que a administração média de 37,4mg de F^- proporcionou uma retenção na boca de 17,4mg de F^- . A concentração

média de F^- na urina antes da aplicação do gel foi de $74,0\mu M$ e de corridas 5h após a aplicação, a excreção foi de $417\mu M$, mostrando um aumento significativo na excreção após 5h, o qual foi também acompanhado de um aumento na concentração de F^- plasmático.

As determinações de substâncias na urina estão sujeitas a muitas variáveis, principalmente relacionadas à diluição e concentração dessas substâncias, causadas pela maior ou menor ingestão de líquidos. Para se evitar essas interferências preconiza-se que as análises sejam realizadas em urina coletada durante as 24h do dia (NIOSH, 1984). Segundo SEKI e col., 1981, são descritos os seguintes níveis para as análises do fluoreto na urina: população normal, até $0,8mg/l$; população ocupacionalmente exposta, de $0,8$ a $4,0mg/l$ e para populações com risco de desenvolver fluorose, valores maiores que $4,0mg/l$.

2.3 - TOXICIDADE DO FLUORETO

O fluoreto, assim como a maioria das drogas é também uma substância tóxica, porém a dose empregada é a responsável pela sua diferenciação entre fármaco e tóxico (CURY, 1989).

A ingestão aguda do fluoreto, ou seja, em uma quantidade grande de uma única vez, pode ser seguida por sinais que se desenvolvem rapidamente e sintomas que podem resultar em morte. Quando ingerido cronicamente em quantidades relativamente pequenas durante o período de desenvolvimento do dente, o fluoreto pode produzir mudanças na qualidade e aparência do esmalte conheci-

das como fluorose dental. Também, quando relativamente grandes quantidades são ingeridas cronicamente, acima de um período de anos, mudanças quali e quantitativas ocorrem no sistema de mineralização óssea. Quando tais mudanças comprometem seriamente o esqueleto, o estado patológico instalado é chamado de fluorose esquelética (HARRIS, 1976; BROWN & KONIG, 1977; GOLINSKY, 1981; SMITH & HODGE, 1983; LARSEN, 1985; STROHMENGER, 1985; WHITFORD, 1987; RIPA, 1987; PENDRYS & STAMM, 1990).

Com relação à toxicidade aguda do fluoreto existem diversas variáveis que podem afetar o resultado de seu envenenamento. Em função disto, a dose letal 100% e as DL 50 e 10 não são certas, tanto que a literatura traz valores diferentes para a dose letal, como: $5\text{mgF}^-/\text{kg}$; $6-9\text{mgF}^-/\text{kg}$; $16\text{mgF}^-/\text{kg}$; $24-35\text{mgF}^-/\text{kg}$; $32-64\text{mgF}^-/\text{kg}$ e $100\text{mgF}^-/\text{kg}$. Esses valores surgiram a partir de relatos de toxicidade em adultos e crianças, assim, recentemente, tem sido sugerida uma dose para maior segurança, chamada de dose provavelmente tóxica (DPT), estimada em $5\text{mgF}^-/\text{kg}$, acima da qual os cuidados devem ser aumentados (WHITFORD & EKSTRAND, 1988).

Dentre a variedade de produtos odontológicos que contém F^- como: soluções de bochecho de 0,05 a 0,2% de F^- ; dentifrício a 0,1% de F^- e gel de FFA a 1,23% de F^- , somente o gel é o que oferece o maior risco (embora mínimo) de envenenamento, devido ao fato de ser possível atingir a DPT com uma quantidade de 8ml, em crianças com até 20kg (STROHMENGER, 1985; CURY, 1989). Assim, o uso indevido de gel de flúor pode levar à ingestão de quantidades tóxicas, porém na literatura não há relato de morte de paciente

que se submeteu à aplicação tópica do gel. Ressalta-se apenas um caso registrado em jornal não científico "Gazeta de Alagoas" (Alagoas/Brasil), de agosto de 1989, no qual uma criança de 3 anos recebeu aplicação tópica profissional de gel a 33% de NaF (Fluor-dente^R, Lab. Odonto Com. Imp. Ltda.), sem o uso das precauções de rotina, e aproximadamente 5h após a aplicação a criança veio a óbito.

EKSTRAND e col., 1981, em um estudo de farmacocinética do gel de fluoreto em 8 crianças e 5 adultos, já mencionado no item anterior desta revisão, relata que após a aplicação tópica uma criança atingiu um pico máximo de fluoreto no plasma da ordem de $1443\text{ngF}^-/\text{ml}$ ($76\mu\text{M}$) e efeitos secundários, como náuseas, vômito e dor abdominal, ocorreram apenas em um adulto, que apresentou níveis de F^- no plasma de $1000\text{ngF}^-/\text{ml}$, relatos estes já descritos por BEAL & ROCK, 1976. EKSTRAND e col., 1981, atribuem os efeitos secundários gastrointestinais à ingestão de flúor, que no estômago forma ácido fluorídrico (HF), irritando a mucosa onde ocorre a absorção.

SPAK e col., 1990, estudaram através de gastroscopia a mucosa gástrica de 10 indivíduos adultos, que retiveram cerca de 5,1mg de F^- (40% do aplicado) durante a aplicação tópica de gel de fluoreto a 0,42%. Neste estudo 7 dos voluntários apresentaram petéquias e erosões na mucosa gástrica. Estas injúrias na mucosa foram atribuídas ao HF formado em pH baixo no estômago, que nesta forma penetra com facilidade na membrana celular. Dentro da célula o HF se dissocia em F^- e H^+ , que provavelmente produz os efei-

tos tóxicos nos sistemas enzimáticos e causa injúria na estrutura celular. Estes efeitos do F^- observados na mucosa gástrica estão em acordo com o trabalho de SPAK e col., 1989.

Segundo HEIFETZ & HOROWITZ, 1984, os sinais e sintomas da toxicidade aguda de fluoreto são os seguintes:

a) gastrointestinais - náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e cãimbra;

b) neurológicos - parestesia, paresia, tetania, depressão do sistema nervoso central e coma;

c) sistema cardiovascular - pulsação fraca, hipotensão, palidez, choque, irregularidades e falência cardíaca;

d) química do sangue - acidose, hipocalcemia e hipomagnesemia.

Ainda segundo WHITFORD, 1987, podemos acrescentar a esta relação de características da intoxicação aguda por fluoreto: salivação excessiva e rápida, aumento da secreção nasal, espasmos das extremidades, convulsões generalizadas, respiração diminuída, hipercalemia (indica um efeito tóxico generalizado na função da membrana celular) e finalmente a morte ocorre dentro das primeiras horas depois da dose de fluoreto. Obviamente que o agravamento e complexidade dos sinais e sintomas aqui relacionados são proporcionais à dosagem de fluoreto a que o organismo está exposto em um quadro de intoxicação aguda (DUXBURY e col., 1982; STROHMENGER, 1985; NEWBRUN, 1987).

STROHMENGER, 1985, enfatiza que as manifestações clínicas gastrointestinais e algumas de origem neurológicas que ocorrem-

nas intoxicações agudas leves surgem, o mais rapidamente no tempo de 1 hora, e a morte, quando acontece, nos casos mais graves se dá geralmente dentro de 24 horas. Sintomas como vômito e diarreia podem perdurar por um tempo até maior.

SAKATA & CURY, 1987, em um estudo de absorção e nefrotoxicidade, verificaram que a ingestão de F^- durante a aplicação do gel atingiu seu nível máximo, no plasma, de aproximadamente 2000,0ng F^- /ml, 2h após o indivíduo em estudo não ter cuspid o excesso de gel aplicado topicamente. Esta concentração de F^- caracterizou além de náusea e mal-estar, uma nefrotoxicidade evidenciada por alterações de sódio, uréia e creatinina no sangue e na urina. A nefrotoxicidade também está relacionada com o tempo de manutenção de uma concentração moderada de F^- no sangue, a qual foi determinada por MAZZE e col., 1977, como sendo de 380ng F^- /ml mantida por aproximadamente 18h.

WHITFORD, 1989, estudando as concentrações de eletrólitos no plasma de ratos, associou-as à toxicidade aguda de fluoreto, quando os animais recebiam 85mg F^- /kg nas formas de NaF, MFP ou combinação de ambos, por via oral. Os eletrólitos estudados no sangue dos animais foram: F, Na, K, Ca e Mg. Os níveis de Na e Mg não foram alterados, também os níveis de F não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (NaF, MFP e combinação). Não houve nenhuma relação clara entre a morte dos animais e o grau de hipocalcemia. Porém, níveis elevados de K, acima de 5,0mEq/l foram relacionados à morte de animais. Com isto, o autor sugere que a hipercalemia é um evento indicativo de

toxicidade aguda de F^- que terminam fatalmente.

2.4 - REATIVIDADE DO FLUORETO COM O ESMALTE

A partir da observação de que o flúor previne a cárie dental através da ingestão de água fluoretada, vários estudos foram realizados no sentido de se desvendar o mecanismo pelo qual este elemento interfere na dinâmica do desenvolvimento da lesão de cárie. Inicialmente, acreditou-se que o flúor incorporado estaticamente ao esmalte, na forma de apatita fluoretada (AF), conferia ao dente a resistência à cárie em função de sua nova composição química, que o tornava menos solúvel em pH baixo (ISSAC e col., 1958). Sabe-se hoje que esta compreensão é infundada, pois o comportamento físico-químico de solubilidade da AF é o mesmo que o da hidroxiapatita (HA) (ARENDS e col., 1983). Portanto, o efeito cariostático já demonstrado pelos tratamentos tópicos (BROWN & KÖNIG., 1977 e ERICSON, 1978) não está relacionado à quantidade de flúor incorporado ao esmalte (ENGLANDER e col., 1967 e BROWN & KÖNIG, 1977), mas à formação de uma camada globular de fluoreto de cálcio formado sobre o esmalte que foi demonstrado pela primeira vez em 1945 por GEROULD.

A aplicação de agentes tópicos acidulados à superfície do esmalte causa uma ligeira dissolução do esmalte e concomitantemente precipita produtos de reação contendo flúor (BRUDEVOLD e col., 1963; AASENDEN e col., 1968; CASLAVSKA e col., 1975 e HELLSTROM & ERICSON, 1976). De acordo com McCANN, 1968, o princi-

pal produto de reação formado rapidamente e depositado na superfície do esmalte, após a aplicação tópica de agentes contendo flúor acidulado, é o fluoreto de cálcio (CaF_2). Este entra em equilíbrio com a saliva e grande parte é solubilizada nas primeiras 24 horas após a aplicação (MELLBERG e col., 1966; ARENDS & SCHUTHOF, 1975; BROWN & KONIG, 1977; REITIEF e col., 1980) e apenas uma pequena quantidade de flúor fica retida por mais tempo. A quantidade de CaF_2 formada é diretamente proporcional à concentração de flúor utilizado no método e inversamente ao pH do produto (DUKE & FORWARD, 1978), ou seja, forma-se mais CaF_2 quando se utiliza solução para bochecho com NaF a 0,2% do que a 0,05%, ou solução de NaF a 2%, pH 3,0-4,5 em H_3PO_4 (FFA), do que NaF a 2% em solução aquosa (solução neutra). A fração CaF_2 absorvida ou aderida livremente à superfície do esmalte representa a maior fração de flúor retido e deve servir como um reservatório disponível e imediato de flúor para a parte mineral do dente e talvez se constitua num fator primário na produção do efeito cariostático, pois o flúor deste reservatório poderia ser redepositado diretamente em áreas de desmineralização e cavidades, reduzindo a perda mineral e promovendo uma reprecipitação das estruturas estáveis de apatita (ØGAARD e col., 1983).

Outra forma de retenção mais permanente do flúor no esmalte é a sua ligação com a apatita, formando uma apatita fluoretada $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OH}_2\text{F}_x]$ (ARENDS & SCHUTHOF, 1975), a qual parece ser a forma mais estável para a retenção de flúor (DIJKMAN e col., 1982 e BERRA e col., 1989) e que teoricamente, reduziria

significativamente a solubilidade do esmalte (DRIESEBENS, 1973). Apesar disto, questiona-se se o aumento da concentração de AF teria uma redução clinicamente significativa na solubilidade do esmalte (McCANN, 1968 e DIJKMAN e col., 1983). Contudo, o aumento do flúor na forma de AF, adquirido topicamente, deve se restringir predominantemente nas superfícies do cristal do esmalte, onde mesmo um pequeno aumento de flúor poderia ter um efeito marcante na solubilidade dos cristais de apatita, fazendo com que a fluoroapatita se incorpore à rede cristalográfica de hidroxiapatita (BROWN & KONIG., 1977).

A efetividade dos diversos tratamentos tópicos com flúor depende da quantidade do flúor total formado sobre o esmalte e até mesmo dentina (SHANNON e col., 1976). Este flúor total representa um conjunto de produtos formados na superfície do dente, quimicamente organizado na forma de sais mais ou menos estáveis na cavidade bucal, que são: CaF_2 e AF (BROWN & KONIG, 1977). Portanto, o aumento na formação do flúor total na superfície do dente, seja na forma de CaF_2 ou AF, é considerado de interesse para se avaliar os métodos de prevenção da cárie a serem indicados individualmente ou em programa de saúde pública oral, considerando os riscos à cárie a que estão expostos o indivíduo e a comunidade.

Vários fatores influenciam a incorporação e a retenção do flúor total na superfície do esmalte, que recebem aplicação de flúor tópico. Entre eles citamos:

a) a concentração inicial de flúor no esmalte que foi demonstrada ser função inversa ao flúor incorporado (NICHOLSON & MELLBERG, 1969 e RETIEF e col., 1983);

b) a maturidade do dente, uma vez que os poros da superfície do esmalte diminuem em extensão com a sua maturação (CRABB, 1976);

c) a idade de irrompimento, pois foi verificada *in vitro* uma maior incorporação e penetração de íons flúor em dentes que estavam inclusos do que em dentes presentes na cavidade bucal, após a aplicação tópica de FFA (MELLBERG & NICHOLSON, 1968 e SILVERSTONE & JOHNSON, 1971);

d) a presença de cárie inicial, pois está bem estabelecido que esta lesão tem concentrações de flúor mais elevadas do que o esmalte íntegro (LITTLE e col., 1962; HALLSWORTH & WEATHERELL, 1969) e incorpora mais flúor dos agentes tópicamente aplicados (BRUDEVOLD e col., 1957; CLARKSON e col., 1981);

e) tipo do agente tópico e método de aplicação: a grande variedade disponível de agentes tópicos para uso profissional tem mostrado diferenças significantes na incorporação de fluoreto pelo esmalte a partir das diferentes formas como, solução e gel de FFA, fluoreto de amina, verniz de fluoreto silano, monofluorofosfato e outros (ANTILA e col., 1972; KIRKEGAARD, 1977; AREMDS & SHUTHOF, 1975 e BARBAKOW e col., 1983);

f) local ou sítio na superfície do esmalte: tem sido demonstrado que a distribuição do fluoreto na superfície do esmalte se faz de maneira desigual em função, provavelmente, de regiões com acúmulo de placa acidogênica, formando porosidades e con-

qüentemente, aumentando a incorporação de F^- em certos locais do esmalte (ATHANASSOULI e col., 1988 e MDK e col., 1990); portanto, a quantidade de fluoreto total incorporado e retido no dente, após a aplicação tópica, não apresenta um padrão de normalidade que possa ser fixado ou definido.

Embora não haja uma padronização para a quantidade de fluoreto total encontrado no dente, após a aplicação tópica, tentativas para intensificar a incorporação e/ou retenção do flúor ao dente, e conseqüentemente aumentar os efeitos do tratamento, tem sido feitas. BROWN & KÖNIG, 1977, menciona experimentos que propõem um aumento no tempo de reação do fluoreto, indicando que mais F^- é retido em esmalte, tratado *in vitro*, se procedimentos de lavagem não forem aplicados após várias horas seguidas ao tratamento. Também são citados na mesma referência, métodos para pré-tratamento do esmalte, que favorecem um aumento do fluoreto total, tais como: a) desmineralização do esmalte por ataque ácido seguido de desproteínização com etilenodiamino (AASENDEN e col., 1968) para aplicação de FFA; b) pré-tratamento de FFA seguido da aplicação de fluoreto estanhoso; c) indução da formação de fosfato dicálcio di-hidratado a partir de um pré-tratamento com ácido fosfórico sobre a superfície do dente, o que sugere, segundo CHOW & BROWN, 1973a,b, que a conversão deste produto formado participe do mecanismo de retenção de F^- aumentando-o e d) uso de complexantes de íon flúor na superfície do dente.

McCANN, 1969, observou *in vitro* e *in vivo* o efeito da formação de complexantes de íon flúor na incorporação e retenção deste com o esmalte, quando submetido a tratamento e processos de lavagem com vários metais (Al, Ti, Zr, La, Fe, Be, Sn, Mg, Zn), seguido de solução de FFA (0,1M H_2PO_4 , 1,2% de F^- , pH 3,2) em esmalte íntegro. Em geral, o aumento da incorporação e retenção de fluoreto pelo esmalte, poderia se verificar com qualquer metal polivalente capaz de formar fortes complexos de fluoreto, enquanto simultaneamente ligam-se fortemente aos cristais de apatita do esmalte. Os metais bivalentes (incluídos o Be e o Sn), foram ineficazes pois não puderam realizar ambas as funções ao mesmo tempo. O alumínio, dentre os metais utilizados por McCANN, 1969, foi estudado no trabalho de maneira mais extensiva, tanto na forma de sal como complexo flúor-alumínio, com aplicações antes, durante e após o tratamento com FFA. A retenção máxima foi obtida quando o esmalte foi primeiro tratado com uma solução de sal de Al, seguida pela aplicação tópica de FFA. Esmalte tratado por 1 min com 0,05M de $Al(NO_3)_3$, posteriormente 3 min com FFA e lavado 48h a pH 5,5, em tampão acetato contendo 1mM de Ca e 5mM de P, reteve 1875 ppmF (25 μ m de profundidade) comparado a 790 ppmF (25 μ m de profundidade) quando recebeu apenas FFA. Dentes extraídos uma semana após um tratamento similar *in vivo* mostraram grande retenção de F^- (3875 ppmF comparado a 365 ppmF de FFA apenas, em profundidade de 50 μ m). O titânio apresentou um aumento da retenção de F^- maior do que o alumínio (Al = 1730 ppmF e Ti = 3570 ppmF, a 25 μ m de profundidade), quando soluções a 0,05M de Ti e Al foram aplicadas *in*

vitro por 1 min, seguido do tratamento de FFA por 3 min. Essas descobertas sugeriram ao autor que os complexos de fluoreto poderiam ser usados no tratamento tópico como um meio de aumentar a fixação do F^- ao esmalte. Resultados e objetivos semelhantes ao de McCANN, 1969, foram verificados e demonstrados por REGOLATI e col., 1969, 1974 em trabalhos experimentais com rato utilizando alumínio, titânio e NaF e NEBRI e col., 1982 em trabalho *in vitro* com dentes humanos utilizando $AlCl_3$, $ZnCl_2$ e NaF.

O mecanismo provável para o aumento da retenção de F^- no esmalte, parece estar relacionado à atração do fluoreto ao metal complexo, o qual é previamente ligado à hidroxiapatita em substituição a átomos de cálcio da superfície. Quando o fluoreto é aplicado, pelo menos inicialmente, ele se liga ao metal formando um complexo. A formação de fluorapatita não parece ser parte do mecanismo de retenção do F^- (McCANN, 1969; FISHER & McCONNELL, 1969 e BROWN & KÖNIG, 1977).

Além do aumento na incorporação e retenção de F^- no esmalte pré-tratado com metais complexantes, estudos têm demonstrado que aplicações, nas superfícies do dente de rato, de cloreto de alumínio, tetracloreto de titânio e NaF sozinhos e combinados com fluoreto (NaF), causam uma diminuição significativa na taxa de dissolução ácida destas superfícies (KLEBER & PUTT, 1984), quando os animais receberam, após as aplicações, uma dieta cariogênica. Apesar dos elevados conteúdos de fluoreto incorporado e baixa taxa de dissolução ácida, a incidência de cárie nos animais pré-tratados com alumínio e titânio não foi menor do que naqueles

pré-tratados com F^- exclusivamente (REGOLATI e col., 1969 e 1974). Uma possível explicação para esta falta de correlação entre concentração de fluoreto e inibição de cárie é que o F^- incorporado fortemente no esmalte tem um papel menor no processo de cárie. LARSON e col., 1974, demonstraram que uma grande proteção à cárie ocorre quando a concentração de fluoreto, relativamente baixa, mantida constantemente durante um período de teste de cárie, foi mais eficiente do que quando o mesmo teste foi aplicado a dentes com altas concentrações de F^- incorporado antes do início do teste. Isto vem ratificar o que já foi mencionado nesta revisão, que o importante no controle do processo de cárie é o fluoreto dinamicamente presente nos processos de des-remineralização do esmalte do dente.

3 - PROPOSIÇÕES

Sendo a aplicação tópica de fluoreto em forma de FFA em gel um meio efetivo na prevenção da cárie dentária, a alta concentração do íon nos produtos comercializados no Brasil e ainda, considerando que as medidas adotadas na rotina clínica profissional de aplicação do gel não atuam sobre o fluoreto ingerido, no presente trabalho objetivamos a:

1 - Avaliar *in vivo* os efeitos do hidróxido de alumínio como medida para diminuir a absorção de F^- , a nível do trato gastrointestinal, após ingestão de gel proveniente da aplicação tópica;

2 - Avaliar *in vivo* a interferência do hidróxido de alumínio na reatividade do F^- com o esmalte dental humano;

3 - Analisar *in vivo* aspectos farmacocinéticos e toxicológicos ocorridos com a ingestão de flúor durante a aplicação tópica de gel.

4 - PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 - CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo pode ser classificado como uma pesquisa do tipo experimental, composta por duas fases: a fase clínica e a fase laboratorial (TRIPODI e col., 1975), com o propósito de se verificar aspectos de farmacocinética e toxicologia do flúor no organismo humano e de reatividade com esmalte dental, tratado ou não com substância antiácida, contendo hidróxido de alumínio - $Al(OH)_3$.

O experimento foi conduzido duplamente cego (VIEIRA e HOSSNE, 1987), de forma que nem os pesquisadores nem os voluntários soubessem ao longo das duas fases qual era o grupo tratado e o não tratado, evitando-se a tendenciosidade tanto nas respostas dos voluntários como na avaliação dos pesquisadores.

As principais características deste tipo de estudo foram: manipulação experimental de mais de uma variável independente e a amostra foi simultaneamente grupo controle e tratado (experimento cruzado).

4.2 - CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Na amostra, as variáveis-respostas estudadas foram: concentração de flúor no sangue (absorção), na urina (excreção) e no esmalte dental (formado e retido); a concentração de eletrólitos

do fluido extra-celular (sódio, potássio, cálcio, magnésio e fósforo) e relato sintomatológico dos indivíduos. Para a determinação destas variáveis a amostra foi constituída por dez (10) pessoas, de ambos os sexos, adultos, todos em fase de curso universitário, residentes em Piracicaba-SP, que consomem regularmente água de abastecimento público fluoretada, com aproximadamente 0,7 ppm de F^- , aparentemente saudáveis, sem relato de uso crônico ou agudo de medicamento ou qualquer distúrbio (p.e. gástrico ou renal) de saúde.

Os voluntários receberam todas as informações básicas relativas ao experimento por meio de um documento (Anexo 1), em duas vias (voluntário e pesquisador) denominado "Informação e Consentimento Pós-Informação para Pesquisa Clínica", que além das informações básicas, identifica os responsáveis pelo experimento, faz expectativas de resultados e dá consentimento aos pesquisadores para a aplicação dos testes. Tal documento foi elaborado com base na Resolução 01/88 do CNS/MS (BRASIL, 1988) e segundo ORBAN & GOTTLIEB, 1979. Aos voluntários foram dadas informações e/ou esclarecimentos adicionais de forma verbal e/ou através de trabalhos científicos publicados, quando solicitado. Também foi solicitado a cada voluntário, o maior empenho possível, no sentido de diminuir a margem de erro e as dificuldades, tão freqüentes na experimentação com seres humanos.

Informações específicas de cada voluntário constam do Quadro 1 e foram coletadas por meio de um questionário próprio (Anexo 2), o qual serviu de subsídio para caracterizar a amostra.

Quadro 1: Dados pessoais dos voluntários que participaram do experimento

VOLUNTÁRIO	IDADE (anos)	SEXO	PESO (KG)	ALTURA (m)	BEBE ÁGUA COM F	DISTÚR BÍO DE SAÚDE E USO DE MEDICAMENTO	ATIVIDADE PRINCIPAL
1	18	Fem	65,25	1,68	Sim	Não	Est. Univ.
2	23	Masc	65,80	1,78	Sim	Não	Est. Univ.
3	24	Masc	58,75	1,70	Sim	Não	Est. Univ.
4	25	Masc	66,80	1,76	Sim	Não	Est. Univ.
5	33	Masc	79,35	1,73	Sim	Não	Est. Univ.
6	22	Masc	70,80	1,81	Sim	Não	Est. Univ.
7	19	Masc	71,80	1,75	Sim	Não	Est. Univ.
8	28	Masc	65,80	1,72	Sim	Não	Est. Univ.
9	32	Masc	60,25	1,70	Sim	Não	Est. Univ.
10	25	Masc	73,30	1,76	Sim	Não	Est. Univ.

Est. Univ. = Estudante Universitário

As variáveis de cada voluntário, que constam do Anexo 2 e do Quadro 1, tais como: idade, peso, ingestão de água fluoretada, atividade, uso de medicamentos, distúrbios renais ou gástricos, foram particularmente levados em consideração, pois são dados passíveis de influenciar as variáveis-respostas em estudo.

A fase clínica do trabalho foi realizada em 2 etapas denominadas X e Y, que significam controle (placebo) e tratado (com hidróxido de alumínio), porém no momento de sua execução nem o pesquisador nem o voluntário sabiam se X ou Y representavam tratado ou controle, caracterizando um experimento duplo-cego. Posteriormente, após o término da fase experimental, foi revelado que a etapa X correspondia ao controle (placebo) e a Y à tratada (com hidróxido de alumínio).

No primeiro encontro com os 10 voluntários, foi realizada a fase clínica, quando 5 pessoas, sorteadas entre as 10, parti

ciparam da etapa X e as demais da etapa Y, sendo que a execução foi programada de maneira alternada, ou seja, uma pessoa na etapa X, seguida de outra na etapa Y e assim por diante, em horários pré-determinados. No segundo encontro, decorridos 07 dias após o primeiro, o atendimento dos voluntários estava programado para os mesmos horários, porém com a troca de etapas, ou seja, a pessoa que participou no 1º encontro da etapa X, neste momento participou da etapa Y e vice-versa, eliminando-se casualidades ou tendências na conclusão do experimento em qualquer das etapas. Assim, esta amostra não foi dividida em grupos experimentais, como normalmente ocorre, pois a mesma funcionou como grupo experimental e controle, simultaneamente, isto é, a etapa onde não houve tratamento - X (placebo) foi considerada o controle e a etapa tratada - Y (com hidróxido de alumínio) foi considerado o tratamento experimental propriamente dito.

4.3 - DESCRIÇÃO DO EXPERIMENTO - MATERIAIS E MÉTODOS

4.3.1 - Materiais

Neste item, se relacionam os materiais considerados principais e de indispensável descrição para fins de avaliação do presente trabalho. Assim, foram classificados em materiais de consumo e permanentes, para que a exposição se torne mais didática.

Os materiais de consumo foram: gel de fluoreto e fosfato acidulado para uso tópico na concentração de 1,23% de íon flúor (ou 12.300 ppm F^- , segundo o fabricante), a partir de fluoreto de

sódio e ácido fluorídrico além de ácido fosfórico 0,1M, sabor cereja, marca Fluoride Gel^R da Sybrom-Kerr Ind. e Com. Ltda.; comprimidos antiácidos contendo unicamente como princípio ativo hidróxido de alumínio de marca Pepsamar^R, fabricado por The Sydney Ross Co. (formulação deste comprimido consta do Anexo 3) e comprimidos placebo sem hidróxido de alumínio à semelhança do anterior, produzido especialmente para este experimento pelo mesmo fabricante (formulação - Anexo 3).

Os materiais permanentes ou equipamentos utilizados foram: 02 potenciômetros (medidor de pH/ions específicos - mod. pH IE 800 - Procyon^R e Orion Research^R, model 701/digital pHmeter); eletrodo para pH (Orion^R, cat. 910100, USA) e eletrodos para determinação de ion flúor (eletrodos Procyon^R; ref. 94-09 - específico para F⁻, associado ao de referência - ref. 90-01 e eletrodo combinado para F⁻ ref. 96-09), os quais medem a concentração de ion flúor livre em solução aquosa; espectrofotômetro digital B34211 da Micronal^R usado para dosagem de fósforo inorgânico; fotômetro de chama B262 da Micronal^R usado para dosagens de sódio e potássio e aparelho Plasma ATOMCOMP, model 975 (Jarrell - Ash, div. of Fisher Scientific Company) usado para determinação de cálcio, magnésio e fósforo inorgânico.

4.3.2 - Métodos

4.3.2.1 - Fase Clínica

A fase clínica deste trabalho, que corresponde à experi-

mentação com seres humanos foi realizada dentro de padrões considerados desejáveis para os preceitos éticos, de qualidade científica e legalidade. Trabalhou-se com o máximo de transparência e verdade para com os voluntários, dando-se a eles total liberdade na interrupção do consentimento para a continuidade da pesquisa, uma vez que não havia nenhuma forma de coação ou premiação aos participantes.

4.3.2.1.1 - Preparação e Orientação dos Voluntários

Os voluntários selecionados para integrarem a amostra foram reunidos dois dias antes do início do experimento, quando receberam dos pesquisadores todas as orientações detalhadas sobre a pesquisa e formalmente consentiram suas participações. As orientações para o preparo prévio dos 10 voluntários foram as mesmas para ambas as etapas (X e Y) do experimento que são as seguintes:

a) Coleta de urina de 24h

A urina total ou de 24h foi requisitada um dia antes e no dia do experimento, sendo que a coleta do dia anterior foi considerada o controle em relação ao dia do experimento.

b) Jejum absoluto de 8h

A partir da 00h00 (zero hora) do dia de realização do experimento todos os voluntários se abstiveram da ingestão de água e alimento (jejum absoluto) até o início do teste, o que garantiu à metodologia um período de jejum de no mínimo 8 horas, período considerado necessário para o esvaziamento gástrico.

c) Escovação supervisionada dos dentes

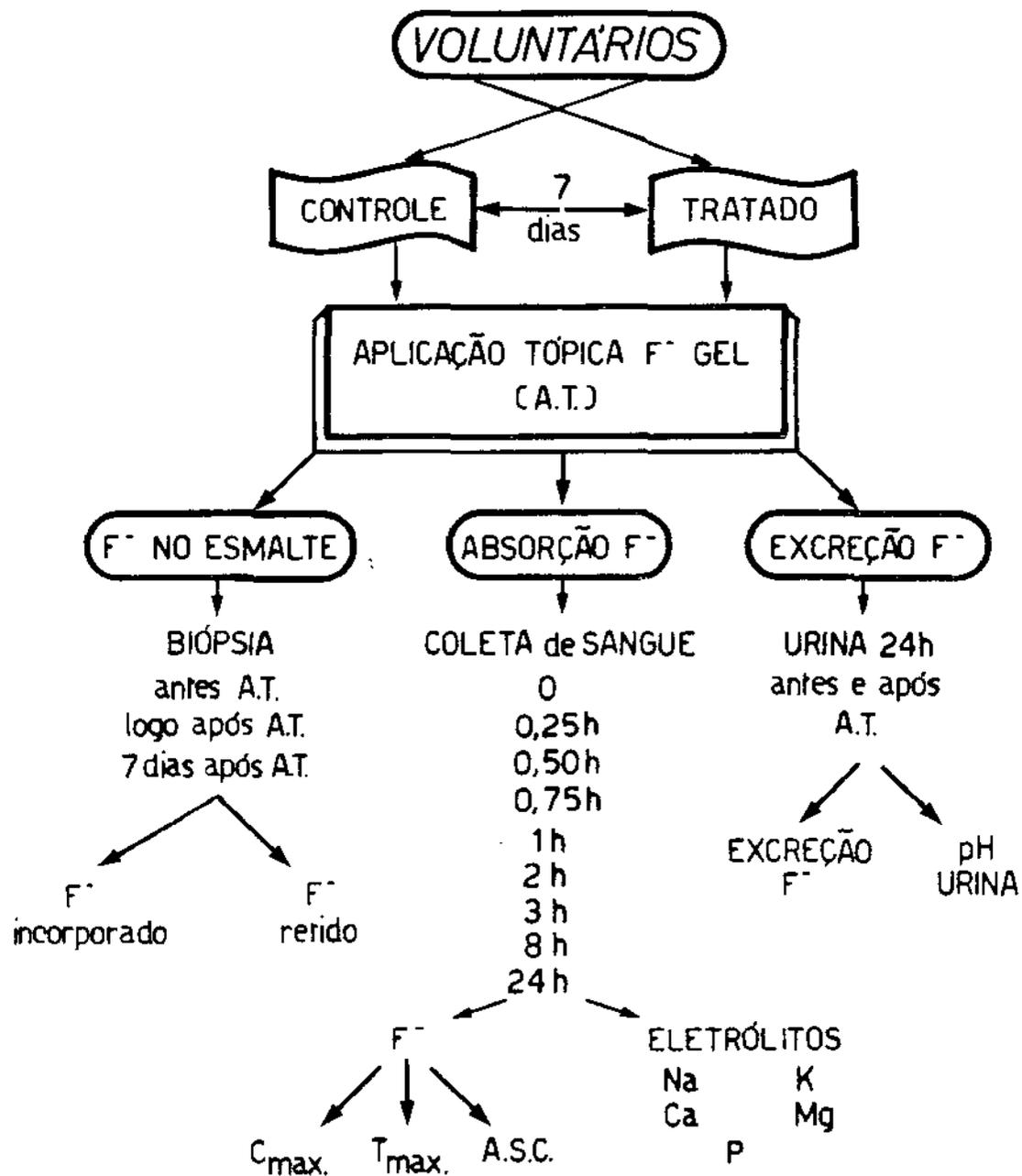
No dia do experimento a escovação dos dentes foi feita 3 min antes do início do teste, de modo supervisionado, durante 1 min, com creme dental sem flúor.

d) Ingestão de líquido e alimento

Após 2h do início do experimento foi permitida a ingestão de líquido e alimento de maneira controlada, ou seja, cada pessoa ingeriu, no máximo, 100 ml de água e 06 biscoitos tipo água e sal. Após 3h do início, foi liberada a ingestão de líquidos e alimentos.

**4.3.2.1.2 - Tratamento e aplicação tó-
pica de flúor em Gel - Ro-
teiro de execução da Fase
Clínica**

Todos os procedimentos descritos a seguir encontram-se sumarizados nos fluxogramas 1 e 2, para maior compreensão dos métodos empregados.



Fluxograma 1 - Sumarização dos procedimentos metodológicos.

GRUPO CONTROLE



- Profilaxia
- Biópsia



- Isolamento
- Mastigação comprimido Placebo
- Aplic. Tóp. Flúor



- Lavagem
- Biópsia logo após



- Biópsia 7 dias após

DOSAGENS DE
- ÍON FLÚOR
- FÓSFORO

GRUPO TRATADO



- Antiácido $Al(OH)_3$



DOSAGENS
- ÍON FLÚOR
- FÓSFORO



Fluxograma 2 - Sumarização dos procedimentos para a realização de biópsia por ataque ácido no esmalte *in vivo*.

A fase clínica foi realizada no período da manhã, quando o voluntário chegava em horário pré-determinado, em jejum, trazendo a urina de 24h do dia anterior, a qual serviria de controle para a 1^ª etapa (X ou Y) a que estaria sendo submetido, conforme sorteio prévio.

Determinava-se o peso corporal (Kg) do voluntário para cálculo da quantidade de flúor a ser aplicada e coletava-se sangue (tempo zero).

O voluntário era encaminhado para fazer higienização oral, através de escovação supervisionada (creme dental sem flúor, durante 1 min) e em seguida realizava-se a biópsia do esmalte do incisivo lateral superior direito (grupo controle) ou esquerdo (grupo tratado) no terço médio da face vestibular (antes da aplicação tópica). Isolava-se com verniz cavitário a face vestibular dos dentes incisivos central e lateral superior esquerdo (grupo controle) ou o direito (grupo tratado), que seriam destinados às avaliações da 2^ª etapa (X ou Y).

Na seqüência, o voluntário mastigava 02 comprimidos X (controle, se a etapa fosse X) ou Y (hidróxido de alumínio, se a etapa fosse de tratamento Y), os quais foram sorteados para cada voluntário. Os comprimidos fornecidos tinham o mesmo tipo de rótulo que o produto comercial Pepsamar^R e a posologia utilizada foi a mínima recomendada pelo fabricante The Sydney Ross Co. (Reg. MS-0242.0052).

Terminada a mastigação dos comprimidos, aplicava-se topicamente flúor em gel (Fluoride Gel^R-Kerr, a 1,23%) na dose de 2,2 mg F/Kg, dose próxima àquela utilizada por D'ANGELO & CURY, em

moldeira dupla articulável com esponja modelo Flura-Tray^R-Kerr, durante 4 min, solicitando ao voluntário, durante este tempo, para proceder como se estivesse mastigando.

Decorridos 4 minutos, retirava-se a moldeira colocando-a em um béquer, no qual o voluntário cuspiu exaustivamente o gel retido na cavidade bucal. O gel recuperado neste recipiente foi posteriormente diluído da moldeira e esponja com água destilada e deionizada e completado o volume final para 1000 ml em balão volumétrico. Posteriormente, na fase laboratorial, esta solução foi utilizada para determinar a quantidade de flúor recuperada (ou não deglutida), após aplicação tópica.

Imediatamente após a expectoração do gel, foi feita a segunda biópsia de esmalte em incisivo central superior direito (grupo controle) ou esquerdo (grupo tratado), no terço médio, da posição vestibulo distal, para determinação do flúor formado imediatamente após a aplicação tópica. Precedeu esta biópsia, a remoção do gel em excesso da superfície com auxílio de uma gaze e lavagem com água deionizada por 45 segundos.

Foi colhido sangue do voluntário nos tempos: 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 8,0 e 24,0h, após a aplicação tópica do flúor em gel. Também coletou-se urina de 24h do dia do experimento, sendo que a aplicação tópica do flúor em gel precedeu a 2^ª urina deste dia. Durante o dia do experimento, os casos de indisposição sintomática, quando mencionada pelo voluntário, foram anotados na respectiva ficha clínica (Anexo 2).

Após 07 dias da aplicação tópica, a terceira biópsia de esmalte em incisivo central superior direito (grupo controle) ou

esquerdo (grupo tratado), no terço médio, na posição vestibulo me-
sial, foi realizada para determinação do flúor retido após 07
dias. A partir deste momento iniciava-se a 2^ª etapa para o volun-
tário, que repetia a mesma seqüência já relatada, diferindo na
administração do comprimido, ou seja, se na 1^ª etapa recebeu com-
primido X, na 2^ª receberia comprimido Y ou vice-versa.

4.3.2.1.3 - Coleta de materiais bioló- gicos

Os materiais biológicos coletados para a determinação
das variáveis-respostas foram: esmalte dental, sangue e urina, os
quais após obtenção foram armazenados em frascos adequados e man-
tidos a -10°C, até o momento da análise.

a) Esmalte dental

As coletas de esmalte dental foram realizadas em incisi-
vos superiores antes de cada etapa (X e Y) para se estabelecer os
grupos: antes, logo após e 07 dias após a aplicação tópica do
flúor.

A metodologia aplicada para esta coleta foi através da
biópsia nos dentes citados, segundo procedimento descrito por
BRUDEVOLD e col., 1975 e modificado no presente trabalho, que con-
siste na remoção de uma camada de esmalte por ataque ácido. As-
sim, preparou-se a superfície do dente inicialmente com higieniza-
ção oral, através de escovação supervisionada seguido de um isola-
mento absoluto com lençol dique de borracha. O terço médio da fa-
ce vestibular do dente foi então secada, sobre o qual aplicou-se

firmente uma fita adesiva (fita mágica, 810 Scotch^R - 3M com dimensões aproximadas de 0,05 x 6 x 10 mm (variável de acordo com o tamanho do dente), contendo no centro uma perfuração circular regular com diâmetro de 2 mm. Com uma pipeta automática colocou-se 5,0 µl de HClO₄ 0,1M, sobre o círculo delimitado pela fita adesiva, única região exposta do esmalte, e movimentou-se a gota formada com a ponta da pipeta durante 20 segundos; após este tempo aspirou-se a solução, transferindo-a para um tubo de amostra. Imediatamente, aplicou-se 5,0µl de solução TISAB (Total Ionic Strength Adjustor Buffer-Anexo 4) para remover e neutralizar a solução ácida residual, bloqueando o ataque ácido, e após 5 segundos a solução foi aspirada e transferida para o mesmo tubo da amostra. Finalmente, a região do dente que sofreu o ataque ácido foi enxugada com papéis circulares Whatman (nº 1, 4mm de diâmetro) e transferidos, também, para o tubo de amostra. Terminada a biópsia, o dente foi lavado com água e retirou-se a fita adesiva e o lençol dique.

b) Sangue

A coleta de sangue (5 ml) se deu por punção da veia radial nos tempos zero (antes do início do experimento); 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0 e 24,0h após a aplicação tópica do gel, para cada uma das etapas (X e Y). Das amostras de sangue de todos os tempos, foi obtido soro após a retração do coágulo à temperatura ambiente e centrifugação a 2500 rpm, durante 10 min. O soro, transferido para frascos de armazenamento, foi utilizado para as determinações de íons flúor, sódio, potássio, cálcio, fósforo e magnésio.

c) Urina

A coleta de urina para determinação da excreção renal de flúor em 24h foi realizada um dia antes e no dia da execução de cada etapa (X e Y), sendo a primeira utilizada como controle de cada etapa.

Os voluntários foram orientados no sentido de desprezar a 1^ª urina do dia anterior ao experimento (controle). Assim, a coleta se iniciou com a 2^ª urina do dia até a 1^ª urina do dia seguinte (dia do experimento). Este procedimento foi adotado também para o dia de teste, de modo que a 2^ª urina deste dia ocorreu sempre após a aplicação tópica do flúor em gel, em ambas as etapas.

4.3.2.2 - Fase laboratorial

Esta fase compreende a aplicação de métodos analíticos instrumentais de análise aos materiais biológicos e não biológicos coletados, provenientes da fase clínica que a precedeu, para a determinação da concentração de flúor (sangue, esmalte, urina e ingerido na aplicação tópica); fósforo inorgânico (esmalte); sódio, potássio, cálcio, magnésio e fósforo inorgânico (sangue). As determinações das variáveis mencionadas foram realizadas em duplicatas e considerado o valor médio, exceto sangue.

4.3.2.2.1 - Determinação do íon flúor

- Generalidades

Para esta determinação, utilizou-se o método potenciométrico com eletrodo específico ou sensível a íon flúor de procedência já mencionada. O método baseia-se na seletividade do cristal fluoreto de lantânio do eletrodo a íon flúor, o qual mantém-se em contato internamente com solução contendo KCl e NaF em concentrações fixas; nesta solução acha-se imerso um eletrodo de Ag/AgCl. O eletrodo responde à atividade do íon flúor, em meio neutro a moderadamente ácido, sendo o pH ótimo entre 5,0 - 5,5; o qual também requer uma força iônica constante (FRANT & ROSS, 1966 e OHLWEILER, 1981).

A concentração de íon flúor em uma amostra foi dada em função da diferença de potencial (mV) estabelecido entre o F^- do material em análise e a solução interna de F^- (do eletrodo). Assim, a partir de um grupo de soluções padrões de diferentes concentrações de F^- , estabeleceu-se uma curva de calibração (mV/concentração de F^- , em papel mono-log), que é inversamente proporcional à diferença de concentração de F^- nos padrões. Determinando-se a diferença de potencial (mV) do F^- da amostra, fez-se uma interpolação na curva de calibração, previamente estabelecida, transformando-a em concentração de íon flúor.

4.3.2.2.2 - Determinação do íon flúor no sangue

Para a análise do íon flúor absorvido sistemicamente foi feita dosagem no sangue utilizando-se o método de EKSTRAND, 1977, modificado por CURY, 1984. Desta forma, foi preparada uma curva de calibração por adição de solução padrão de F^- (10 ppm F^- , Orion Res.^R) variando de 10 a 80 ng F^- /ml em tampão acetato 7,5M, contendo CDTA a 2% (Sigma^R n° D1383) como descomplexante de fluoreto. A amostra a ser dosada foi preparada com volumes de soro que variavam de 1,0 ml a 0,1 ml, em função do tempo de coleta do sangue após a aplicação tópica do gel, seguido de 0,1 ml de tampão acetato 7,5M (e CDTA 2%) e completando-se o volume final de 1,1 ml com água destilada e deionizada, se necessário.

Após obter as leituras potenciométricas: E_{x_0} (amostra tamponada), E_{x_1} (após adição do padrão) e E_{x_2} (após diluição), a concentração do íon flúor no soro foi determinada pela equação abaixo, modificada de EKSTRAND, 1977, pela inversão da diferença entre E_{x_1} e E_{x_2} (CURY, 1984):

$$C_A = \left[\frac{C_P}{\text{antilog} \frac{E_{x_1} - E_{x_0}}{S} (11) - 10} \right]$$

onde:

C_A = Concentração da amostra

C_P = Concentração do padrão

$$S = \frac{E_{x1} - E_{x2}}{\log 2}$$

E_{x0} = Leitura da amostra tamponada

E_{x1} = Leitura após adição do padrão

E_{x2} = Leitura após diluição

Os resultados da concentração de flúor nas amostras foram expressos em ngF^-/ml .

A partir das dosagens de F^- no sangue foi traçada curva de absorção de F^- em função do tempo, para cada voluntário. Desta curva foram determinados:

- a) o pico de concentração máxima do íon (C_{max}), expresso em ngF^-/ml ;
- b) tempo de pico de concentração máxima (T_{max}), expresso em h;
- c) Área sob a curva de concentração - tempo sanguíneo (ASC), determinada matematicamente pela área trapezoidal, expressa em $\text{ngF}^-/\text{ml} \cdot \text{h}$ (DITBERT & DISANTO, 1973 e DeLUCIA & SERTIÉ, 1988).

4.3.2.2.3 - Determinação do íon flúor no esmalte dental

Para a análise do flúor incorporado no esmalte utilizou-se os mesmos métodos citados no item anterior. Na amostra de esmalte, obtida através de biópsia, contendo 5 μl de HClO_4 0,1M e 5 μl de TISAB, foi adicionado 1 ml de TISAB a 50% com as finalida-

des de manter constante a força iônica da solução, descomplexar fluoreto e ajustar o pH da solução; posteriormente fez-se a leitura (mV) da amostra. Foram feitas curvas de calibração com concentração de ion flúor variando de 0,050 a 0,500 ppm em TISAB a 50%.

As leituras (mV) dentro do limite de linearidade foram transformadas em concentração de flúor e quando abaixo deste limite, fez-se a adição de solução padrão de flúor (100 ppmF⁻, Orion Res.^R) em tampão acetato e semelhantemente ao item anterior determinou-se a concentração de ion flúor, que foi também calculada pela equação modificada de EKSTRAND, 1977. Os resultados foram expressos em ppm de ion flúor (ppmF).

4.3.2.2.4 - Determinação do ion flúor na urina

Foram feitas curvas de calibração em TISAB com concentração de ion flúor variando de 0,050 a 0,500 ppm. A 1,0 ml de urina, acrescentou-se 1,0 ml de TISAB (SINGER e col., 1969) para o preparo da amostra. A determinação do ion flúor na urina foi realizada potenciométricamente com eletrodo específico, como já citado anteriormente. As leituras (mV) das amostras foram interpoladas nas curvas de calibração, dentro dos limites de linearidade, e determinou-se a concentração do ion flúor na solução. Diluição foi feita quando necessário.

A partir da concentração do ion flúor dosado na amostra, determinou-se a quantidade do ion excretado em 24h, expresso em mgF⁻/dia, pela multiplicação da concentração do fluoreto na amos-

tra pelo volume de urina do voluntário em 24h.

Os resultados expressos referem-se exclusivamente à quantidade do íon flúor excretado devido a ingestão do gel durante a aplicação tópica, pois foi obtido pela diferença em relação a quantidade de íon flúor encontrada na urina do dia anterior ao experimento (controle).

4.3.2.2.5 - Determinação do íon flúor ingerido na aplicação tópica do gel

O íon flúor ingerido foi determinado de maneira indireta, ou seja, sabendo-se previamente a quantidade do íon administrado na aplicação tópica, bem como o quanto foi recuperado através da moldeira e expectoração do gel após aplicação tópica, a diferença entre estas duas quantidades resultaram na ingestão de íon flúor.

Para a determinação potenciométrica do íon flúor no gel, foram feitas curvas de calibração em TISAB a 50% com concentração de íon flúor variando de 0,5 a 5,0 ppm. A concentração do íon flúor aplicado topicamente foi determinada em uma amostra de 0,5 ml do gel (supostamente a 1,23% de íon flúor, segundo o fabricante) diluído 1000 vezes, acrescentando-se 0,5 ml de água destilada e deionizada e 1,0 ml de solução TISAB. A quantidade do íon flúor recuperado, após aplicação tópica, foi determinada em uma amostra de 2,0 ml, a partir do gel recuperado e diluído 40 vezes, acrescentando-se 2,0 ml de solução TISAB.

As leituras (mV) feitas dentro do limite de linearidade foram transformadas em concentração de flúor e os resultados expressos em mg de íon flúor (mgF^-).

4.3.2.2.6 - Determinação de fósforo inorgânico (P_i) no esmalte dental - Profundidade da biópsia

A fim de se determinar a profundidade da camada do esmalte dental removida na biópsia por ataque ácido (descrita no item 4.3.2.1.3-a), foi dosado o fósforo inorgânico (P_i) no esmalte em solução.

A dosagem de P_i foi realizada pelo método colorimétrico descrito por FISKE & SUBBAROW, 1925, em que o P_i da amostra reage com ácido molíbdico formando fosfomolibdato, o qual é reduzido a óxido de molibdênio que é medido fotocolorimetricamente ($\lambda = 660$ nm). A cor desenvolvida é diretamente proporcional a concentração de P_i presente, que é dada por comparação com padrão ($7,5\mu\text{gP/ml}$) submetido à mesma técnica. Os resultados de P_i foram expressos em $\mu\text{gP/ml}$.

Sabendo-se que o esmalte dental humano é formado de sal de apatita, o qual contém 18% de P_i , em peso (BRUDEVOLD & SOREMARK, 1974; THYLSTRUP & FEJERSKOV, 1988), partiu-se deste pressuposto para determinar a massa de esmalte removida e a profundidade da biópsia.

A profundidade foi então calculada usando-se a fórmula

do volume do cilindro - figura geométrica que se assemelha à cama da do esmalte removido. A profundidade equivale, nesta figura, à altura do cilindro, e foi deduzida pela expressão abaixo:

$$V = B.h \quad (1)$$

$$h = \frac{V}{B} \quad (1')$$

$$d = \frac{m}{V} \quad (2)$$

$$V = \frac{m}{d} \quad (2')$$

Substituindo-se 2' em 1', temos:

$$h = \frac{m}{B.d} \quad (3)$$

$$B = \pi.r^2 \quad (4)$$

Substituindo-se 4 em 3, temos:

$$\boxed{h = \frac{m}{\pi.r^2.d}} \quad (5)$$

Sendo:

V = Volume do cilindro

B = Área da base do cilindro

h = Altura do cilindro (Profundidade da Biópsia)

d = Densidade do esmalte (2,95 g/ml - EINSPANT & BUGG, 1984)

m = Massa de esmalte

r = Raio da biópsia (1,0 mm)

$$\pi = 3,1416$$

Os resultados das profundidades das biópsias foram expressos em μm .

4.3.2.2.7 - Determinação dos íons sódio e Potássio no sangue

A dosagem de íons sódio (Na) e potássio (K) foi realizada nas amostras de sangue de todos os tempos de coleta, utilizando-se o soro não hemolisado. A técnica empregada nesta determinação foi de espectroscopia de chama ou técnica de emissão, em que a amostra é introduzida na chama (1700°C) como aerosol, que excita eletronicamente uma fração dos átomos; em seguida, dá lugar a produção de espectros de emissão, que são separados, detectados, ampliados e medidos quantitativamente (TIETZ, 1976 e OHLWEILER, 1981). O aparelho utilizado - fotômetro de chama, foi especificado no item 4.3.1.

As amostras de soro foram diluídas 1:50 com água destilada e deionizada e o aparelho foi calibrado com solução padrão (Merck) de $144 \text{ mEq Na}^+/\text{l}$ (NaCl) e $3,8 \text{ mEqK}^+/\text{l}$ (KCl). Os resultados obtidos para sódio e potássio foram expressos em mEq/l (miliequivalente - grama / litro).

4.3.2.2.8 - Determinação dos íons cálcio, magnésio e fósforo inorgânico no sangue

As determinações das concentrações dos íons cálcio (Ca), magnésio (Mg) e fósforo inorgânico (P_i) foram feitas nos soros não hemolisados provenientes das amostras de sangue coletadas em todos os tempos, já especificados anteriormente. Empregou-se nas determinações a técnica analítica usualmente conhecida por Plasmas Indutivamente Acoplados - Espectroscopia de Emissão Atômica (ICP - AES) (FASSEL, 1979), utilizando-se o aparelho Plasma Atomcomp, descrito no item 4.3.1. Nesta técnica, o plasma produzido por uma corrente de gás argônio ionizado, mediante aquecimento por indução (≈ 7000 K), entra em contato com outra corrente de argônio que transporta a amostra como aerosol. A elevada temperatura garante um alto grau de atomização das partículas da amostra. Os átomos livres tendem a comportar-se como uma fonte emissora delgada, cuja emissão é captada por um detector fotomultiplicador, que envia sinais, os quais são medidos eletronicamente e registrados por computador (FASSEL, 1979).

As amostras foram diluídas 1:26, em água destilada e deionizada, e nebulizadas junto ao plasma. O aparelho foi previamente calibrado com 3 padrões externos individuais para cálcio (10 ppm), magnésio (10 ppm) e fósforo (10 ppm) e testado com soro controle SBPC/CONTROL-LAB, lote EC-1, contendo cálcio (8,07 mg/100ml \pm 0,90), magnésio (1,72 mg/100ml \pm 0,32) e fósforo (7,19 mg/100ml \pm 0,85). Para cada amostra nebulizada foram feitas leituras

ras em triplicatas e analisados simultaneamente os três elementos a serem determinados. Os resultados obtidos para magnésio foram expressos em mEq/l (mili-equivalente-grama/litro) e para cálcio e fósforo total em mg/100ml (miligrama por cem mililitro).

4.3.2.2.9 - Determinação do pH da Urina de 24h e do gel de fluoreto

O pH da urina de 24h dos voluntários foi determinado potenciométricamente por meio do aparelho Orion Research^R e eletrodo para pH, descritos no item 4.3.1.

O pH do gel de fluoreto (Fluoride Gel^R - Kerr, usado nas aplicações tópicas, foi medido por meio de fita indicadora universal pH 0-14 (universalindikator pH 0-14, Merck^R, Art. 9535), que foi confrontada visualmente na escala colorimétrica fornecida pelo fabricante.

4.4 - ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Nas análises comparativas entre os grupos tratado e controle foi utilizado o teste t de Student (SNEDECOR & COCHRAN, 1974) para os resultados de: ingestão de F^- ; dose ingerida de F^- , concentração de F^- nos tempos de 0 a 24h; pico máximo da concentração de F^- ; tempo do pico máximo da concentração de F^- ; área sob a curva de concentração sanguínea (0-24); concentração de F^- excretada na urina de 24h (mg e %) e pH da urina de 24h, sendo

calculado o nível de significância (α), que é a probabilidade de se rejeitar a hipótese de igualdade sendo ela verdadeira.

Para os resultados de concentração de F^{-} nos tempos de 0-24h, além do teste t de Student para a comparação de controle e tratado foi utilizada a análise de variância (SNEDECOR & COCHRAN, 1974) para a comparação dos tempos (0-24h). Neste caso foi necessário utilizar uma transformação dos dados originais, pois não havia homogeneidade de variância; o método aplicado na transformação foi Box & Cox (COCHRAN & COX, 1957). Após a análise de variância utilizou-se o teste de Tukey a 5% (SNEDECOR & COCHRAN, 1974) para classificar as diferenças entre os tempos.

Os resultados obtidos para a concentração de eletrólitos (Na, K, Ca, Mg e P) no sangue foram comparados através de análise de variância e teste de Tukey a 5%.

A análise dos resultados das biópsias tanto para a concentração de F^{-} no esmalte quanto a sua profundidade foram feitas por análise de variância a 2 critérios fixos (tratamento e situação), utilizando o teste de Tukey a 5%. Os critérios considerados como tratamento são os grupos controle e tratado e situação são: antes da aplicação tópica, logo após e 07 dias após.

Os estudos de correlação foram feitos através do método de regressão linear, observando-se o R^2 (LINDGREN, 1976).

A homogeneidade de variância (homocedasticidade) foi testada pelo teste F-max (SNEDECOR & COCHRAN, 1974) para todos os casos onde foi feita comparação pela análise de variância e somente para os resultados de concentração de F^{-} nos tempos (0-24h) foi necessário fazer transformação dos dados originais, sendo

$y = \log(x)$ - para o grupo controle e $y = x^{-0,789}$ - para o grupo tratado.

Para a realização dos cálculos estatísticos foi utilizado o programa SAS (Statistical Analysis Systems).

5 - RESULTADOS

Os resultados das determinações e análises estatísticas foram obtidos segundo a(s) metodologia(s) descrita(s) anteriormente e agrupados didaticamente, em função de suas naturezas: química, farmacocinética, toxicidade e reatividade do fluoreto com o esmalte dental. Também, os resultados estão expressos nas Tabelas de 1 a 11 e representados graficamente nas Figuras 1 e 2, sendo encontradas as denominações dos grupos: TRATADO e CONTROLE (não tratado), usadas para designar as etapas da aplicação tópica do fluoreto com e sem hidróxido de alumínio $[Al(OH)_3]$, respectivamente.

5.1 - QUÍMICA DO FLUOR EM GEL APLICADO

Reunem-se neste grupo os resultados preliminares de algumas características químicas do gel comercial utilizado nas aplicações tópicas, que apesar de serem fornecidas pela indústria produtora foram aqui verificadas.

Tabela 1 - Média e desvio padrão da concentração de íon flúor (%) e valor de pH, encontrados na análise do produto comercial Fluoride Gel^R-Kerr, usado no experimento

Apresentação	n	% íon F	pH
Fluoride Gel ^R -Kerr	04	1,105(0,025)*	2,0-3,0

* média e desvio padrão

n = número de amostras analisadas

A Tabela 1 mostra o resultado da concentração de íon flúor obtida na análise de 04 amostras de gel de FFA, cujo valor médio foi de 1,105% ou 11050 ppmF. Também foi verificado o pH das 04 amostras, os quais estiveram entre 2,0 e 3,0.

5.2 - FARMACOCINÉTICA DO FLUORETO

Os resultados quantitativos relativos a farmacocinética do fluoreto, referem-se aos processos de administração (ingestão), absorção e excreção deste íon em função da biodisponibilidade do flúor na forma de gel de FFA.

5.2.1 - Administração de fluoreto

Sabendo-se a concentração de íon flúor no gel, calculou-se a quantidade de fluoreto a ser administrado topicamente a cada voluntário. A Tabela 2 mostra a quantidade média de íon flúor aplicada aos 10 voluntários, tanto para o grupo controle, quanto para o tratado, que foi de 149,2mgF⁻ em ambos, o que equivale à dose média de 2,2mgF⁻/kg. As quantidades médias de fluoreto retida e ingerida durante a aplicação tópica no grupo controle foi de 32,7mgF⁻ e no tratado 36,7mgF⁻, que corresponde respectivamente a 22,3% e 24,2% de retenção-ingestão média, em relação à quantidade média aplicada aos voluntários. A dose média de ingestão no grupo controle foi de 0,49mgF⁻/kg, enquanto no grupo tratado foi de 0,53mgF⁻/kg.

Tabela 2 - Quantidade média de íon flúor (mgF^-) administrada tópicamente, retida-ingerida (mg e %) e suas respectivas doses, a 10 voluntários tratados e não tratados (controle) com $\text{Al}(\text{OH})_3$

Íon Flúor		Média (mg)	Ingestão Média (%)	Dose Média (mg/kg)
A P L I C A D O	Controle	149,2(13,6)*	-	2,2 (0)*
	e Tratado			
I R E T E I D O	Controle	32,7(13,5)	22,3	0,49(0,21)
	Tratado	36,7(17,7)	24,2	0,53(0,26)

*desvio padrão

valores da amostra (10 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 2.1 e 2.2)

Foi aplicado a estes resultados o teste t de Student para verificação de evidência de desigualdade de tratamento tanto para retenção- ingestão de F^- quanto para suas respectivas doses. As diferenças entre a quantidade de F^- retida-ingerida pelos voluntários nos dois grupos não são estatisticamente significantes ($\alpha = 0,4861$). Também as diferenças entre as doses de F^- retido-ingerido não são estatisticamente significantes nos dois grupos ($\alpha = 0,5623$).

O estudo de correlação entre a quantidade de F^- aplicada e retida-ingerida (mg ou mg/kg) indica não haver um comportamento de correlação entre elas, o que nos permite assumir que as diferenças retenção- ingestão de F^- (mg ou mg/kg) são aleatórias.

Os valores individuais da quantidade de F^- aplicada e retida-ingerida da amostra (10 voluntários) encontram-se no anexo 5, Tabelas 2.1 e 2.2.

5.2.2 - Absorção de fluoreto

A Tabela 3 e a Figura 1 expressam os resultados dos parâmetros farmacocinéticos para o íon flúor ingerido e absorvido em 09* voluntários no período de 24 horas, em função da concentração do íon no sangue.

Tabela 3 - Concentração média de íon flúor (ngF^-/ml) no sangue, após ingestão de flúor em gel, em 09 voluntários tratados ou não (controle) com $Al(OH)_3$

Tempo (h)	F^- no sangue (ng/ml)		α^*
	Controle	Tratado	
0	32,96 (18,7) °	30,52 (9,4) °	0,7178
0,25	182,18 (210,4)	75,97 (62,6)	0,0951
0,50	348,78 (338,0)	155,40 (175,3)	0,0403
0,75	428,57 (360,4)	172,54 (173,6)	0,0224
1,0	433,97 (360,8)	164,55 (175,1)	0,0234
2,0	398,68 (407,0)	164,33 (158,8)	0,0305
3,0	273,75 (242,0)	143,56 (145,3)	0,0266
8,0	159,78 (95,1)	56,66 (22,9)	0,0034
24,0	47,75 (21,7)	30,69 (9,6)	0,0186

* Teste t de Student para comparação entre controle e tratado

° média e desvio padrão valores da amostra (09 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 3.1 e 3.2)

* O voluntário de número 7 foi excluído desta avaliação em função de ter contraído doença infecto-contagiosa (CDI 056.9) no final da segunda etapa do experimento.

A Tabela 3 mostra a concentração média de íon flúor (ng/ml) no sangue para os tempos: 0 (antes da ingestão do F^-); 0,25h; 0,50h; 0,75h; 1,0h; 2,0h; 3,0h; 8,0h e 24h após a ingestão do F^- , nos grupos controle e tratado. As concentrações médias em ngF^-/ml variaram nos diferentes tempos do grupo controle de 32,96 a 433,97, enquanto que para o tratado a variação foi de 30,52 a 172,54.

O grupo controle apresentou uma concentração média inicial de F^- ($t = 0$) de 32,96 ngF^-/ml e após 24h, 47,75 ngF^-/ml . A análise de variância utilizando o teste de Tukey mostrou que a diferença entre as médias das observações transformadas das concentrações nos tempos 0 e 24h não é estatisticamente significativa, pois sua diferença é de 0,172, enquanto a diferença mínima significativa (d.m.s.) foi estimada em 0,51773.

O grupo tratado apresentou uma concentração média inicial de F^- ($t = 0$) de 30,52 ngF^-/ml e após 24h, 30,69 ngF^-/ml . A análise de variância utilizando o teste de Tukey mostrou que a diferença entre as médias das observações transformadas da concentração nos tempos 0 e 24h não é estatisticamente significativa, pois sua diferença é de 0,0004, enquanto que a d.m.s. foi estimada em 0,03008.

Aplicando-se o teste t de Student para a verificação da hipótese de igualdade entre os grupos controle e tratado, em cada um dos tempos da Tabela 3, o resultado de α mostra não haver diferença estatisticamente significativa para as concentrações médias nos tempos 0 e 0,25h, enquanto que as concentrações médias são diferentes estatisticamente nos demais tempos quando comparado con-

trole com tratado.

Os valores individuais da concentração de F^- no sangue da amostra (09 voluntários) encontram-se no anexo 5, Tabelas 3.1 e 3.2.

A Figura 1 ilustra a Tabela 3, relacionando o logaritmo da concentração média de fluoreto no sangue (ng/ml) em função do tempo (h), tanto para o grupo controle quanto tratado, determinando as duas curvas da cinética de absorção.

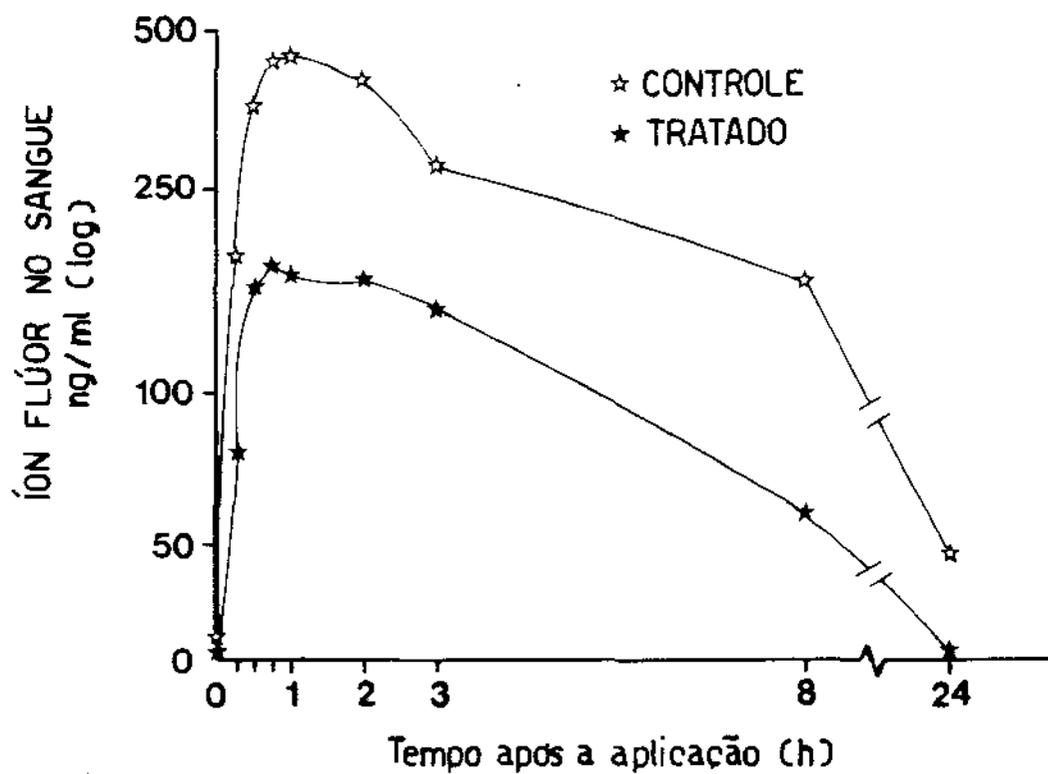


Figura 1 - Curva da concentração média do íon flúor no sangue de 09 voluntários nos grupos controle e tratado, em função do tempo, após a aplicação tópica de gel (FFA)

Da curva de concentração sanguínea do íon flúor foram extraídos resultados de três parâmetros farmacocinéticos: pico de concentração máxima (C_{max}), tempo de pico da concentração máxima (T_{max}) e área sob a curva de concentração-tempo sanguíneo (ASC).

A Tabela 4 traz os valores médios das C_{max} de fluoreto no sangue (ngF^-/ml) que foram de 507,67 para o controle e 204,42 para o tratado. A aplicação do teste t de Student para estes resultados mostrou que há uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com $\alpha = 0,0233$.

Os valores médios de T_{max} de fluoreto no sangue, Tabela 4, foram de 1,05h para o controle e 1,09h para o tratado. O teste t de Student não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com $\alpha = 0,5983$.

Os valores médios da ASC de fluoreto no sangue expressos na Tabela 4 em $ngF^-/ml \cdot h$, foram de 3794,89 para o controle e 1643,12 para o tratado. A aplicação do teste t de Student mostrou que há uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com $\alpha = 0,0420$.

Tabela 4 - Pico de Concentração Máxima (C_{max}), Tempo do Pico de Concentração Máxima (T_{max}) e Área Sob a Curva de Concentração-Tempo (ASC) de íon flúor no sangue em 09 voluntários que ingeriram flúor em gel, previamente tratados e não (controle) com $Al(OH)_3$.

GRUPO	C_{max} (ngF^-/ml)	T_{max} (h)	ASC ($ngF^-/ml \cdot h$)
Controle	507,67(444,1) ^o	1,05 (0,56) ^o	3794,89(2588,5) ^o
Tratado	204,42(178,1)	1,09 (0,58)	1643,12(1036,7)
α^*	0,0233	0,5983	0,0420

* teste t de Student

^o média e desvio padrão valores da amostra (09 voluntários), ver anexo 5 (Tab.4.1, 4.2, 4.3)

Os valores individuais de C_{max} , T_{max} e ASC da amostra (09 voluntários) encontram-se no anexo 5, Tab. 4.1, 4.2, 4.3.

O gráfico de barras da Figura 2 representa a integração das ASC dos grupos controle e tratado. A diferença verificada entre os grupos foi de 56,7%.

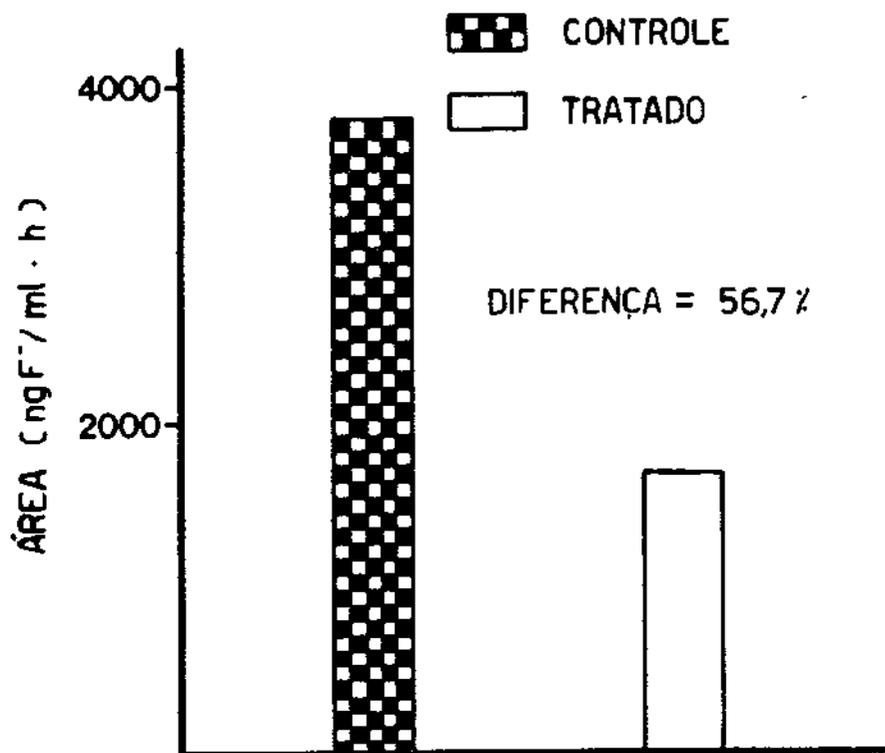


Figura 2 - Integração da Área Sob a Curva de Concentração de ion fluor no sangue (ng/ml) em função do tempo após a aplicação de fluor em gel nos voluntários que ingeriram o antiácido (tratado) e o placebo (controle)

5.2.3 - Excreção renal do fluoreto

A excreção renal de 24h do íon flúor, tanto para os voluntários tratados e não (controle) com $Al(OH)_3$, foi expressa em mg e % de F^- e consta da Tabela 5. Nesta Tabela os valores médios de excreção de F^- para o grupo controle foi de $7,6mgF^-$ que corresponde a 18,2% da quantidade ingerida de F^- . Para o grupo tratado a excreção média de íon flúor em 24h foi de $3,0mgF^-$ que corresponde a 6,5% da quantidade ingerida de F^- . A aplicação do teste t de Student revelou que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto quando expresso em mgF^- ($\alpha = 0,0443$), quando em porcentagem ($\alpha = 0,0106$).

Tabela 5 - Excreção média de íon flúor na urina de 24h em valores absoluto (mg/24h) e relativo (%) de 10 voluntários que receberam aplicação tópica de flúor em gel previamente tratados e não com $Al(OH)_3$

GRUPO	Íon Flúor - Excreção (24h)	
	mg	% ⁺
Controle	7,6 (9,1) ^o	18,2 (15,4) ^o
Tratado	3,0 (4,0)	6,5 (5,8)
α^*	0,0443	0,0106

⁺ em relação ao ingerido (Tab. 2)

^o média e desvio padrão

* teste t de Student

valores da amostra (10 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 5.1)

A diferença na excreção (%) na Tabela 5 entre os grupos controle e tratado em relação a quantidade de F^- na urina foi de 60%, ou seja o grupo tratado com $Al(OH)_3$ teve uma excreção reduzida da ordem de 60% em relação ao grupo controle.

Os valores individuais da excreção renal de F^- em 24h (mg e %) da amostra (10 voluntários) encontram-se no anexo 5, Tab. 5.1.

Os valores médios de pH da urina de 24h dos grupos controle e tratado estão expressos na Tabela 6, onde se verifica que o pH médio da urina controle antes da aplicação tópica de F^- foi de 6,23 e a urina de 24h após, foi de 6,06. A aplicação do teste t de Student mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre estes dois valores, com $\alpha = 0,2744$.

Para o grupo tratado o pH médio da urina de 24h antes da aplicação tópica foi de 6,20 e para a urina de 24h após, foi de 6,02. Também para estes valores o teste t de Student mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre estes dois valores com $\alpha = 0,2670$.

Tabela 6 - Média do pH da urina de 24h de 10 voluntários que ingeriram flúor durante aplicação tópica e que receberam e não tratamento (controle) prévio com $Al(OH)_3$

CONDIÇÃO	pH da urina (24h)		α^*
	Controle	Tratado	
ANTES da aplicação de F^-	6,23 (0,44)°	6,20 (0,45)°	0,8814
APÓS à aplicação de F^-	6,06 (0,32)	6,02 (0,41)	0,7491
α^*	0,2744	0,2670	

* teste t de Student

° média e desvio padrão

valores da amostra (10 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 6.1)

Foi aplicado o teste t de Student para verificar evidência da hipótese de igualdade entre os grupos controle e tratado (Tabela 6) nas condições antes e após a aplicação tópica. Os resultados do teste mostraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e tratado nas condições antes e após a aplicação tópica, com $\alpha = 0,8814$ e $\alpha = 0,7491$, respectivamente.

Os valores individuais de pH da urina de 24h da amostra (10 voluntários) encontram-se no anexo 5, Tabela 6.1.

5.3 - TOXICIDADE DO FLUORETO

Neste item agrupam-se os resultados referentes às dosagens dos seguintes eletrólitos no sangue: sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca), magnésio (Mg) e Fósforo (P); coletado no período

do de 24h após a aplicação tópica de flúor para verificação do comportamento do perfil eletrolítico dos voluntários nos grupos controle e tratado. Também estão relacionados neste item, dados sintomatológicos dos voluntários após a ingestão do flúor em gel em ambos os grupos.

A Tabela 7 reúne os resultados médios das dosagens dos eletrólitos do sangue tanto para o grupo controle quanto tratado com $Al(OH)_3$, em cada tempo de coleta.

Tabela 7 - Valores médios das dosagens de sódio (Na), potássio (K), cálcio (Ca), magnésio (Mg) e fósforo (P), no sangue de 09 voluntários tratados e não tratados (controle) com $Al(OH)_3$, previamente à aplicação tópica de flúor

Eletrólito Tempo (h)	Na mEq/l		K mEq/l		Ca mg/100ml		Mg mEq/l		P mg/100ml	
	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T
0	146	143	4,0	4,3	9,4	10,4	1,5	1,8	12,3	14,2
0,25	146	148	4,3	4,6	10,2	9,7	1,7	1,7	12,4	12,6
0,50	146	147	4,3	4,6	10,1	10,1	1,6	1,8	12,2	12,7
0,75	143	146	4,1	4,5	9,8	10,1	1,6	1,7	12,4	12,0
1,0	148	145	4,4	4,4	11,0	10,1	1,7	1,8	12,7	13,7
2,0	146	143	4,4	4,4	10,3	10,8	1,7	1,8	12,7	13,5
3,0	145	144	4,1	3,9	10,6	10,7	1,7	1,9	12,6	12,5
8,0	146	146	4,1	4,7	10,5	10,0	1,7	1,9	13,4	13,8
24,0	146	140	4,1	4,0	9,8	10,5	1,6	1,9	12,0	14,3

C = grupo controle

T = grupo tratado com $Al(OH)_3$

Valores da amostra (09 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 7.1 a 7.10)

Foi aplicada análise de variância para verificar evidências da hipótese de igualdade entre as concentrações dos eletrólitos nos diferentes tempos, tanto para o grupo controle quanto tratado. Não houve diferença significativa entre as concentrações nos diferentes tempos para nenhum dos eletrólitos. Os valores do teste-F de análise de variância foram os seguintes: Na, $\alpha=0,5700$; K, $\alpha = 0,5181$; Ca, $\alpha = 0,4858$; Mg, $\alpha = 0,4905$ e P, $\alpha = 0,5689$. Somente para K os valores originais foram transformados, apesar de serem considerados homogêneos pelo teste de F_{\max} , pois apresentaram resultados contraditórios para a análise de variância e teste de Tukey, isto é, para a análise de variância existia evidência de diferença enquanto que para o teste de Tukey não havia. A transformação para o grupo controle foi: $y = x^{3,961}$ e para o grupo tratado foi: $y = x^{0,682}$. Após a transformação verificou-se a concordância de resultados, isto é, não foram diferentes para a análise de variância e teste de Tukey citados acima.

Da mesma análise de variância descrita acima foi verificada a evidência contra a hipótese de igualdade entre os grupos controle e tratado para cada eletrólito. Foram verificadas evidências da hipótese de igualdade entre os dois grupos para os eletrólitos Na e Ca, sendo que os valores do teste-F da análise de variância foram, respectivamente: $\alpha = 0,2572$ e $\alpha = 0,7640$. Para os eletrólitos K, Mg e P não houve evidência da hipótese de igualdade entre os dois grupos, sendo que os valores do teste-F da análise de variância foram respectivamente: $\alpha = 0,0001$, $\alpha = 0,0002$ e $\alpha = 0,0429$.

O relato sintomatológico dos 10 voluntários que ingeriram flúor durante a aplicação tópica do gel está na Tabela 8, onde se relaciona, além da sintomatologia, o período de ocorrência da queixa e a porcentagem de voluntários que fizeram menção de distúrbio(s) nos grupos controle e tratado.

Tabela 8 - Relatos de sintomatologia acompanhados da porcentagem de voluntários (10) queixosos e período de ocorrência, estabelecidos entre grupos controle e tratado

GRUPO	S I N T O M A T O L O G I A		
	RELATOS	% VOLUNTARIOS	DURAÇÃO MÉDIA
CONTROLE	Aumento da salivagem(4)*, Náusea(4), Mal-estar geral(3), Enjôo(2), Azia (1), Cefaléia(1).	70	25min
TRATADO	Nenhum(0)	0	-

* número de voluntários relatos da amostra (10 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 8.1)

Os relatos de distúrbios foram feitos por 70% (07 voluntários) do grupo controle, entre os quais relataram: 4 menções de aumento de salivagem, 4 de náuseas, 3 de mal-estar geral, 2 de enjôo, 1 de azia e 1 de cefaléia, sendo que alguns voluntários fizeram menção a mais de um distúrbio. O tempo médio de ocorrência dos efeitos aconteceram nos primeiros 25 min após a aplicação tópica do flúor em gel.

Para o grupo tratado não houve nenhum relato de distúrbio ocorrido após a aplicação tópica de gel, dentro das 24h observadas para cada voluntário.

Os relatos sintomatológicos e o período de ocorrência da amostra encontram-se no anexo 5, Tab. 8.1.

5.4 - REATIVIDADE DO FLUORETO COM O ESMALTE

Neste item reúnem-se os resultados referentes à reatividade do íon flúor com o esmalte dental logo após a aplicação tópica do gel de FFA e 07 dias depois, bem como a profundidade da camada de esmalte removida pelas biópsias nos grupos controle e tratado com $Al(OH)_3$.

Na Tabela 9 verificamos a quantidade média de F^- presente no esmalte antes da aplicação tópica para os grupos controle e tratado e foi de 1801,2 e 1512,0, respectivamente. Logo após a aplicação tópica a quantidade média de F^- no esmalte foi de 8304,1 para o grupo controle e 6874,8 para o tratado. Após 07 dias da aplicação tópica a quantidade média de F^- no esmalte foi de 2121,2 para o grupo controle e 1773,1 para o tratado. As quantidades de F^- no esmalte de cada voluntário da amostra (10 voluntários) encontram-se no anexo 5, Tab. 9.1.

Tabela 9 - Concentração média e respectivo desvio padrão de íon flúor (ppm) no esmalte dental antes, logo após e 07 dias após a aplicação tópica de gel, em voluntários (10) tratados e não tratados (controle) com Al(OH)₃.

VALORES	ÍON FLÚOR NO ESMALTE (ppm)					
	ANTES da AT		LOGO APÓS a AT		07 DIAS APÓS a AT	
	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO
Média	1801,2	1512,0	8304,1	6874,8	2121,2	1773,1
Desvio Padrão	711,4	455,6	4251,5	4263,9	866,3	911,1

AT = aplicação tópica
valores da amostra (10 voluntários), ver anexo 5 (Tab. 9.1)

Aos resultados da Tabela 9 aplicou-se a análise de variância para verificação de evidências da hipótese de igualdade entre os valores dos grupos controle e tratado nas diferentes situações (antes, logo após e 07 dias após a aplicação tópica). Constatou-se não haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os valores do teste-F da análise de variância foi $\alpha = 0,2971$.

Da mesma análise de variância foi feita a verificação de evidências da hipótese de igualdade entre as diferentes situações. Esta análise revelou que existem diferenças estatisticamente significantes, porém não indica entre qual (ou quais) situação(ões) ocorre(em) diferença, o valor do teste-F para esta análise foi $\alpha = 0,0001$. Aplicou-se então o teste de Tukey, a nível de 5% o qual estimou que a diferença mínima significativa (d.m.s.) entre as médias é de 1931,7. Assim, existe diferença estatística-

mente significativa entre a situação "logo após" e as demais, porém não há diferença estatisticamente significativa entre as situações "antes" e "07 dias após".

A Tabela 10 sintetiza os resultados da Tabela anterior, na medida que subtrai dos valores das colunas "LOGO APÓS a AT" e "07 DIAS APÓS a AT" o valor encontrado "ANTES da AT", nos fornecendo a quantidade do íon flúor formado no esmalte imediatamente após a aplicação do gel e o retido após 07 dias, tanto para o grupo tratado como para o controle.

Tabela 10 - Concentração média de íon flúor no esmalte dental de voluntários (10) que receberam a aplicação tópica de flúor em gel, submetidos e não (controle) à tratamento com $Al(OH)_3$.

F ⁻ no ESMALTE (ppm)	CONTROLE	TRATADO
FORMADO APÓS AT	6502,9(4151,7)°	5362,8(4010,5)°
RETIDO*	321,5(585,7)	255,0(956,0)

° média e desvio padrão

* após 07 dias

AT = aplicação tópica

Os valores médios da profundidade (μm) da camada de esmalte retida nas biópsias para análise de íon flúor estão expressos na Tabela 11, os quais foram determinados para cada grupo (tratado e controle) e situações (antes, logo após, 07 dias após) do experimento.

Tabela 11 - Profundidade média (μm) das biópsias de esmalte: antes, logo após e 07 dias após a aplicação tópica de flúor em gel, em voluntários (10) tratados e não tratados (controle) com Al(OH)_3

SITUAÇÕES	BIÓPSIA - PROFUNDIDADE (μm)	
	CONTROLE	TRATADO
ANTES da AT	2,7(1,2) ^o	3,7(0,6) ^o
LOGO APÓS a AT	1,6(0,4)	1,4(0,5)
07 DIAS APÓS a AT	2,8(1,0)	3,5(1,3)

^o média e desvio padrão
 AT = aplicação tópica
 valores da amostra (10 voluntários), ver anexo 5,
 (Tab. 11.1)

A análise de variância para verificação de evidências da hipótese de igualdade foi aplicada à Tabela 11 primeiramente entre os valores dos grupos controle e tratado nas diferentes situações. Constatou-se haver diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Os valores do teste-F da análise de variância foi $\alpha = 0,0418$.

Da mesma análise de variância foi feita a verificação de evidências da hipótese de igualdade entre as diferentes situações. Esta análise mostrou a existência de diferença estatisticamente significativa, porém não indica a(s) situação (ões) divergente(s), e o valor do teste-F para esta análise foi $\alpha = 0,0001$. Aplicou-se então o teste de Tukey, a nível de 5%, o qual estimou que a d.m.s. entre as médias é 0,70315. Assim, há evidências de que existe diferença entre a situação "logo após" e as demais, porém não existe evidência da diferença entre as situações "antes" e "07 dias após".

6 - DISCUSSÃO

A farmacocinética, a toxicidade e a reatividade do fluoreto com o esmalte são áreas relativamente bem documentadas na literatura científica, e isto foi devido principalmente a aspectos ligados a descoberta dos efeitos cariostáticos do íon flúor, ao aumento de sua utilização com desenvolvimento de produtos dentais contendo fluoreto (para aplicação tópica: solução, gel, verniz e espuma; soluções para bochecho; dentifrícios; comprimidos e etc.) e ao risco de intoxicação aguda (distúrbios gastrointestinais a morte) e crônica (fluorose dental e óssea) (DEAN, 1938 e 1942; O.M.S., 1972; BROWN & KONIG, 1977; EKSTRAND e col., 1981; LARSEN e col., 1985; RIPA, 1987; THYLSTRUP & FEJERSKOV, 1988; EKSTRAND & WHITFORD, 1988 e PENDRYS & STAMM, 1990). O presente trabalho traz uma contribuição para o estudo das três áreas mencionadas, relacionando o fluoreto proveniente da aplicação tópica de gel e o tratamento com hidróxido de alumínio.

6.1 - FARMACOCINÉTICA DO FLUORETO

Os resultados médios obtidos na retenção-ingestão do F^- durante a aplicação tópica do gel (Tab. 2) foi de 32,7mg para o grupo controle e 36,7mg para o tratado, ou 22,3% e 24,2%, respectivamente, em relação à quantidade de F^- aplicado. Estes resultados estão próximos daqueles encontrados por LECOMPTE & DOYLE, 1985 e D'ANGELO & CURY, que verificaram a ingestão de F^- durante

a aplicação tópica do gel em crianças, em idade escolar, sendo que esta ingestão foi da ordem de 27 a 30% do aplicado profissionalmente, mesmo seguindo as recomendações clínicas de segurança (LECOMPTE, 1987).

Em estudo realizado por EKSTRAND & KOCH, 1980, em que indivíduos adultos receberam 61,5mg de F^- por aplicação tópica de gel durante 4min, com expectoração do gel logo após, verificou-se nesses voluntários a ingestão de aproximadamente 36mg F^- ou 58,5% do aplicado. Resultado semelhante foi verificado por EKSTRAND e col., 1981, em que o adulto submetido a experimento de biodisponibilidade do F^- (experimento 2) ingeriu durante a aplicação tópica de gel 35mg F^- que representa 51,8% do aplicado em moldeira forrada com espuma. Em experimento com crianças, EKSTRAND e col., 1981, verificaram ingestão média de 31,2mg F^- , ou 78% do aplicado, também usando o procedimento de cuspir o excesso de gel após a aplicação. Em nosso trabalho os valores observados para o F^- retido-ingerido, em adulto, ficaram aquém dos observados por estes dois trabalhos, provavelmente esta diferença se deva aos procedimentos clínicos de segurança e técnicas adotadas antes, durante e após a aplicação do gel (LECOMPTE & DOYLE, 1982 e LECOMPTE & RUBEINSTEIN, 1984) e também pelo fato de que a análise estatística dos resultados demonstrou que as diferenças de F^- retido-ingerido são aleatórias, indicando não haver correlação entre o F^- administrado e o retido-ingerido.

Verifica-se que a quantidade de F^- retido-ingerido não foi a mesma para os dois grupos em função de que o procedimento clínico adotado para a aplicação tópica do gel foi o mesmo que o

utilizado em rotina profissional (LECOMPTE, 1987 e CURY, 1989). Assim, embora solicitado aos voluntários para não deglutir o gel, isto ocorreu em graus diferentes e cuja padronização de retenção-ingestão foi impossível com a metodologia empregada. Porém, as quantidades de F^- retido-ingерido não foram estatisticamente diferentes, o que nos permite realizar comparações entre ambos os grupos.

A dose média de F^- retido-ingерido foi de aproximadamente $0,5mgF^-/kg$ para ambos os grupos, sendo que a maior dose observada foi de $0,97mgF^-/kg$ e a menor de $0,18mgF^-/kg$ (Tab. 2.2, anexo 5). Quando comparadas com a dose provavelmente tóxica-DPT do F^- , estimada em $5,0mgF^-/kg$ (WHITFORD, 1987), observa-se que a dose média de retido-ingерido foi 10 vezes menor que a DPT.

Parte do F^- aplicado nos dentes é ingerido devido ao aumento de salivagem estimulada pelo gel (EKSTRAND, 1987) e parte do F^- retido na boca, após aplicação é liberada para a saliva e também deglutida (EKSTRAND & WHITFORD, 1988). Assim, o F^- é conduzido ao trato gastrointestinal, onde será absorvido principalmente no estômago e posteriormente no intestino por difusão passiva até atingir os vasos sanguíneos, quando se conclui a fase de absorção do F^- (WHITFORD, 1983, EKSTRAND & WHITFORD, 1988). Investigações científicas (EKSTRAND e col., 1981 e LECOMPTE & WHITFORD, 1982) têm mostrado que todo o F^- retido oralmente na aplicação de gel de FFA é ingerido e absorvido em indivíduos em jejum, o que equivale a uma biodisponibilidade de 100%. Neste experimento partimos desta constatação da literatura para assumirmos que todo o gel retido-ingерido foi completamente ingerido

com uma biodisponibilidade de 100%, uma vez que os voluntários estavam em jejum de pelo menos 8h.

No experimento, resultados da concentração média de F^- (ngF^-/ml) absorvido em função do tempo (h), descritos na Tabela 3, mostram que no tempo 0h a concentração de F^- no sangue foi estatisticamente igual para os grupos controle e tratado e foi de 32,96 e 30,52 ngF^-/ml , respectivamente; valores estes que coincidem com os resultados da literatura para níveis basais de F^- no sangue, os quais podem variar de 13,3 a 45,6 ngF^-/ml (EKSTRAND & WHITFORD, 1988). SAKATA, 1982, encontrou o valor médio de 28,9 ngF^-/ml para adultos residentes em Piracicaba/SP, que consomem água fluoretada de abastecimento público local.

Também a análise de variância para a comparação da concentração de F^- entre os diferentes tempos em cada grupo separadamente, mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os tempos 0h e 24h tanto no grupo controle quanto tratado, o que podemos concluir que após 24h da aplicação tópica os níveis de fluoreto plasmático nos voluntários voltou ao nível basal, mesmo após exposição elevada ao F^- . Também podemos inferir que a quantidade de F^- ingerida teve uma distribuição e deposição nos tecidos mineralizados bem como uma excreção, no período de 24h, o que demonstra uma segurança nos procedimentos realizados e uma coerência com outros trabalhos da literatura (EKSTRAND & KOCH, 1980; EKSTRAND e col., 1981; SAKATA, 1982; EKSTRAND & WHITFORD, 1988).

Após a ingestão do gel, verifica-se na Tabela 3, que estatisticamente o grupo controle apresenta concentrações de F^-

iguais ao tratado para o tempo 0,25h, ou seja, a 0,25h após a ingestão de F^- não foi possível se perceber nenhuma diferença na concentração plasmática de F^- entre os dois grupos, embora já se note uma elevação que os diferencia estatisticamente em relação ao nível basal, portanto o tratamento com o $Al(OH)_3$ não se diferencia do controle neste tempo. O mesmo foi relatado por BRUDEVOLD e col., 1973, que não observaram alterações na concentração de F^- salivar, em 4 indivíduos, nos 10 primeiros minutos após ingestão de F^- com e sem $AlCl_3$.

A diferença estatisticamente significativa para os valores de F^- no sangue entre os dois grupos se observa a partir do tempo 0,50h até 24h, o que foi verificado por BRUDEVOLD e col., 1973, a partir de 10 min após a ingestão de $5mgF^-$ (NaF), comparando-se controle e tratado com $AlCl_3$, em saliva. Os valores médios de F^- no sangue obtidos em todos os tempos no grupo controle estão próximos daqueles observados em procedimento semelhante executado por SAKATA, 1982.

As curvas de absorção formada pelas concentrações médias de F^- no sangue (Figura 1) em função do tempo, em especial a do grupo controle, apresenta claramente as características farmacocinéticas descritas por EKSTRAND & WHITFORD, 1988, onde se observa o aumento rápido inicialmente, na primeira hora, refletindo basicamente o processo de absorção do F^- ; seguido por uma rápida queda, por aproximadamente 3h, que representa a fase α , ou especialmente a distribuição do F^- para os tecidos, e finalmente, a fase β , caracterizada por um declínio lento que reflete principalmente a excreção e deposição em tecidos mineralizados do F^- .

O pico de concentração máxima (C_{max}) de F^- no sangue representa a concentração mais elevada no compartimento intravascular após a ingestão do flúor em gel e ocorrerá para somente um único tempo - T_{max} (DeLUCIA & SERTIÉ, 1988). O C_{max} é importante para avaliar o grau de exposição do voluntário ao F^- e a sua toxicidade. Na Tabela 4 observa-se que o C_{max} médio para o grupo controle foi de aproximadamente $508ngF^-/ml$ e para o tratado $204ngF^-/ml$. A análise estatística mostrou a existência de uma diferença significativa entre os dois grupos, sendo o C_{max} médio do grupo controle cerca de 2,5 vezes maior do que o grupo tratado com $Al(OH)_3$, o que podemos concluir que o tratamento com alumínio diminuiu o grau de exposição do voluntário ao F^- bem como seus efeitos tóxicos. LECOMPTE & WHITFORD, 1982, relataram que crianças que ingeriram cerca de $17,4mgF^-$ em gel, apresentaram C_{max} de $454ngF^-/ml$, interessante notar, que uma exposição de praticamente a metade da verificada neste experimento causou um C_{max} próximo do grupo controle e praticamente o dobro do grupo tratado, podemos assim relacionar o tratamento com alumínio a uma maior segurança para a aplicação tópica do gel.

O intervalo de tempo necessário para ocorrer o C_{max} (T_{max}) é outro parâmetro farmacocinético encontrado na Tabela 4, que está relacionado com a velocidade de absorção do fluoreto (DeLUCIA & SERTIÉ, 1988). Os resultados médios de T_{max} não foram considerados estatisticamente diferentes quando comparados os grupos controle e tratado e foi de 1,05h e 1,09h, respectivamente. Esses valores estão de acordo com os relatos da literatura, cujo T_{max} é estimado entre 0,5 e 1,0h (BRUDEVOLD e col., 1973;

EKSTRAND & KOCH, 1980; EKSTRAND e col., 1981; LECOMPTE & WHITFORD, 1982) e é independente da quantidade de fluoreto ingerida (EKSTRAND & WHITFORD, 1988).

A área sob a curva de concentração (ASC), provavelmente é o mais importante parâmetro farmacocinético para a avaliação da biodisponibilidade do F^- , uma vez que representa quantidade absorvida após a ingestão, ou seja, a quantidade do íon flúor potencialmente ativo biologicamente e presente no organismo durante 24h (DeLUCIA & SERTIÉ, 1988). Os valores médios de ASC estão expressos na Tabela 4, e indicam que o grupo controle tem uma área de aproximadamente 2,3 vezes maior que o tratado, e a diferença entre as áreas desses grupos foi de 56,7%. Isso significa que a biodisponibilidade do F^- foi menor na presença do alumínio, confirmando os relatos de BRUDEVOLD e col., 1973; RENSBURG, 1979; SPENCER e col., 1981; EKSTRAND & WHITFORD, 1988; STÄDTLER, 1990, que explicam o fato do Al diminuir a absorção do F^- pela capacidade da formação de complexo insolúvel ou pouco solúvel entre os dois elementos em pH baixo, dificultando a sua absorção via membrana biológica, e proporcionando a excreção do complexo nas fezes. Segundo SPENCER e col., 1981, a excreção fecal de F^- , na presença de $Al(OH)_3$, pode representar 59% do fluoreto ingerido.

Conclui-se portanto que embora os voluntários dos dois grupos tenham ingerido a mesma quantidade de F^- (35,0mg), somente 15,0mg foi absorvida quando se utilizou previamente antiácido.

A excreção do íon flúor circulante no compartimento intravascular é outro parâmetro farmacocinético importante que contribui para o estudo de metabolismo e toxicidade deste íon. De

acordo com MURRAY, 1976, entre as vias de excreção destaca-se como principal a renal, e portanto, a exposição de indivíduos ao flúor pode ser analisada em função da sua excreção urinária, que é muito rápida.

Os resultados da absorção de fluoreto no sangue, refletem na excreção renal deste ion através da urina de 24h, que segundo NIOSH, 1984, é a maneira mais segura para se eliminar interferentes quando se procede avaliação da excreção renal.

A excreção urinária do flúor ingerido e absorvido, após aplicação tópica, mostrou que o grupo tratado com hidróxido de alumínio teve uma excreção menor que o controle, sendo que a diferença entre eles, além de ser estatisticamente significativa, representa 60% (Tabela 5). Em função de que os grupos foram constituídos pelos mesmos voluntários, e que nenhum deles possuía deficiência renal crônica (D.M.S., 1972), também a quantidade de F^- ingerida nos dois grupos foi considerada a mesma, e a ASC demonstrou que a biodisponibilidade do F^- no grupo tratado foi consideravelmente menor, cerca da metade do controle, assim, podemos afirmar que o antiácido hidróxido de alumínio que atuou a nível de trato gastrointestinal foi o responsável pela menor absorção do fluoreto, que por sua vez ocasionou numa menor excreção.

SPENCER e col., 1981, relataram que a excreção renal diária em um grupo controle era de 64%; porém quando era administrado 30ml de $Al(OH)_3$, 3 vezes ao dia, a excreção passava a 41%, portanto, observando-se uma diferença entre estes dois estudos na ordem de 36%. Em nosso trabalho, tendo um procedimento metodológico diferente de SPENCER e col., 1981, observamos também uma dife-

rença significativa na excreção de F^- na urina.

A diferença da ASC entre os grupos controle e tratado, que foi de 56,7%, reflete nos resultados de excreção urinária, cuja diferença entre os grupos foi de 60%; esta correlação entre o fluoreto do plasma e da urina foi relatada na literatura (WHITFORD & TAVES, 1973; MURRAY, 1986).

A excreção renal média de $7,6mgF^-/24h$ no grupo controle representa 23% do F^- médio ingerido, isso significa que houve uma retenção pelos tecidos mineralizados de cerca de 77%, uma vez que assumimos que a biodisponibilidade do F^- é 100%. Este dado está em desacordo com a literatura, uma vez que relata em adultos uma excreção diária (24h) do F^- de aproximadamente 40-60% (SPENCER e col., 1981; WHITFORD, 1983; MURRAY, 1986; ROLDI & CURY, 1986; WHITFORD, 1990; GADELHA FERNANDES e col., 1990), sendo que o restante é retido pelos tecidos mineralizados. Porém, há também menção na literatura de que é freqüente observar valores situados fora desta margem de variação, pois além da idade, outras variáveis intervêm no processo de excreção, tais como o ritmo de filtração glomerular, a velocidade do fluxo urinário, o pH da urina, dieta e altitude do local (MURRAY, 1986; WHITFORD, 1990). Assim, EKSTRAND e col., 1981 observaram que crianças submetidas à aplicação tópica de flúor em gel excretaram somente 15% do ingerido, o que segundo os autores seria suficiente para alterar a função renal. Isto foi confirmado por SAKATA & CURY, 1987, que mostraram mesmo em adultos uma excreção de flúor de apenas 30% do ingerido, próxima a obtida neste trabalho. Estes dados sugerem que a aplicação tópica de flúor em gel deve alterar a função renal diminuindo

a excreção de flúor e portanto aumentando sua retenção no esqueleto.

Apesar da excreção urinária ser influenciada grandemente pelo pH urinário, uma vez que a urina alcalina favorece a excreção, enquanto que a ácida facilita a reabsorção tubular (EKSTRAND e col., 1980; WHITFORD, 1983; WHITFORD, 1990); os valores médios de pH da urina no grupo controle e tratado, expressos na Tabela 6, não apresentaram diferença estatisticamente significativa em nenhuma das condições: antes e após a aplicação de flúor, também não houve diferença entre os valores de pH nas condições citadas, dentro de cada grupo. O que equivale dizer que praticamente não houve nenhuma variação no pH urinário de 24h após a aplicação tópica de flúor em indivíduos tratados e não tratados por hidróxido de alumínio. Estes dados estão de acordo com os encontrados por SAKATA, 1982, cujo pH da urina dos voluntários foi igual a 6,0. Além disso, os valores de pH obtidos estão dentro da faixa de normalidade aceita, que pode variar de 4,5 a 8,0 (VALLADA, 1981).

6.2 - TOXICIDADE DO FLUORETO

Para a avaliação da toxicidade do fluoreto ingerido durante a aplicação tópica do gel, apenas a sintomatologia dos voluntários e o perfil bioquímico de alguns eletrólitos no sangue (0 a 24h) foram considerados.

Quanto aos efeitos colaterais sintomatológicos causados pelo F^- ingerido durante a aplicação do gel, os resultados revelau

ram que 70% dos voluntários do grupo controle fizeram queixa de pelo menos um efeito indesejável, porém a maioria mencionou dois ou mais efeitos, sendo que os mais mencionados foram: aumento da salivação, náusea e mal-estar geral (Tabela 8 e 8.1). Estes relatos estão semelhantes aos registrados na literatura em experimentos onde adultos e crianças foram expostos a F^- , através de aplicação tópica de flúor em gel (O.M.S., 1972; EKSTRAND & KOCH, 1980; EKSTRAND e col., 1981; MURRAY, 1986; SAKATA & CURY, 1987; RIPA, 1987; NEWBRUN, 1987; STADTLER, 1990).

Os efeitos colaterais ocorreram, em média, nos primeiros 25 min (Tabela 8) após a aplicação do flúor, momento em que estava predominando o processo de absorção do F^- , e portanto pode-se atribuir estes efeitos à formação de ácido fluorídrico no estômago (EKSTRAND e col., 1981) e as conseqüentes alterações na mucosa gástrica (SPAK e col., 1989 e 1990).

No grupo tratado com antiácido à base de hidróxido de alumínio não se verificou nenhuma queixa por parte dos voluntários, que apesar da subjetividade, desconheciam o tipo de tratamento que recebiam (experimento duplo cego e cruzado). Assim sendo, a redução da absorção de F^- e o pH alcalino do $Al(OH)_3$ devem ter prevenido as alterações da mucosa observadas por SPAK e col., 1989, quando da ingestão de $20,0mgF^-$.

Quanto ao perfil bioquímico de alguns eletrólitos, os resultados das dosagens de: Na, K, Ca, Mg e P no sangue em diferentes tempos (Tabela 7), apoiados pela análise estatística, demonstrou que para cada um dos íons, tanto no grupo controle quanto tratado, existem evidências de igualdade entre os valores en-

contrados em cada um dos tempos, o que significa que os valores das dosagens de Na no grupo controle, por exemplo, são estatisticamente iguais entre si, o mesmo acontecendo no grupo tratado, e assim para todos os demais eletrólitos. Assim, podemos inferir que as quantidades de flúor ingeridas pelos voluntários não causaram nenhuma alteração no quadro eletrolítico dos voluntários, tanto no grupo controle quanto tratado.

Quando os resultados das dosagens do grupo controle e tratado foram comparados entre si para cada eletrólito, notou-se que para os íons Na e Ca não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, mas para os íons K, Mg e P houve uma diferença entre os grupos. Entretanto, isto parece ter pouco significado pois todos os valores encontrados para cada um dos íons estão dentro da faixa de normalidade descrita na literatura, são eles: Na = 135 a 148mEq/l; K = 3,5 a 5,3mEq/l; Ca = 9,0 a 11,0mg/100ml; Mg = 1,3 a 2,1mEq/l (TIETZ, 1976); exceto para o P, cujo valor normal é 3,0 a 4,5mg/100ml (TIETZ, 1976). Neste caso, os valores encontrados tanto no grupo controle quanto tratado estão acima do normal, próximo de 13mg/100ml, porém até o tempo 0 (zero) está alterado em relação a faixa de normalidade, o que pode estar relacionada com o tipo de análise utilizada.

Alterações eletrolíticas como hipocalcemia e hipercalemia mencionado por alguns pesquisadores, quando indivíduos são expostos a dose tóxica de F^- (O.M.S., 1972; STROHMENGER, 1985; WHITFORD, 1987 e 1989; STADTLER, 1990), não foram verificadas neste trabalho. Também WHITFORD, 1989, não verificou alterações nas concentrações de Na e Mg em ratos que receberam 85mg F^- /kg de NaF.

Estes resultados permitem-nos concluir que realmente o antiácido usado conferiu uma maior segurança ao tratamento de flúor em gel, devido a uma diminuição de sua absorção no trato gastrointestinal, impedindo os efeitos colaterais do F^- .

6.3 - REATIVIDADE DO FLUORETO COM O ESMALTE

Como o alumínio tem sido descrito na literatura como um metal que reage com certa facilidade formando complexo com F^- e o depositando sobre a superfície do esmalte (McCANN, 1969; BROWN & KONIG, 1977; KLEBER & PUTT, 1984), discutimos neste item os resultados obtidos da aplicação do gel de FFA no esmalte, na presença e ausência de hidróxido de alumínio, proveniente da mastigação de comprimidos antiácidos. Os resultados da quantidade média de F^- inicialmente verificada no esmalte para os grupos controle e tratado (Tabela 9) foram considerados estatisticamente iguais, sendo respectivamente, $1801,2 \pm 711,4$ e $1512,0 \pm 455,6$ ppmF. Também a profundidade média da camada de esmalte removida (Tabela 11) para determinação destas quantidades nos grupos controle e tratado, foram respectivamente $2,7$ e $3,7\mu m$. Os valores encontrados estão próximos dos mencionados na literatura, que variam de $973,4 \pm 467,1$ a 1709 ± 254 , para uma profundidade do esmalte em torno de $5\mu m$ (DIJKMAN e col., 1982; CURY e col., 1985 e WEI & HATTAB, 1988).

Também verificou-se que a quantidade média de F^- presente no esmalte 07 dias após a aplicação tópica, quando comparados os grupos controle e tratado (Tabela 9), não houve diferença esta

tisticamente significante entre eles para valores de profundidade média da camada de esmalte removida de 2,8 e 3,5 μ m, respectivamente (Tabela 11). Portanto, podemos concluir que o tratamento com hidróxido de alumínio não causou nenhuma alteração na reatividade do F^- com o esmalte do dente a 07 dias após a aplicação tópica e as quantidades de F^- efetivamente retidas no esmalte após esse período foram: 321,5 (controle) e 255,0 (tratado)(Tabela 10). Também, não se verificou diferença estatisticamente significante quando estes resultados foram comparados com aqueles encontrados antes da aplicação tópica. Estes resultados são diferentes daqueles encontrados por McCANN, 1969, quando, dentes (pré-molares) humanos, extraídos uma semana após o tratamento com $Al(NO_3)_3$, seguido da aplicação de FFA, mostraram 3700ppmF, a 50 μ m de profundidade comparados a 500 ppmF com tratamento de apenas FFA, o que pode ser explicado pela solubilidade do sal de alumínio utilizado e pela profundidade da camada de esmalte removida.

Os resultados da quantidade média de F^- presente no esmalte logo após a aplicação tópica, quando comparados os grupos controle e tratado (Tabela 9), foram considerados estatisticamente iguais, sendo respectivamente 8304,1 e 6874,8ppmF. A profundidade média do esmalte removido para estas análises foi de 1,6 e 1,4 μ m para os grupos controle e tratado, respectivamente (Tabela 11). Portanto, concluímos que a presença de hidróxido de alumínio antes da aplicação tópica, também não alterou a incorporação de F^- ao esmalte imediatamente após a aplicação (Tabela 10), quando comparado ao grupo controle. Estes resultados foram considerados estatisticamente diferentes daqueles encontrados nas situações

"antes" e "07 dias após" a aplicação tópica. Também estes resultados estão em desacordo com experimentos relatados na literatura (McCANN, 1969; REGOLATI e col., 1974; NEGRI e col., 1982; KLEBER & PUTT, 1984), cuja incorporação de F^- no esmalte, pré-tratado com $AlCl_3$, é consideravelmente maior quando se compara com apenas o tratamento de FFA, o que pode ser explicado pela baixa solubilidade do hidróxido de alumínio. Porém, os resultados obtidos são semelhantes aos encontrados na literatura, quando o gel de FFA, a 1,23%, é aplicado comumente ao esmalte e o valor de F^- retido é em torno de 6500ppmF, em 5,0 μ m de profundidade (WEI & HATTAB, 1988).

Dentre as 60 biópsias realizadas (Tabela 11.1, Anexo 5), a maior profundidade no esmalte atingiu 6,2 μ m e a menor 0,7 μ m, sendo que os valores médios apresentados na Tabela 11 são semelhantes aos citados por MUNKSGAARD & BRUUN., 1973 e BRUDEVOLD e col., 1975; e são menores que os obtidos por HOLTZ e col., 1970 e CHARLTON e col., 1974. Em todos os voluntários, a remineralização do esmalte, no local da biópsia, aparentemente, se deu no período de 07 dias, exceto dois deles (número 06 e 09 - Tabela 11.1), cujo período foi de 14 dias. A remineralização do esmalte no local da biópsia foi avaliada considerando-se visualmente o desaparecimento da opalescência do esmalte naquele local, após secagem dos dentes.

7 - CONCLUSÕES

Nas condições em que foi conduzido o experimento, pode-se concluir que:

- 1 - O hidróxido de alumínio na forma de comprimido mastigável antiácido confere mais segurança à aplicação tópica de gel de FFA a 1,23%, uma vez que reduz a absorção do fluoreto a nível do trato gastrointestinal;
- 2 - O hidróxido de alumínio não interferiu na reatividade do íon flúor com o esmalte dental, portanto não deve alterar sua eficácia no controle do processo de cárie dental;
- 3 - Em acréscimo aos procedimentos clínicos preconizados para diminuir a ingestão de flúor durante a aplicação tópica de gel, a utilização prévia de hidróxido de alumínio pode ser uma opção para aumentar a segurança sem prejuízo da eficácia do flúor.

8 - RESUMO

Aplicação tópica de flúor em gel é um procedimento clínico rotineiro em Odontologia. Relatos de intoxicação aguda devido a ingestão do gel são comuns. Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar a capacidade de antiácido em reduzir a absorção do fluoreto (F^-) sem interferir na reatividade com o esmalte. Aplicação tópica de gel a 10 voluntários adultos foi feita ($2,2mgF^-/kg$; Fluoride de gel^R, Kerr, 1,1%). Cada voluntário recebeu duas aplicações tópicas com intervalos de 7 dias, precedidas da mastigação de dois comprimidos de hidróxido de alumínio - grupo tratado, ou de placebo - grupo controle. Foram feitas análises de F^- e eletrólitos no sangue e de F^- na urina. A concentração de F^- no esmalte dental foi determinada antes, logo após e 07 dias após as aplicações tópicas. Os voluntários foram questionados quanto a sintomatologia clínica. A análise de F^- no sangue mostrou uma redução de 57% da área sob curva de concentração - tempo sanguíneo no grupo tratado, sendo que a diferença de quantidade de F^- excretado na urina foi de 60%. Não houve diferença de F^- formado e retido no esmalte dental quando são comparados os grupos controle e tratado. Efeitos colaterais só foram relatados no grupo controle. Concluimos que o hidróxido de alumínio diminui a absorção de F^- quando da aplicação tópica de gel sem interferir com sua reatividade com o esmalte dental, o que sugere seu uso para maior segurança durante este procedimento clínico.

9 - SUMMARY

Professional application of fluoride gel is a routine procedure in dentistry. Reports of acute fluoride toxicity due to gel intake are common. Thus, the purpose of this paper was to verify the capacity of antacid in reducing the fluoride- F^- absorption without interfering with the enamel reactivity. Ten healthy adult volunteers were submitted to professional application of fluoride gel (2,2 mg/kg; Fluoride gel^R, Kerr, 1,1%). To each volunteer was made 2 professional application with a 7 day interval. Before the professional application they were asked to masticate 2 aluminium hydroxide tablets-treated group or placebo tablets-control group. Fluoride and electrolytes contents were analysed in the blood. Urinalysis of F^- contents were also made. Fluoride concentration in the enamel was determined before, just after and 7 days after the professional application. Volunteers were questioned about clinical signs and symptoms. Blood fluoride analysis showed a 57% decrease in the area under the concentration-blood time curve in the experimental group, the difference of fluoride excreted in the urine being 60%. There were no differences in the F^- enamel uptake and retention between the 2 groups. Side effects were seen only in the control group. We concluded that aluminium hydroxide decreases F^- absorption during professional application and doesn't interfere with the F^- reactivity in the enamel, thus its use is recommended to increase the safety during professional application of fluoride gel.

10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AASENDEN, R.; BRUDEVOLD, F.; McCANN, H.G. The response of intact and experimentally altered human enamel to topical fluoride. Archs oral Biol., 13(5): 543-52, 1968.
- ANTILA, R.; POHTO, P.; ANTILA, M. Laboratory studies on topical treatment of human dental enamel with amine fluoride and acid phosphate fluoride solutions. Proc. Finn. Dent. Soc., 68: 714, 1972.
- ARENDS, J. & SCHUTHOF, J. Fluoride content in human enamel after fluoride application and washing—an *in vitro* study. Caries Res., 9(5): 363-72, 1975.
- . et al. Effect of various fluorides on enamel structure and chemistry. In: GUGGENHEIM, B. Cariology today. Zürich, Karger, 1983. p. 245-58.
- ATHANASSOULI, T. et al. Patterns of fluoride distribution on the surface of a tooth fragment after clinical treatment with fluoride gel. Caries Res., 22(3): 134-8, 1988.
- BARBAKOW, F. et al. Enamel fluoride content after using amine fluoride or mono-fluorophosphate-sodium fluoride-dentifrices. J. Dent. Child, 50(3): 186-91, 1983.
- BEAL, J.F. & ROCK, W.P. Fluoride gels: a laboratory and clinical investigation. Br. dent. J., 140(4): 307-10, 1976.
- BELTRAN, E.D. & BURT, B.A. The pre- and posteruptive effects of fluoride in the caries decline. J. publ. Hlth Dent., 48(4): 233-40, 1988.

- BIBBY, B.J. Preliminary report on the use of sodium fluoride applications in caries prophylaxis. J. dent. Res., 21(3): 314, 1942.
- BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n. 01/88, de 13/06/1988. Aprovar as normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial, Brasília, 14 jun. 1988, p. 10713-8.
- BROWN, W.E. & KÖNIG, K.G., ed. Cariostatic mechanisms of fluorides. Caries Res., 11 (suppl.1): 1-327, 1977.
- BRUDEVOLD, F. & DePADLA, P.F. Studies on topically applied acidulate phosphate-fluoride at Forsyth Dental Center. Dent. Clin. N. Am., 299-308, july, 1966.
- . F. & SCREMARK, R. Chemistry of the mineral phase of enamel, in structural and chemical organization of teeth. New York, Academic, 1967. p. 248-77. Apud YOUNG, R.A. Implications of atomic substitutions and other structural dentails in apatites. J. dent. Res., 53 (suppl.2): 193-203, 1974.
- . F.; BAKHOS, Y.; GRON, P. Fluoride in human saliva after ingestion of aluminium chloride and sodium fluoride or sodium mono-fluorophosphate. Archs oral Biol., 18(6): 699-706, 1973.
- . et al. Determination of trace elements in surface enamel of human teeth by a new biopsy procedure. Archs oral Biol., 20(10): 667-73, 1975.
- . et al. Reaction of tooth surfaces with one ppm of fluoride as sodium fluoride. J. dent. Res., 36(5): 771-9, 1957.

- BRUDEVOLD, F. et al. A study of acidulated fluoride solution -
I. *In vitro* effects on enamel. Archs oral Biol., 8(2):
167-77, 1963.
- BULLEN, D.C.T.; McCOMBIE, N.F.; HOLE, L.W. One year effect of
supervised tooth brushing with an acidulated fluoride-
phosphate solution. J. Can. dent. Ass., 31(4): 231-5, 1965.
- CASLAVSKA, V.; MORENO, E.C.; BRUDEVOLD, F. Determination of the
calcium fluoride formed from *in vitro* exposure of human enamel
to fluoride solutions. Archs oral Biol., 20(5): 333-9, 1975.
- CHARLTON, G.; BLAINEY, B.; SCHAMSCHULA, R.G. Associations
between dental plaque and fluoride in human surface enamel.
Archs oral Biol., 19(2): 139-43, 1974.
- CHOW, L.C. & BROWN, W.E. Phosphoric acid conditioning of teeth
for pit and fissure sealants. J. dent. Res., 52(5): 1158,
1973a.
- _____, & _____. Reaction of dicalcium phosphate dihydrate
with fluoride. J. dent. Res., 52(6): 1220-7, 1973b.
- CIANCIO, S.G. Topical fluorides. Dent. Mgmt, 25(11): 65-7,
1985.
- CLARKSON, B.H.; WEFEL, J.S.; SILVERSTONE, L.M. Redistribution of
enamel fluoride during white spot lesion formation: an *in vitro*
study on human dental enamel. Caries Res., 15(2):
158-65, 1981.
- COCHRAN, W.G. & COX, G.M. Experimental designs. 2.ed. New
York, John Wiley, 1957. 611p.

- CRABB, H.S.M. The porous outer enamel of unerupted human premolars. Caries Res., 10(1): 1-7, 1976.
- CURY, J.A. Estudo do metabolismo do flúor em função da sua administração a ratos por períodos pré-natais sucessivos. Piracicaba, 1984. 136p. [Tese (Livre-docência) Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP].
- . Uso do flúor. In: BARATIERE, L.N. et al. Dentística: procedimentos preventivos e restauradores. São Paulo, Quintessence, 1989. cap. 2, p. 43-67.
- . MARQUES DE LIMA, S.N.; NUTI SOBRINHO, A. Incorporação *in vivo* de fluoreto no esmalte humano após a aplicação do sistema profi II de prevenção. Revta paul. Odont., 7(4): 2-7, 1985.
- D'ANGELO, N.A. & CURY, J.A. Segurança da aplicação tópica de flúor em gel [em publicação].
- DEAN, H.T. Endemic fluorosis and its relation to dental caries. Publ. Hlth Rep., Wash., 53: 1443-52, 1938.
- . The investigation of physiologic effects by the epidemiologic method. In: MOULTON, F.R., ed. Fluorine and dental health. Washington, Am. Assoc. Adv. Sci, 1942. p.23-31.
- DeLUCIA, R. & SERTIE, J.A.A. Absorção, biodisponibilidade e bioequivalência de fármacos. In: VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA FILHO, R.M.; DeLUCIA, R.; OGA, S. Farmacologia integrada. São Paulo, Atheneu, 1988. v.1, p. 61-73.

- DIJKMAN, A.G.; DE BOER, P.; ARENDS, J. *In vivo* investigation on the fluoride content in and on human enamel after topical applications. Caries Res., 17(5): 392-402, 1983.
- . TAK, J.; ARENDS, J. Comparison of fluoride uptake by human enamel from acidulated phosphate fluoride gels with different fluoride concentrations. Caries Res., 16(2): 197-200, 1982.
- DITTERT, L.W. & DISANTO, A.R. The bioavailability of drug products. J. Am. pharm. Ass., NS13(8): 421-33, 1973.
- DOYLE, T.E. & LECOMPTE, E.J. Amounts of fluoride dispensed by operators using tray techniques. J. dent. Res., 61: 320, 1982.
- DRIESENS, F.C.M. Fluoride incorporation and apatite solubility. Caries Res., 7(4): 297-314, 1973.
- DUKE, S. & FORWARD, G.C. Calcium fluoride and fluoridated hydroxyapatite formation in relation to the acid dissolution rate of enamel mineral. Caries Res., 12(1): 12-20, 1978.
- DUXBURY, A.J.; LEACH, F.N.; DUXBURY, J.T. Acute fluoride toxicity. Br. dent. J., 153(2): 64-6, 1982.
- EINSPAHR, H.M. & BUGG, C.E. Esmalte, apatita e cárie - um enfoque cristalográfico. In: MENAKER, L., ed. Cáries dentárias: bases biológicas; trad. de Flávio Fava de Moraes, et al. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984. p.173.
- EISEN, J.J. & LECOMPTE, E.J. A comparison of oral fluoride retention following topical treatments with APF gels of varying viscosities. Pediat. Dent., 7(3): 175-9, 1985.

- EKSTRAND, J. A micromethod for the determination of fluoride in blood plasma and saliva. Calcif. Tiss. Res., 23(2): 225-8, 1977.
- . Pharmacokinetic aspects of topical fluorides. J.dent. Res., 66(5): 1061-5, 1987.
- . & EHRNEBO, M. Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. Eur. J. clin. Pharmac., 16: 211-5, 1979. Apud EKSTRAND, J.; SPAK, C.J.; VOGEL, G. Pharmacokinetics of fluoride in man and its clinical relevance. J. dent. Res., 69 (Special Issue): 550-5, 1990.
- ; FEJERSKOV, O.; SILVERSTONE, L.N. Fluoride in dentistry. Copenhagen, Munksgaard, 1988. 294p.
- . & KOCH, G. Systemic fluoride absorption following fluoride gel application. J. dent. Res., 59(6): 1067, 1980.
- & WHITFORD, G.M. Fluoride metabolism. In: ———, FEJERSKOV, O.; SILVERSTONE, L.M. Fluoride in dentistry. Copenhagen, Munksgaard, 1988. cap. 7, p. 150-70.
- . et al. Effect of urinary pH on fluoride renal clearance in man. Caries Res., 14(3): 168, 1980.
- . et al. Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults. Caries Res., 15(3): 213-20, 1981.
- . et al. Pharmacokinetics of fluorides in man after single and multiple and oral doses. Eur. J. clin. Pharmac., 12: 311-7, 1977.
- ENGLANDER, H.R. et al. Clinical anticaries effects of repeated topical sodium fluoride applications by mouthpieces. J. Am. dent. Ass., 75(3): 638-45, 1967.

- ERICSON, Y., ed. Progress in caries prevention. Caries Res., 12 (suppl. 1): 1-112, 1978.
- FASSEL, V.A. Simultaneous or sequential determination of the elements at all concentration levels - the renaissance of an old approach. Analyt. Chem., 51(13): 1290A-308A, 1979.
- FISHER, D.J., & McCONNELL, D. Aluminum-rich apatite. Science, 164(3879): 551-3, 1969.
- FISKE, C.H. & SUBBAROW, Y. The colorimetric determination of phosphorus. J. biol. Chem., 66(2): 375-400, 1925.
- FRANT, M.S. & ROSS JR., J.W. Electrode for sensing fluoride ion activity in solution. Science, 154(3756): 1553-5, 1966.
- GADELHA FERNANDES, L.M.A.; ALBUQUERQUE, A.J.; CURY, J.A. Avaliação metabólica da adição de flúor a medicamentos pré-natais. (Apresentado à Reunião da Sociedade Brasileira de Pesquisas Odontológicas, 6., Pirassununga, 1990). [no prelo].
- GEROULD, C.H. Electron microscope study of the mechanism of fluoride deposition in teeth. J. dent. Res., 24(5): 223-33, 1945.
- GOLINSKY, A. Fatal incidents of fluoride intoxication. Can. dent. Hig., 15(1): 14-6, 1981.
- HAGAN, P.P.; ROZIER, R.G.; BAWDEN, J.W. The caries preventive effects of full-and half-strength topical acidulated phosphate fluoride. Pediat. Dent., 7: 185-91, 1985.
- HALLSWORTH, A.S. & WEATHERELL, J.A. The microdistribution, uptake and loss of fluoride in human enamel. Caries Res., 3(2): 109-18, 1969.

- HARRIS, M. Fluoridation: aspects of toxicity. Probe, Lond., 18(4): 153-6, 1976.
- HEIFETZ, S.B. & HOROWITZ, H.S. The amounts of fluoride in current fluoride therapies: safety considerations for children. J. Dent. Child., 51(4): 257-69, 1984.
- HELLSTRÖM, I. & ERICSSON, Y. Fluoride reactions with dental enamel following different forms of fluoride supply. Scand. J. dent. Res., 84: 255-67, 1976.
- HOTZ, P.; MÜHLEMANN, H.R.; SCHAIT, A. A new method of enamel biopsy for fluoride determination. Helv. odont. Acta, 14(1): 26-9, 1970.
- ISSAC, S. et al. Solubility rate and natural fluoride content of surface and subsurface enamel. J. dent. Res., 37(2): 254-63, 1958.
- KIRKEGAARD, E. *In vitro* fluoride uptake in human dental enamel from various fluoride solutions. Caries Res., 11(1): 16-23, 1977.
- KLEBER, C.J. & PUTT, M.S. Aluminum and dental caries: a review of the literature. Clin. prev. Dent., 6(6): 14-25, 1984.
- LARSEN, M.J. et al. Prevalence of dental fluorosis after fluoride-gel treatments in a low-fluoride area. J. dent. Res., 64(8): 1076-9, 1985.
- LARSON, R.H. et al. Relation of ambient and enamel fluoride (F) to rat caries. J. dent. Res., 53 (IADR 864), 1974. Apud REGOLATI, B. et al. The effect of titanium, aluminium and fluoride on rat caries. Helv. odont. Acta, 18: 92-6, 1974.

- LECOMPTE, E.J. Clinical application of topical fluoride products—risks benefits, and recommendations. J. dent. Res., 66(5): 1066-71, 1987.
- & DOYLE, T.E. Effects of suctioning devices on oral fluoride retention. J. Am. dent. Ass., 110(3): 357-60, 1985.
- & —————. Oral fluoride retention following various topical application techniques in children. J. dent. Res., 61(12): 1397-400, 1982.
- . & RUBENSTEIN, L.K. Oral fluoride retention with thixotropic and APF gels and foam-lined and unlined trays. J. dent. Res., 63(1): 69-70, 1984.
- . & WHITFORD, G.M. Pharmacokinetics of fluoride from APF gel and fluoride tablets in children. J. dent. Res., 61(3): 469-72, 1982.
- LINDGREN, B.W. Statistical theory. 3. ed. New York, McMillan, 1976. 614 p.
- LITTLE, M.F.; POSEN, J.; SINGER, L. Chemical and physical properties of altered and sound enamel. 3. Fluoride and sodium content. J. dent. Res., 41(4): 784-9, 1962.
- MCCALL, D.R., et al. Fluoride ingestion following APF gel application. Br. dent. J., 155(10): 333-6, 1983.
- MCCANN, H.G. The effect of fluoride complex formation on fluoride uptake and retention in human enamel. Archs oral Biol., 14(5): 521-31, 1969.

- MCCANN, H.G. The solubility of fluorapatite and its relationship to that of calcium fluoride. Archs oral Biol., 13(8): 987-1001, 1968.
- MAZZE, R.I.; CALVERLEY, R.K.; SMITH, N.T. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. Anesthesiology, 46(4): 265-71, 1977.
- MELLBERG, J.R. & NICHOLSON, C.R. *In vitro* fluoride uptake by erupted and unerupted tooth enamel. J. dent. Res., 47: 176, 1968.
- ; LAAKSO, P.V.; NICHOLSON, C.R. The acquisition and loss of fluoride by topically fluoridated human tooth enamel. Archs oral Biol., 11(12): 1213-20, 1966.
- MERCER, V.H. & MUHLER, J.C. Comparison of a single application of stannous fluoride with a single application of sodium fluoride or two applications of stannous fluoride. J. Dent. Child., 28(1): 84-6, 1961.
- MYERS, H.M. Fluorides and dental fluorosis. Monograph oral Sci., 7: 15-20, 1978.
- MOK, Y.; HILL, F.J.; NEWMAN, H.N. Enamel fluoride uptake affected by site application: comparing sodium and amine fluorides. Caries Res., 24(1): 11-7, 1990.
- MUNKSGAARD, E.C. & BRUUN, C. Determination of fluoride in superficial enamel biopsies from human teeth by means of gas chromatography. Archs oral Biol., 18(6): 735-44, 1973.

MURRAY, J.J. Fluorides in caries prevention, dental practitioner handbook. Bristol, John Wright, 1976. cap. 10, p. 147-63. Apud RENSBURG, B.G.J. Metabolism of fluorides. J. dent. Ass. S. Afr., 34(3): 163-6, 1979.

———. Presencia y metabolismo de los fluoruros. In: ————. El uso correcto de fluoruros en salud publica. Ginebra, O.M.S., 1986. p.3-31.

NEGRI, P.L. et al. Contenido di fluoro dello smalto dopo applicazioni topice di zinco, alluminio e fluoro. Contributo sperimentale. Minerva Stomat., 31(3): 345-7, 1982.

NEWBRUN, E. Fluorides and dental caries. 3.ed. Springfield, C. Thomas, 1986. 289p.

———. Topical fluoride therapy: discussion of some aspects of toxicology, safety, and efficacy. J. dent. Res., 66(5): 1084-6, 1987.

NICHOLSON, C.R. & MELLBERG, J.R. Effect of natural fluoride concentration of human tooth enamel on fluoride uptake *in vitro*. J. dent. Res., 48(2): 302-6, 1969.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). Fluoride in urine. In: Manual of analytical methods. 3.ed. Cincinnati, V.S. Department of Health, 1984. p.8308-1 - 8308-3. Apud SANCHES, C.A.B. Métodos para expressar a excreção urinária do flúor como indicador de exposição. Piracicaba, 1990. 55p. [Tese (Mestrado) Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP].

O.M.S. Fluoruros y salud. Ginebra, 1972. 379p. (Série de Monografias, 59).

OBERSZTYN, A. et al. Effects of stannous fluoride and amine fluorides on caries incidence and enamel solubility in adults. Aust. dent. J., 24(6): 395-7, 1979.

ØGAARD, B.; RØLLA, G.; HELGELAND, K. Uptake and retention of alkali-soluble and alkali-insoluble fluoride in sound enamel *in vivo* after mouthrinses with 0,05% or 0,2% NaF. Caries Res., 17(6): 520-4, 1983.

———. et al Relative cariostatic effects of KOH-soluble and KOH-insoluble fluoride *in situ*. J. dent. Res., 69(8): 1505-7, 1990.

OHLWEILER, O.A. Fundamentos de análise funcional. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1981. p. 175-92, 293-5.

ORBAN, B. & GOTTLIEB, B. Periodontics in the tradition of Orban and Gottlieb; ed. by D. A. Grant, I. B. Stern and G. G. Everett. 5.ed. St. Louis, C.V. Mosby, 1979. p.515-7.

PENDRYS, D.G. & STAMM, J.W. Relationship of total fluoride intake to beneficial effects and enamel fluorosis. J. dent. Res., 69 (Special Issue): 529-38, 1990.

REGOLATI, B. et al. The effect of titanium, aluminum and fluoride on rat caries. Helv. odont. Acta, 18: 92-6, 1974.

———. et al. Effects of aluminum and fluoride on caries, fluoride content and dissolution rate of rat molars. Helv. odont. Acta, 13: 59, 1969.

RENSBURG, B.G.J. Metabolism of fluorides. J. dent. Ass. S. Afr., 34(3): 163-6, 1979.

RETIEF, D.H. et al. Enamel fluoride uptake, distribution and retention from topical fluoride agents. Caries Res., 17(1): 44-51, 1983.

———. et al. *In vitro* fluoride uptake, distribution and retention by human enamel after 1 and 24 hour application of various topical fluoride agents. J. dent. Res., 59(3): 573-82, 1980.

RIPA, L.W. Review of the anticaries effectiveness of professionally applied and self-applied topical fluoride gels. J. publ. Hlth Dent., 49(5): 297-309, 1989.

———. Topical fluorides: a discussion of risks and benefits. J. dent. Res., 66(5): 1079-83, 1987.

ROLDI, C.R. & CURY, J.A. Metabolismo do flúor após a ingestão de dentifrícios. Revta gaúcha Odont., 34(5): 425-7, 1986.

SAKATA, N.Y. Absorção e nefrotoxicidade do fluoreto, após a aplicação tópica de gel. Piracicaba, 1982. 109p. [Tese (Mestrado) Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP].

——— & CURY, J.A. Absorção de flúor e nefrotoxicidade após a aplicação tópica de gel. Revta Ass. paul. Cirurg. dent., 41(1): 57-9, 1987.

SEKI, C.T. et al. Comunicação sobre fluorose (Apresentado ao Congresso da Associação Nacional de Medicina do Trabalho, 2., Belo Horizonte, 1981).

SERRA, M.C.; SARTINI FILHO, R.; CURY, J.A. Incorporação e retenção de flúor em esmalte e dentina após aplicação tópica de flúor fosfato acidulado. Revta bras. Odont., 46(1): 16-23, 1989.

- SHANNON, I.L.; BUCHANAN JUNIOR, W.E.; MAHAN, C.J. *In vitro* treatment of human root surfaces with fluorides. J. publ. Hlth Dent., 36(3): 201-6, 1976.
- SILVERSTONE, L.M. & JOHNSON, N.W. The effect on sound human enamel of exposure to calcifying fluids *in vitro*. Caries Res., 5(1): 13-4, 1971.
- SINGER, A.; JOLLY, S.S.; VOGEL, J.J. Determination of fluoride content of urine by eletrode potencial mensurements. J. Lab. clin. Med., 74: 354-8, 1969.
- SMITH, F.A. & HODGE, H.C. Toxicology of monofluorophosphate. Caries Res., 17 (suppl. 1): 36-45, 1983.
- SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. Statistical Methods. 6.ed. Iowa, State University Pr., 1974. 593p.
- SPAK, C.J. et al. Studies of human gastric mucosa after application of 0,42% fluoride gel. J. dent. Res., 69(2): 426-9, 1990.
- . et al. The tissue reaction of human gastric mucosa after fluoride ingestion. Caries Res., 23(2): 100, 1989.
- SPENCER, H. & LENDER, M. Gastroenterology, 76: 603, 1979. Apud
 ———; OSIS, D.; LENDER, M. Studies of fluoride metabolism in man: a review and report of original data. Sci. Total envr., 17(1): 1-12, 1981.
- ; OSIS, D.; LENDER, M. Studies of fluoride metabolism in man: a review and report of original data. Sci. Total envr., 17(1): 1-12, 1981.

- STADTLER, P. Fluoride. Int. J. clin. Pharmac. Ther. Toxicol., 28(1): 20-6, 1990.
- STROHMENGER, L. Tossicità acuta da fluoro: revisione della letteratura. Prevenz. assist. dent., 12(6): 19-23, 1985.
- THYLSTRUP, A. & FEJERSKOV, D. Tratado de Cariologia; trad. e coord. de Sérgio Weyne. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 1988. 388p.
- TIETZ, N.W., ed. Fundamentals of clinical chemistry. 2.ed. Philadelphia, Saunders, 1976. p.873-921.
- TRAUTNER, K. & EINWAG, J. Influence of milk and food on fluoride bioavailability from NaF and Na_2FPO_3 in man. J. dent. Res., 68(1): 72-7, 1989.
- TRIPODI, T.; FELLIN, P.; MEYER, H.J. Classificação da pesquisa. In: ———; ———; ———. Análise da pesquisa social; trad. de Geni Hirata. Rio de Janeiro, F.Alves, 1975. cap.2, p. 32-76.
- VALLADA, E.P. Manual de exames de urina. 4.ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1981. p. 27.
- VIEIRA, S. & HOSSNE, W.S. Experimentação com seres humanos, São Paulo, Moderna, 1987, p. 75-6.
- WEI, S.H.Y. Fluoride uptake by enamel from topical fluoride solutions and gels. J. dent. Child., 40(4): 299-302, 1973.
- & HATTAB, F.N. Time dependence of enamel fluoride acquisition from APF gels. I. *In vitro* study. Pediat. Dent., 10(3): 168-72, 1988.

WELLOCK, W.D. & BRUDEVOLD, F. A study of acidulated fluoride solutions - II. The caries inhibiting effect of single annual topical applications of an acidic fluoride and phosphate solution. A two year experience. Archs oral Biol., 8(2): 179-82, 1963.

———.; MAITLAND, A.; BRUDEVOLD, F. Caries increments, tooth discoloration, and state of oral hygiene in children given single annual applications of acid phosphate-fluoride and stonnonous fluoride. Archs oral Biol., 10(3): 453-60, 1965.

WHITFORD, G.M. Fluoride in dental products: safety considerations. J. dent. Res., 66(5): 1056-60, 1987.

———, Fluorides: metabolism, mechanisms of action and safety. Dent. Hyg., 57(5): 16-29, 1983.

———, The phisiological and toxicological characteristics of fluoride. J. dent. Res., 69 (Special Issue): 539-49, 1990.

———, Plasma ion concentrations associated with acute fluoride toxicity. J. dent. Res., 68 (Special Issue): 335, 1989.

——— & EKSTRAND, J. Fluoride toxicity. In: EKSTRAND, J.; FEJESKOV, O.; SILVERTONE, L.M. Fluoride in dentistry. Copenhagen, Munksgaard, 1988. cap. 8, p. 171-89.

——— & PASHLEY, D.H. Fluoride absorptions: the influence of gastric acidity. Calcif. Tiss. Inst., 36(3): 302-7, 1984.

——— & TAVES, D.R. Fluoride induced diuresis: renal- tissue solute concentrations, functional, hemodynamic, and histologic correlates in rat. Anesthesiology, 39(4): 416-27, 1973.

———. ALLMANN, D.W.; SHAHED, A.R. Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical processes. J. dent. Res., 66(5): 1072-8, 1987.

———. PASHLEY, D.H.; STRINGER, G.I. Fluoride renal clearance: a pH-dependent event. Am. J. Physiol., 230(2): 527-32, 1976.

11 - ANEXOS

ANEXO 1 - Informação e consentimento pós-informação para pesquisa clínica.

ANEXO 2 - Ficha clínica

ANEXO 3 - Formulação dos comprimidos de hidróxido de alumínio (Pepsamar^R) e placebo.

ANEXO 4 - Composição da solução de TISAB-Total Ionic Strenght Adjustor Buffer.

ANEXO 5 - Tabelas suplementares dos resultados individuais da amostra.

ANEXO 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
FARMACOLOGIA

INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO PARA PESQUISA CLÍNICA
VOLUNTÁRIO:

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo Prof. Pedro Luiz Rosalen e Prof. Dr. Jaime A. Cury, objetivando firmar acordo por escrito mediante o qual o indivíduo, objeto da pesquisa, autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

I - TÍTULO DO TRABALHO EXPERIMENTAL

"Estudo dos efeitos de antiácido na farmacocinética e reatividade do fluoreto com esmalte dental, após a aplicação tópica de flúor em gel"

II - OBJETIVO

Avaliar o efeito de hidróxido de alumínio, como medida para diminuir a quantidade de flúor absorvido sistemicamente durante a aplicação tópica e sua interferência na reatividade do flúor com o esmalte dental.

III - JUSTIFICATIVA

A eficiência da aplicação tópica de flúor em gel está bem documentada na literatura, no entanto, a alta concentração de íon flúor (12.300 ppm ou 1,23%) nos produtos comerciais inspira precauções clínicas. Tem sido demonstrado que o alumínio é um eficiente inibidor da absorção sistêmica de flúor e aumenta a sua retenção no esmalte dental, quando de um pré-tratamento e aplica-

ção tópica de flúor.

IV - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

Serão utilizados os procedimentos clínicos de rotina durante aplicação tópica de flúor em gel. Serão feitas duas aplicações, precedendo uma delas pela mastigação de um comprimido antiácido de hidróxido de alumínio. A incorporação do flúor pelo esmalte do dente será determinada pela técnica de CURY & USBERTI, 1982, a partir do ataque ácido, no dia do experimento e sete dias após. Será determinada a curva de absorção do flúor, a partir da concentração do íon no sangue venoso, coletado antes do experimento e 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 8,0 e 24,0h após a aplicação tópica. Também, para se estabelecer a quantidade de flúor excretado via renal será coletado urina de 24 horas antes do experimento e 24 horas após o experimento.

V - DESCONFORTOS OU RISCOS ESPERADOS

O único desconforto possível de ocorrer seria sintoma de náuseas.

VI - BENEFÍCIOS DO EXPERIMENTO

Com relação a farmacocinética do flúor, espera-se fornecer dados clínicos quanto a diminuição de sua absorção, distribuição e excreção do flúor.

Com relação à reatividade do flúor com o esmalte dental espera-se demonstrar clinicamente os efeitos benéficos da maior retenção do flúor quando associado ao alumínio, ou sua não interferência com a aplicação tópica do flúor.

Com relação ao voluntário, o benefício será a prevenção à cárie dental.

VII - INFORMAÇÕES

O voluntário tem a garantia de que receberá respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

Também os pesquisadores supra citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

VIII - RETIRADA DO CONSENTIMENTO

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo.

IX - CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu _____, certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecida(o) de todos os itens pelos Profs. Pedro Luiz Rosalen e Jaime A. Cury, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, eu autorizo a execução do trabalho de pesquisa, exposto acima, em mim.

Piracicaba, de _____ de 1989.

Nome (legível) _____ RG _____

Assinatura _____

ANEXO 2

FICHA CLINICA	
Nome:	Nº
Residência	Telef
Idade Peso Altura Sexo	
Profissão	Nascimento / /
Data: 1ª Etapa / /	2ª Etapa / /
QUESTIONARIO	
1 - Você tem algum problema gástrico?	
.....	
2 - Você tem algum problema renal?	
.....	
3 - Você tem algum distúrbio ou doença?	
.....	
4 - Você faz uso de medicamento atualmente?	
.....	
5 - Você bebe água de abastecimento público de Piracicaba?	
.....	
QUANTIDADE DO GEL A SER APLICADO: gramas	
IDENTIFICAÇÃO DAS BIÓPSIAS	
	

DATA	ETAPA	PROCEDIMENTO REALIZADO
	1 ^ª	<p>Aplicação tópica de flúor + 2 comp. (X ou Y)</p> <p>QUESTIONARIO PÓS-APLICAÇÃO TÓPICA</p> <p>1 - Sensação de mal-estar?</p> <p>2 - Náuseas?</p> <p>3 - Diarréia?</p> <p>4 - Outros sintomas percebidos</p> <p>.....</p> <p>5 - Tempo de ocorrência do(s) sintoma(s)</p> <p>6 - Nenhum sintoma percebido</p>
	2 ^ª	<p>Aplicação tópica de flúor + 2 comp. (X ou Y)</p> <p>QUESTIONARIO PÓS-APLICAÇÃO TÓPICA</p> <p>1 - Sensação de mal-estar?</p> <p>2 - Náuseas?</p> <p>3 - Diarréia?</p> <p>4 - Outros sintomas percebidos</p> <p>.....</p> <p>5 - Tempo de ocorrência do(s) sintoma(s)</p> <p>6 - Nenhum sintoma percebido</p>

ANEXO 3

FORMULAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO (PEPSAMAR^R) E PLACEBO

PEPSAMAR^R (com hidróxido de alumínio)*

Hidróxido de alumínio	230mg
Sacarina sódica	1mg
Óleo de hortelã piperita.	1ml
Manitol	77mg
Sorbitol.	48mg
Estearato de magnésio	21mg
Amido de milho q.s.p. 1 comprimido. . . .	650mg

*Formulação idêntica à encontrada no mercado para esta especialidade farmacêutica.

PLACEBO^o

Manitol	467mg
Sacarina sódica	1mg
Óleo de hortelã piperita.	1ml
Estearato de magnésio	21mg
Amido de milho q.s.p. 1 comprimido. . . .	650mg

^oFormulação preparada pela Whinthrop Products Inc., especialmente para o presente trabalho, com todas as características de apresentação da especialidade farmacêutica Pepsamar^R.

ANEXO 4

COMPOSIÇÃO DA SOLUÇÃO DE TISAB - TOTAL IONIC STRENGHT ADJUSTOR BUFFER

Ácido acético glacial (Merck ^R)	57,0ml
NaCl (Merck ^R).	58,0g
CDTA-Ác.1,2-Ciclohexanodiaminotetracé- tico (Sigma ^R D1383)	4,0g
NaOH (Merck ^R).	20,0g
pH ajustado para 5,0 com solução saturada de NaOH	
H ₂ O destilada e deionizada q.s.p.. . . .	1000,0ml

ANEXO 5

TABELAS SUPLEMENTARES DOS RESULTADOS INDIVIDUAIS DA AMOSTRA

Tabela 2.1 - Quantidade de íon flúor (mgF^-) administrado tópicamente na dose de $2,2\text{mg F}^-/\text{kg}$ e ingerido após a aplicação do gel, nos voluntários tratados e não tratados (controle) com $\text{Al}(\text{OH})_3$

VOLUNTARIO	F^- APLICADO (mg)	F^- INGERIDO (mg)	
		CONTROLE	TRATADO
1	143,6	40,4	11,6
2	144,8	24,8	18,8
3	129,3	24,9	31,7
4	147,0	51,0	65,0
5	174,6	19,4	32,6
6	155,8	23,8	32,6
7	158,0	24,4	38,0
8	144,8	60,4	57,6
9	132,6	29,0	20,6
10	161,3	29,3	54,1

Tabela 2.2 - Dose de ingestão de íon flúor (mgF^-/kg) observada após aplicação tópica de flúor em gel (dose $2,2\text{mgF}^-/\text{kg}$) em voluntários tratados e não tratados (controle) com $\text{Al}(\text{OH})_3$

VOLUNTARIO	DOSE (mgF^-/kg) DE INGESTÃO	
	CONTROLE	TRATADO
1	0,62	0,18
2	0,38	0,28
3	0,42	0,54
4	0,76	0,97
5	0,24	0,41
6	0,34	0,46
7	0,34	0,53
8	0,92	0,88
9	0,48	0,34
10	0,40	0,74

Tabela 3.1 - Valores de íon flúor (ngF^-/ml) no sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários não tratados com $\text{Al}(\text{OH})_3$ (controle), que ingeriram flúor após aplicação tópica

VOLUNT	F^- NO SANGUE (ng/ml) - CONTROLE								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	21,67	82,50	757,90	990,00	973,50	605,00	438,90	268,40	52,80
2	22,00	78,54	158,40	193,05	198,55	127,38	92,62	87,56	50,60
3	71,28	71,94	154,44	223,30	182,05	138,60	120,78	108,35	86,02
4	57,42	629,20	990,00	946,00	981,20	794,20	529,10	231,00	51,70
5	22,00	61,16	83,38	184,80	152,35	113,85	94,60	83,60	26,40
6	30,14	54,89	75,90	104,50	157,96	123,20	83,82	62,26	26,07
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	20,24	453,20	544,50	715,00	726,00	1265,00	752,40	330,99	74,80
9	32,78	154,44	301,95	405,90	400,40	267,30	217,80	161,15	33,10
10	19,14	53,79	72,60	94,60	133,76	153,56	133,76	104,72	28,27

Tabela 3.2 - Valores de íon flúor (ngF^-/ml) no sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários tratados com $\text{Al}(\text{OH})_3$, que ingeriram flúor após aplicação tópica

VOLUNT	F^- NO SANGUE (ng/ml) - TRATADO								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	30,14	63,14	67,98	108,90	35,20	67,98	65,67	60,94	38,94
2	18,81	32,12	41,14	56,32	81,84	65,78	36,08	30,58	20,48
3	41,25	107,14	174,90	175,45	174,24	165,00	160,05	37,17	35,70
4	19,58	232,65	517,00	523,60	521,40	423,50	418,00	77,00	30,69
5	41,91	39,82	48,40	45,98	44,11	45,21	41,36	36,30	23,65
6	42,90	59,18	36,30	52,25	51,59	59,40	44,66	41,14	35,02
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	26,84	58,52	380,60	409,20	396,00	451,00	361,90	100,80	48,40
9	26,29	49,39	96,36	103,84	117,48	107,36	94,82	65,56	21,23
10	26,95	41,80	35,97	77,33	59,07	93,72	69,52	60,48	22,08

Tabela 4.1 - Pico de concentração máxima de fluoreto no sangue (C_{max}) em 09 voluntários, tratados e não (controle) com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor após aplicação tópica

VOLUNTARIO	$C_{max} F^-$ (ng/ml)	
	CONTROLE	TRATADO
1	990,00	108,90
2	198,55	81,84
3	223,30	175,45
4	990,00	523,60
5	184,80	83,38
6	157,96	*
7	-	-
8	1265,00	451,00
9	405,90	117,48
10	153,56	93,72

C_{max} = pico de concentração máxima

* sem evidência de C_{max}

Tabela 4.2 - Tempo (h) do pico de concentração máxima (T_{max}) de fluoreto no sangue em 09 voluntários, tratados e não (controle) com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor após aplicação tópica

VOLUNTÁRIO	T_{max} F^- (h)	
	CONTROLE	TRATADO
1	0,75	0,75
2	1,0	1,0
3	0,75	0,75
4	0,5	0,75
5	0,75	0,5
6	1,0	*
7	-	-
8	2,0	2,0
9	0,75	1,0
10	2,0	2,0

T_{max} = tempo do pico de concentração máxima

* sem evidência de T_{max}

Tabela 4.3 - Área Sob a Curva de Concentração-Tempo Sangüíneo (ASC) de F⁻ em 09 voluntários, tratados e não (controle) com Al(OH)₃ que ingeriram flúor após aplicação tópica

VOLUNTÁRIO	A S C (ngF ⁻ /ml · h)	
	CONTROLE	TRATADO
1	6231,05	1302,15
2	1963,76	744,85
3	2561,89	1549,46
4	6482,33	3378,16
5	1666,95	806,00
6	1398,26	980,05
7	-	-
8	8480,45	3445,24
9	3347,50	1389,15
10	2021,80	1193,02

A S C = Área Sob a Curva de Concentração-Tempo Sangüíneo

Tabela 5.1 - Excreção de F^- na urina de 24h em valores absoluto (mg) e relativo (%) em 10 voluntários que receberam aplicação tópica de flúor em gel previamente tratados e não (controle) com $Al(OH)_3$

VOLUNTÁRIO	F^- (mg) na urina de 24h		F^- (%)* na urina de 24h	
	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO
1	12,98	0,43	32,1	3,7
2	1,67	0,41	6,7	2,2
3	0,82	0,90	3,3	2,8
4	24,76	13,25	48,5	20,4
5	2,01	0,74	10,4	2,3
6	2,34	1,00	9,8	3,1
7	2,56	3,82	10,5	10,0
8	22,34	5,84	37,0	10,1
9	4,64	1,60	16,0	7,8
10	2,14	1,54	7,3	2,8

* em relação a quantidade ingerida (Tab. 2.1)

Tabela 6.1 - pH da urina de 24h de 10 voluntários que ingeriram flúor durante aplicação tópica em gel e que receberam e não tratamento (controle) prévio com $Al(OH)_3$

VOLUNTÁRIO	pH urinário (24h)			
	CONTROLE		TRATADO	
	ANTES ATF	APÓS ATF	ANTES ATF	APÓS ATF
1	6,22	5,73	5,43	5,39
2	5,97	5,90	6,61	6,28
3	6,41	6,02	6,57	5,96
4	6,93	6,32	6,31	6,45
5	6,28	6,44	6,27	6,75
6	6,57	6,00	6,51	5,79
7	5,73	6,59	6,80	5,92
8	5,69	5,75	5,95	5,59
9	6,75	6,19	5,74	5,80
10	5,74	5,66	5,79	6,26

ATF = aplicação tópica de flúor

Tabela 7.1 - Valores das determinações do íon sódio (Na) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários não tratados (controle) com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante a aplicação tópica

VOLUNT	Na (mEq/l) - CONTROLE								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	148,0	151,0	147,0	143,0	145,0	141,0	144,0	154,0	154,0
2	141,0	145,0	143,0	145,0	141,0	147,0	151,0	143,0	141,0
3	151,0	152,0	149,0	143,0	144,0	147,0	146,0	141,0	155,0
4	140,0	147,0	144,0	141,0	144,0	144,0	143,0	143,0	147,0
5	142,0	138,0	139,0	142,0	146,0	142,0	142,0	154,0	154,0
6	152,0	154,0	156,0	155,0	150,0	150,0	147,0	146,0	140,0
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	152,0	142,0	151,0	144,0	151,0	156,0	155,0	144,0	130,0
9	143,0	141,0	141,0	142,0	153,0	143,0	141,0	136,0	143,0
10	143,0	145,0	144,0	129,0	158,0	142,0	140,0	150,0	148,0
\bar{x}	145,8	146,1	146,0	142,7	148,0	145,8	145,4	145,7	145,8
s	4,9	5,4	5,3	6,6	5,4	4,8	4,9	6,0	8,2

Tabela 7.2 - Valores das determinações do íon sódio (Na) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários tratados com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante a aplicação tópica

VOLUNT	Na (mEq/l) - TRATADO								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	142,0	143,0	143,0	144,0	153,0	147,0	144,0	157,0	*
2	141,0	142,0	156,0	140,0	147,0	141,0	143,0	145,0	135,0
3	130,0	152,0	147,0	156,0	142,0	141,0	146,0	145,0	146,0
4	144,0	142,0	141,0	146,0	142,0	141,0	141,0	139,0	131,0
5	142,0	144,0	142,0	142,0	146,0	143,0	143,0	142,0	143,0
6	154,0	159,0	151,0	154,0	146,0	148,0	147,0	146,0	153,0
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	145,0	147,0	152,0	145,0	135,0	141,0	145,0	141,0	130,0
9	144,0	149,0	146,0	142,0	150,0	143,0	141,0	151,0	*
10	149,0	150,0	145,0	146,0	141,0	142,0	144,0	145,0	141,0
\bar{x}	143,4	147,6	147,0	146,1	144,7	143,0	143,8	145,7	139,8
s	6,5	5,6	5,0	5,4	5,3	2,7	2,0	5,4	8,4

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.3 - Valores das determinações do íon potássio (K) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários não tratados (controle) com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante a aplicação tópica

VOLUNT	K (mEq/l) - CONTROLE								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	4,7	4,5	4,3	3,9	4,4	4,0	3,8	4,7	4,7
2	3,8	4,5	4,2	3,9	4,5	4,6	4,1	5,2	3,6
3	4,0	5,0	4,2	4,4	4,0	4,5	4,1	3,7	4,7
4	4,0	4,7	4,1	4,7	4,2	4,5	4,6	3,4	4,0
5	3,9	3,9	4,0	3,9	4,4	4,2	3,8	4,4	5,0
6	4,3	4,5	4,6	4,6	4,3	4,2	3,5	3,8	4,2
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3,8	3,8	4,3	4,0	4,6	4,8	4,7	3,9	3,2
9	3,9	3,5	3,9	3,8	4,2	4,2	4,1	3,6	3,6
10	3,9	4,3	4,9	3,5	5,3	4,4	4,1	4,5	4,3
\bar{x}	4,03	4,30	4,28	4,08	4,43	4,38	4,09	4,13	4,14
s	0,29	0,48	0,31	0,40	0,37	0,25	0,38	0,60	0,60

Tabela 7.4 - Valores das determinações do íon potássio (K) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários tratados com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante aplicação tópica

VOLUNT	K (mEq/l) - TRATADO								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	4,3	4,2	3,8	4,8	4,4	4,7	3,7	4,2	*
2	4,5	4,6	5,5	4,5	4,7	4,5	4,2	4,7	3,4
3	3,4	4,8	5,4	5,0	5,1	5,1	4,4	5,3	4,7
4	4,3	3,9	4,2	4,6	4,4	4,2	4,3	3,8	3,0
5	4,3	4,2	4,1	4,2	4,3	4,0	3,6	4,6	4,5
6	4,6	5,3	4,6	4,7	4,0	4,4	4,2	5,6	4,8
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	4,5	4,2	4,5	4,0	3,5	3,8	3,4	3,9	3,7
9	4,7	4,7	4,6	4,3	4,9	4,3	3,5	5,6	*
10	4,6	5,3	4,7	4,7	4,3	4,2	4,0	4,6	3,7
\bar{x}	4,36	4,58	4,60	4,53	4,40	4,36	3,92	4,70	3,97
s	0,39	0,50	0,56	0,32	0,48	0,38	0,38	0,68	0,70

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.5 - Valores das determinações do íon cálcio (Ca) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários não tratados (controle) com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante a aplicação tópica

VOLUNT	Ca (mg/100ml) - CONTROLE								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	7,23	12,21	11,25	11,16	12,12	10,20	10,68	10,56	6,95
2	11,26	10,82	11,89	11,44	11,72	11,51	11,33	9,65	9,79
3	9,72	6,83	7,38	8,45	10,14	10,75	11,52	10,78	8,40
4	10,60	10,14	10,68	10,48	10,36	10,82	10,66	10,76	10,97
5	10,32	10,68	9,15	9,82	9,70	10,16	9,85	9,90	11,31
6	9,13	10,06	11,14	10,70	10,69	11,21	11,06	10,90	10,68
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	10,76	11,28	10,71	10,59	10,64	10,00	10,57	11,01	10,70
9	8,84	11,04	9,41	8,73	10,31	7,73	9,65	10,39	9,20
10	6,45	8,72	9,25	6,56	13,45	*	10,51	10,91	10,05
\bar{x}	9,37	10,20	10,10	9,77	11,01	10,30	10,65	10,54	9,78
s	1,64	1,58	1,41	1,57	1,19	1,16	0,62	0,48	1,40

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.6 - Valores das determinações do íon cálcio (Ca) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários tratados com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante aplicação tópica

VOLUNT	Ca (mg/100ml) - TRATADO								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	10,15	8,84	7,46	9,41	*	11,92	10,81	10,88	*
2	9,99	9,64	10,82	10,18	5,64	9,94	10,51	10,82	10,91
3	9,75	9,09	8,21	7,22	8,06	9,45	8,25	5,89	9,24
4	10,81	10,57	11,32	10,95	11,30	11,04	11,29	*	10,76
5	10,39	10,82	10,71	*	11,33	11,01	10,34	10,52	10,16
6	10,71	5,54	8,71	9,80	10,25	10,69	10,62	10,02	*
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	11,40	11,48	11,37	11,38	11,32	11,42	11,45	11,16	11,21
9	10,12	10,60	10,99	11,02	10,88	10,88	11,61	10,22	*
10	10,27	10,78	10,92	10,58	11,83	10,97	11,16	10,49	10,76
\bar{x}	10,40	9,71	10,06	10,07	10,08	10,81	10,67	10,00	10,51
s	0,50	1,79	1,50	1,32	2,14	0,74	1,01	1,70	0,71

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.7 - Valores das determinações do íon magnésio (Mg) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários não tratados (controle) com Al(OH)₃, que ingeriram flúor durante a aplicação tópica

VOLUNT	Mg (mEq/l) - CONTROLE								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	1,10	1,86	1,65	1,68	1,89	1,57	1,61	1,37	1,15
2	1,72	1,66	1,77	1,83	1,82	1,79	1,75	1,53	1,60
3	1,36	1,08	1,08	1,27	1,48	1,48	1,66	1,69	1,30
4	1,51	1,40	1,42	1,49	1,55	1,56	1,69	1,47	1,50
5	2,02	2,08	1,70	1,52	1,49	1,58	1,53	1,71	1,86
6	1,58	1,82	1,88	1,81	1,86	2,05	2,13	1,89	1,88
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	1,96	2,05	1,94	1,97	2,00	1,98	2,09	2,11	1,97
9	1,19	1,75	1,35	1,38	1,43	1,47	1,54	1,58	1,23
10	1,31	1,62	1,61	1,70	1,93	*	1,59	1,94	1,67
\bar{x}	1,53	1,70	1,60	1,63	1,72	1,68	1,73	1,70	1,57
s	0,32	0,31	0,27	0,23	0,22	0,23	0,22	0,24	0,30

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.8 - Valores das determinações do íon magnésio (Mg) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários tratados com Al(OH)₃, que ingeriram flúor durante aplicação tópica

VOLUNT	Mg (mEq/l) - TRATADO								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	1,62	1,35	1,39	1,56	*	1,78	1,58	1,67	*
2	1,60	1,60	1,93	1,61	1,84	1,68	1,68	1,61	1,68
3	2,04	1,42	1,51	1,70	1,74	1,81	2,00	2,09	2,09
4	1,41	1,57	1,62	1,54	1,81	1,69	1,75	*	1,56
5	1,80	1,99	1,92	*	2,01	1,85	1,69	1,93	1,86
6	1,81	1,66	1,69	1,74	1,79	1,79	1,86	2,03	*
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	2,17	2,23	2,18	2,15	2,08	2,19	2,21	2,08	2,29
9	1,79	1,80	1,76	1,67	1,64	1,72	2,24	1,72	*
10	1,77	1,71	1,76	1,72	1,91	1,77	1,90	1,76	1,83
\bar{x}	1,78	1,70	1,75	1,71	1,85	1,81	1,88	1,86	1,88
s	0,23	0,27	0,24	0,19	0,14	0,15	0,23	0,19	0,27

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.9 - Valores das determinações em plasmas indutivamente acoplados de fósforo inorgânico (P) em sangue, obtido em diferentes tempos (0-24h), de voluntários não tratados (controle) com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante a aplicação tópica

VOLUNT	P (mg/100ml) - CONTROLE								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	7,88	12,14	10,91	11,68	12,01	10,89	11,69	11,69	9,64
2	13,16	11,32	11,90	11,75	12,45	11,83	10,49	11,95	10,08
3	12,36	8,78	10,82	12,38	13,65	14,69	15,15	14,85	11,87
4	13,29	13,63	14,39	13,02	13,37	13,70	12,95	13,70	13,59
5	14,41	15,06	12,77	13,56	13,39	13,43	13,36	14,81	15,19
6	13,34	12,57	14,90	13,64	12,52	13,41	13,99	13,41	10,41
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	13,04	11,33	11,18	11,50	10,99	10,66	11,69	13,11	12,67
9	12,66	16,12	12,15	12,70	11,86	12,68	12,80	13,65	12,93
10	10,85	11,07	11,11	11,82	14,19	*	11,75	13,31	11,82
\bar{x}	12,33	12,45	12,24	12,45	12,71	12,66	12,65	13,39	12,02
s	1,92	2,23	1,51	0,82	1,02	1,41	1,41	1,08	1,80

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 7.10- Valores das determinações em plasmas indutivamente acoplados de fósforo inorgânico (P) em sangue, obtidos em diferentes tempos (0-24h), de voluntários tratados com $Al(OH)_3$, que ingeriram flúor durante aplicação tópica

VOLUNT	P (mg/100ml) - TRATADO								
	0	0,25h	0,50h	0,75h	1,0h	2,0h	3,0h	8,0h	24,0h
1	11,39	9,65	9,57	9,74	*	12,55	10,73	17,52	*
2	9,74	9,39	11,31	9,11	11,16	9,99	10,69	12,83	13,41
3	16,51	9,33	10,50	10,48	11,59	10,85	11,16	13,93	18,60
4	14,26	12,57	12,08	10,74	12,31	11,71	11,24	*	12,11
5	16,20	16,95	15,69	*	16,16	16,26	14,18	14,18	14,96
6	11,80	10,72	8,94	10,76	10,97	11,34	11,74	12,33	*
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	15,59	14,91	17,10	15,51	15,52	16,24	14,27	13,92	13,86
9	14,94	15,24	15,54	15,79	14,62	16,56	15,04	12,71	*
10	17,70	14,46	13,76	13,56	17,60	16,24	13,25	12,86	12,86
\bar{x}	14,24	12,58	12,72	11,96	13,74	13,53	12,48	13,78	14,30
s	2,68	2,91	2,93	2,62	2,55	2,74	1,71	1,66	2,31

* amostra desprezada devido a hemólise ou volume insuficiente

Tabela 8.1 - Relatos sintomatológicos dos voluntários que ingeriram flúor durante aplicação tópica de gel, recebendo e não tratamento prévio com $Al(OH)_3$

VOLUNTÁRIO	S I N T O M A T O L O G I A	
	CONTROLE	TRATADO
1	náusea e mal-estar geral 15min*	nenhuma
2	náusea, enjôo e salivação aumentada 20min	nenhuma
3	azia e cefaléia 30min	nenhuma
4	náusea e mal-estar geral 30min	nenhuma
5	nenhuma	nenhuma
6	nenhuma	nenhuma
7	nenhuma	nenhuma
8	náusea, mal-estar geral, enjôo e salivação aumentada. 60min	nenhuma
9	salivação aumentada 10min	nenhuma
10	salivação aumentada 10min	nenhuma

* período de ocorrência da sintomatologia após aplicação tópica

Tabela 9.1 - Concentração de íon flúor (ppm) no esmalte dental: antes, logo após e 07 dias após a aplicação tópica de flúor em gel, em voluntários tratados e não tratados (controle) com $Al(OH)_3$

VOLUNTÁRIO	F ⁻ ANTES (ppm)		F ⁻ LOGO APÓS (ppm)		F ⁻ 07 DIAS APÓS (ppm)	
	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO
1	2664,8	1967,1	9345,8	9090,9	3607,3	3234,6
2	3088,9	2213,5	14580,2	16542,0	3416,7	1344,0
3	920,9	1202,1	13668,3	9142,8	1436,4	1406,2
4	1270,5	1172,6	6744,9	3370,7	1262,5	955,4
5	887,8	1147,0	4726,0	4632,4	1657,6	1329,3
6	1558,8	1837,1	13491,1	9813,1	2056,8	1029,6
7	1876,0	1567,4	4545,4	4190,5	2724,3	3604,1
8	2005,5	1979,5	2992,5	2877,0	1834,8	1295,0
9	1601,4	958,2	5414,4	4292,1	2091,7	1857,8
10	2137,9	1075,3	7532,8	4796,5	1123,4	1675,0

Tabela 11.1 - Profundidade (μm) das biópsias de esmalte dental: ANTES, LOGO APÓS e 07 DIAS APÓS aplicação tópica de flúor em gel em voluntários tratados e não (controle) com $\text{Al}(\text{OH})_3$

VOLUNTÁRIO	BIÓPSIA - Profundidade (μm)					
	ANTES DA AT		LOGO APÓS A AT		07 DIAS APÓS AT	
	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO	CONTROLE	TRATADO
1	1,9	4,6	1,2	1,5	2,1	1,9
2	1,4	4,1	1,4	1,2	3,9	4,7
3	3,0	4,1	2,1	1,5	3,7	3,5
4	2,6	3,3	1,0	1,2	4,5	3,6
5	5,5	3,0	1,6	0,7	2,0	3,5
6	2,2	3,4	1,8	2,3	2,5	6,2
7	1,4	4,6	2,0	2,3	2,0	2,1
8	3,9	2,6	1,4	1,3	2,4	3,7
9	3,1	3,6	2,0	1,0	1,3	2,2
10	2,5	3,7	1,3	1,2	3,4	3,4

AT = aplicação tópica