

FERNANDO DE SÁ DEL FIOLE

ESTUDO DA INTERFERÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA ABSORÇÃO DE FLÚOR INGERIDO SOB A FORMA DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO

*Este exemplar foi devidamente
avaliado, conforme Resolução
CCP 036/83
Piracicaba,*

*Fedro J. R. F.
PEDRO LUIZ ROSA
ORIENTADOR*

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba da
Universidade Estadual de Campinas, para
obtenção do Título de MESTRE em
Odontologia - Área de Farmacologia.

PIRACICABA - SP
= 1994 =

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

BIBLIOTECA

X. 916



1150022765



FOP

T/UNICAMP D378e

FERNANDO DE SÁ DE FIOI

**ESTUDO DA INTERFERÊNCIA DA
ALIMENTAÇÃO NA ABSORÇÃO DE
FLÚOR INGERIDO SOB A FORMA DE
DENTIFRÍCIO FLUORETADO**

ORIENTADOR: Prof. Dr. PEDRO LUIZ ROSALEN

PIRACICABA -S.P.

1994

AOS MEUS PAIS.

Suas incansáveis lutas e amor ao trabalho, espelham e trilham minha vida.
O apoio e confiança em mim depositados foi fundamental.

A vocês, a minha eterna gratidão.

AO Prof. Dr. PEDRO LUIZ ROSALEN

que com respeito e sabedoria me guiou neste trabalho, a minha
mais profunda admiração.

Muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

A FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, na pessoa de seu Diretor, Prof. Dr. Renato Roberto Biral;

Aos Professores da Área de Farmacologia da FOP: Profa. MARIA CRISTINA VOLPATO, Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE, Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, Prof. Dr. JOSÉ RANALI, pelo apoio e confiança depositados em meu trabalho;

Aos Voluntários, pela boa vontade e dedicação sem as quais seria impossível a realização deste trabalho;

Ao Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY, por todo o auxílio e apoio indispensáveis à realização desse trabalho;

Ao amigo, FRANCISCO CARLOS GROPPPO, pela dedicação e presteza na confecção dos slides e impressão deste trabalho;

Aos técnicos de Laboratório JOSÉ CARLOS GREGÓRIO, ADEMIR MARIANO, WALDOMIRO VIEIRA FILHO, MARIZA DE JESUS CARLOS SOARES, pela colaboração na parte experimental desse trabalho;

À secretária do Departamento de Farmacologia, MARIA ELISA DOS SANTOS, pelo préstimo nos serviços datilográficos;

À Sra. ROSANA C. P. PARENTE, pela realização do trabalho estatístico.

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

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

CONTEÚDO

I - INTRODUÇÃO	01
II - REVISÃO DA LITERATURA	04
III - PROPOSIÇÃO	15
IV - MATERIAL E MÉTODOS	17
V - RESULTADOS	26
VI - DISCUSSÃO.....	33
VII - CONCLUSÃO	37
RESUMO	39
SUMMARY	41
VIII - BIBLIOGRAFIA	43
ANEXOS	49

I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Observa-se atualmente no mundo industrializado e desenvolvido uma baixa prevalência de cárie dentária. Este decréscimo ocorreu nos últimos 15 anos, para o qual a contribuição dos dentifícios fluoretados foi fundamental^{23,25,30}.

No Brasil, houve nos últimos anos uma modificação quali e quantitativa em termos de dentifícios fluoretados. Atualmente a oferta de fluoretados é de aproximadamente 100%^{08,34}, índice semelhante ao dos países desenvolvidos e industrializados, onde houve um decréscimo significativo na prevalência da cárie dentária²³.

Embora estime-se que por razões sócio-econômicas aproximadamente 50% da população brasileira escove regularmente seus dentes⁰⁸, qual seria o reflexo do ponto de vista toxicológico, quando os dentifícios fluoretados são utilizados por crianças menores de 5 anos? Esta preocupação está relacionada a 2 fatos: que a criança nesta faixa etária ingere aproximadamente 30% do dentifício por escovação^{02,10,19,22,24,40}, e que o efeito do flúor* parece afetar a atividade do ameloblasto^{20,27}, especialmente os 7 a 8 anos⁴⁵. Assim ao final de três escovações diárias, com 1 g de dentifício (1100 ppmF) em cada uma, teriam ingerido 0,99 mg de flúor, o qual se absorvido, poderia exercer um efeito crônico em nível de formação de esmalte dental, o que implicaria em preocupações de estética e clínica. Entretanto os relatos da literatura são de que dentifícios fluoretados não estão relacionados com fluorose dental⁰⁵, embora possam constituir fator de risco de sua causa^{06,19,22,33}, especialmente em regiões de água fluoretada.

Também estudos farmacocinéticos e de biodisponibilidade têm demonstrado que o flúor ingerido, por diferentes formas, têm sua absorção preferencialmente gástrica no estado não dissociado de suas moléculas-HF⁵¹. Porém, a biodisponibilidade do flúor, que é fator limitante quantitativamente para sua absorção, pode ser alterada em função do preenchimento do conteúdo gástrico com alimentos, especialmente leite⁴⁶.

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

Assim, a explicação da não relação entre ingestão de dentifícios fluoretados e desenvolvimento de fluorose dental severa poderia ser decorrente do fato de que rotineiramente os dentes são escovados após as refeições, o que possivelmente diminuiria a absorção gástrica do flúor, provavelmente devido a alterações da biodisponibilidade do flúor produzida pelo alimento. Deste modo, o objetivo do trabalho é avaliar a interferência da alimentação na absorção gastrointestinal e na disponibilidade do flúor quando ingerido à partir de dentifício fluoretado.

II - REVISÃO DA LITERATURA

II - REVISÃO DA LITERATURA

O presente estudo visa estabelecer a relação entre ingestão de flúor em diferentes situações de conteúdo gástrico, absorção, excreção e toxicidade do mesmo. Dessa forma, a revisão literária se atém aos processos básicos de farmacocinética e toxicidade de importância para o presente trabalho.

A - FARMACOCINÉTICA

O termo farmacocinética é definido, como sendo o estudo quantitativo, dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos no decurso do tempo²⁶.

A.1 - ABSORÇÃO

Existem várias maneiras de administrar o flúor como método preventivo contra a cárie. As várias formas de se utilizar o flúor podem ser divididas em dois grandes grupos: aquelas que se destinam a atuar topicamente na superfície do dente, incluem; dentifrícios, soluções para bochecho, géis etc e formas que ingeridas têm a função de serem absorvidas e distribuídas sistemicamente, tais como: comprimidos, gotas, água fluoretada e outros⁰⁹.

Embora as formas tenham a finalidade de exercer ação tópica do flúor sobre o dente, todas elas terão uma absorção sistêmica relativa e com isso podem ocorrer níveis plasmáticos aumentados após sua utilização. Dessa forma, existe uma preocupação quanto a absorção excessiva do íon, que como qualquer outra substância pode ter uma ação tóxica se utilizado incorretamente ou de uma forma acidental⁰⁹.

Como dito anteriormente, o flúor por qualquer que seja a via administrada, terá uma absorção que posteriormente refletirá no nível plasmático. Quando administrado por via oral,

inicia a absorção na própria boca, como mostrado por GABLER em 1968²¹, que utilizou soluções contendo flúor na boca de ratos com ligadura esofágica e através de níveis plasmático e urinário pôde detectar a absorção pequena, mas significativa do flúor.

No trato gastrointestinal, ocorre a maior absorção do íon, que à partir de sua entrada no organismo, alcançará níveis plasmáticos elevados dentro da primeira hora e a partir daí começa a ser distribuído e posteriormente excretado⁴⁷.

O processo fisiológico pelo qual o flúor é absorvido parece ser a difusão passiva^{07,43}, processo onde a velocidade de transferência é proporcional ao gradiente de concentração através da membrana³¹. A absorção do flúor no trato gastrointestinal, está também sujeita à acidez gástrica e à concentração de HF no trato gastrointestinal⁴⁷.

Com a entrada de qualquer fonte de flúor no trato gastrointestinal, haverá conforme a solubilidade da fonte, uma liberação maior ou menor de íons para subsequente absorção. Compostos mais solúveis como NaF, HF, H_2SiF_6 , promoverão uma melhor liberação de íons em comparação com alguns menos solúveis como: CaF_2 , MgF_2 , e AlF_3 , fazendo-se exceção ao Na_2PO_3F , que primeiro será hidrolisado enzimaticamente e posteriormente absorvido¹⁷.

O flúor iônico no estômago é convertido à HF, sua forma absorvível, com um coeficiente de permeabilidade 10^6 vezes maior do que o íon flúor e com um pKa de 3,45.

Experimentos tem comprovado que o pH, ou seja, a acidez gástrica tem papel fundamental em sua absorção. WHITFORD⁴⁸, mostra que ratos que receberam atropina com a finalidade de diminuir a secreção gástrica e logo após solução de NaF, tiveram uma taxa de absorção reduzida quando comparados a ratos que receberam só a solução de NaF.

Em outro estudo semelhante⁵¹, ratos que receberam NaF mais cimetidina (antagonista H_2), com a finalidade de diminuir a secreção gástrica e que ao contrário da atropina não altera a motilidade gastrointestinal, quando comparados com ratos que receberam pentagastrina e NaF, esses tiveram uma absorção quase completa em torno de 97%, bem maior do que os 66% alcançados pelo grupo da cimetidina.

Pode-se dizer então que existe uma relação inversa entre pH e taxa de absorção gástrica de flúor¹⁷.

A absorção do íon no trato gastrointestinal está sujeita a vários outros interferentes, além da acidez gástrica, desde o tipo de formulação que contenha flúor até o conteúdo gástrico no momento da absorção¹⁷.

Trabalhos têm demonstrado a variação na taxa de absorção e conseqüente biodisponibilidade de diferentes formulações contendo flúor, ou seja, as formulações contendo flúor como NaF, têm uma taxa de absorção próxima a 100%, enquanto que formulações contendo elementos menos solúveis como CaF_2 , MgF_2 e AlF_3 , têm biodisponibilidade e absorção menores¹⁷.

Existem ainda outros fatores interferentes em sua absorção em nível gastrointestinal como a presença de alimentos, em especial, aqueles ricos em cátions di e trivalentes tais como: Ca, Mg, Al, Fe, etc.³⁹. Esses cátions presentes na luz estomacal, se complexam com o flúor solúvel formando complexos insolúveis ou precipitados, que não serão absorvidos e por conseqüência excretados nas fezes⁴⁸.

Alguns estudos têm demonstrado a interferência de alimentos na absorção gástrica de flúor. SCHULMAN, 1990³⁹ determinou, em humanos, a diferença na absorção de NaF sob a forma de comprimidos em situações distintas de conteúdo estomacal. Um grupo recebeu apenas NaF, outro NaF mais uma refeição e o outro NaF mais leite. O autor, através do cálculo da área de concentração plasmática, pôde encontrar uma redução em torno de 13% para o grupo tratado com leite e de 47% para o grupo tratado com a refeição, quando comparados com o grupo que recebeu somente o NaF em jejum.

TRAUTNER e EIWAG, 1989⁴⁶, em experimento semelhante, compararam em humanos a biodisponibilidade do flúor ingerido sob a forma de comprimidos de NaF em três situações de conteúdo gástrico: um grupo ficou em jejum e recebeu os comprimidos, outro recebeu 500 ml de leite magro mais os comprimidos e o último grupo recebeu um café da manhã e os comprimidos. Através do cálculo da área da curva de concentração plasmática, os autores puderam observar que a biodisponibilidade do flúor ingerido sob a forma de NaF é próxima a 100% e que se reduz em torno de 30% quando ingerido com o grupo que recebeu somente o leite. Para o grupo que recebeu café, a diminuição na absorção não foi evidente, pois o café da manhã foi composto de alimentos ricos em flúor, por exemplo, chá.

Alimentos ricos em gordura tem uma tendência a aumentar a absorção do íon, visto que altos níveis de gordura no quimo do duodeno reduzem o tempo de esvaziamento gástrico e portanto aumentam a permanência do flúor no trato gastrointestinal, aumentando assim sua taxa de absorção⁴⁸.

A.2 - CURVA FARMACOCINÉTICA DO FLÚOR

Generalizando a curva de farmacocinética do flúor, temos que à partir de sua entrada no organismo, vamos obter uma curva de concentração plasmática que descreve vários processos farmacocinéticos (FIGURA 1).

Na primeira fase, verifica-se um pico plasmático, decorrente da absorção do flúor, que caracteriza o C máx, definido como a concentração mais elevada no compartimento intravascular após a administração oral de um fármaco³⁸, que no caso do flúor, pode chegar a 25 micro mol/l após a administração oral de 10,0 mg de fluoreto¹⁷. O exato momento em que esse pico ocorre é designado como o tempo do pico de concentração máxima (T máx), definido como o intervalo de tempo necessário para que ocorra o C máx.

Pelo perfil desta curva (FIGURA 1) em uma escala semi-logarítmica, três fases exponenciais podem ser descritas: 1. um aumento acentuado no início, representado principalmente pelo processo de absorção, com duração média de 30 a 60 minutos; 2. seguido por uma rápida queda por cerca de 1h, que caracteriza a distribuição do íon para os tecidos; 3. depois disso um declínio menos acentuado, variando de 6 a 24 horas, representado pela eliminação do flúor¹⁷.

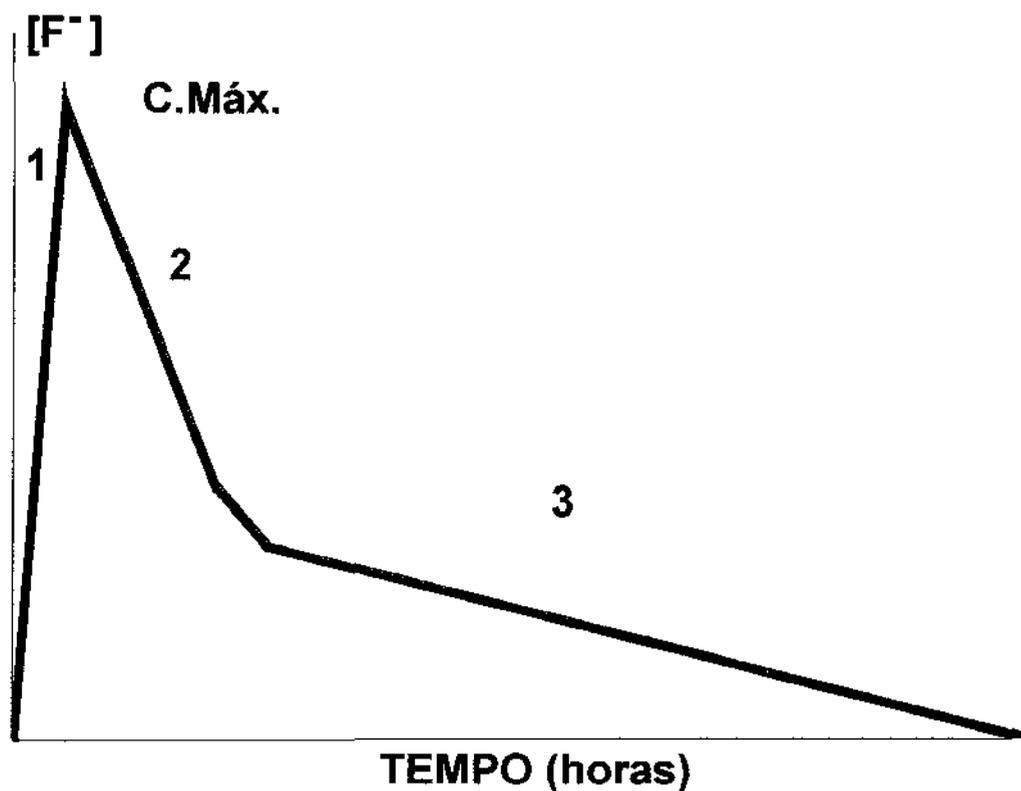


FIGURA 1 - Curva farmacocinética do flúor em função do tempo.

A.3 - FLÚOR NO PLASMA

É sabido que existem duas formas de flúor no plasma sanguíneo. Uma é a chamada fração iônica, que é o flúor inorgânico ou livre, a única de interesse para saúde pública e odontologia. A outra fração é a não iônica, que é composta pelo flúor ligado a elementos do plasma⁴⁸.

As frações iônica e não iônica compõem juntas, o que chamamos de flúor plasmático total⁴⁸.

A fração do íon ligado é encontrada no plasma sanguíneo na forma de compostos orgânicos como o ácido perfluorooctanóico, que é responsável por 20-30% de todo o flúor orgânico⁴⁸.

Ao contrário das formas não iônicas, o flúor iônico não está ligado a qualquer componente do plasma¹⁷. No sangue o íon está distribuído assimetricamente entre o plasma e células do sangue, visto que a concentração plasmática é aproximadamente duas vezes mais elevada do que aquela associada com células¹⁷.

Não existe na literatura concordância sobre valores considerados "normais" para o flúor iônico no plasma, podendo variar de 0,7 a 2,4 micro mol/l⁴⁸ na dependência de vários fatores, pois fundamentalmente a concentração de flúor no organismo não tem uma regulação homeostática, ao contrário, ela está ligada à ingestão e exposição crônica ao íon. Visto que não há uma regulação homeostática, também não pode haver uma concentração "normal" do íon no organismo. Entretanto pode-se estimar valores plasmáticos próximos a 1,0 micro mol/l (0,019 ppmF) para indivíduos adultos normais, saudáveis, em jejum, e residindo por um longo tempo em regiões de água fluoretada (1,0 ppmF)¹⁷.

Segundo EKSTRAND¹⁷, o plasma é considerado como sendo o compartimento central do organismo de onde o flúor é distribuído para outras partes do corpo e também excretado. As frações de liberação para os tecidos, serão diretamente proporcional à sua perfusão sanguínea, ou seja, tecidos bem perfundidos tais como; coração, pulmões e fígado, têm uma maior concentração de flúor quando comparados à tecidos menos perfundidos como por exemplo: músculo esquelético, pele e tecido adiposo.

A.4 - DISTRIBUIÇÃO PARA OS TECIDOS CALCIFICADOS E SALIVA

De todo o flúor presente no organismo, 99% está associado à tecidos mineralizados, pois a captação de flúor por esses tecidos, é o segundo maior mecanismo de remoção de flúor do plasma. O flúor associado com os tecidos mineralizados não está ligado

irreversivelmente, mas sim em constante mobilização através de trocas iso-iônicas e heteroiônicas e a longo tempo no processo contínuo de remodelamento ósseo⁴⁹.

Segundo CURY⁹⁹, a manutenção de flúor constante na cavidade oral é fundamental para manter seu efeito cariostático. A entrada do flúor nesta cavidade se dará à partir da difusão do plasma para a saliva e fluidos gengivais, a qual será responsável pela sua manutenção. No período entre as ingestões de flúor, a concentração do íon na saliva é mantida metabolicamente. Após um certo tempo de ingestão ininterrupta de flúor através de um método sistêmico, ocorre o que se chama "estado aparente de equilíbrio da concentração de flúor no sangue", caracterizado pelo equilíbrio de flúor renovável nos ossos em relação ao sangue, dependente ainda de uma ingestão contínua de flúor. Dessa forma promove-se a presença contínua de flúor na cavidade oral e por conseqüência seu efeito cariostático.

Em um trabalho realizado por EKSTRAND, 1977¹³, indivíduos receberam diferentes doses de flúor por via oral e então foram feitas medidas da concentração de flúor na saliva e no plasma desses voluntários no sentido de se correlacionar a taxa de flúor na saliva e no plasma. Como resultado, o autor conclui que a curva farmacocinética de flúor na saliva é muito semelhante à do plasma, sendo praticamente paralelas e estando a concentração na saliva um pouco menor que a do plasma numa proporção 0,63:1.

No mesmo trabalho o autor conclui que a concentração de flúor na saliva pode ser utilizada como um substituto da sua concentração no plasma para estudos relacionados com farmacocinética¹³.

Além da entrada crônica de flúor no organismo, outros fatores podem alterar a concentração plasmática tais como: clearance renal, crescimento ósseo e etc¹⁷.

A.5 - ELIMINAÇÃO

Os rins representam a maior via de eliminação de flúor do organismo. A eliminação renal de flúor é caracterizada por filtração glomerular seguida por um grau variável de reabsorção tubular. Esse processo básico foi descrito pela primeira vez por CHEN e cols. em 1956⁰⁴. SPAK e EKSTRAND, 1985, concluíram que não há evidência para um processo de secreção tubular para a eliminação de flúor em seres humanos⁴⁴.

Em vista da não ligação do íon a proteínas plasmáticas¹⁷, a concentração do flúor iônico no filtrado glomerular é sem dúvida muito similar àquela encontrada no plasma.

Após a entrada de flúor nos túbulos renais, uma quantidade variável do íon será reabsorvida e retornará à circulação sistêmica. O restante será excretado na urina¹⁷.

A porcentagem de flúor filtrado que é reabsorvido dos túbulos renais pode variar de 10 a 90%. O grau de reabsorção é dependente do pH do fluido tubular. Em particular, o

clearance renal de flúor é diretamente proporcional ao pH urinário, como mostrado por WHITFORD e cols. em 1976⁵⁰. Nesse trabalho, os autores demonstraram que a depuração renal de flúor em ratos, é totalmente dependente do pH urinário. Um grupo de ratos teve sua urina acidificada (NH_4Cl) e outro grupo alcalinizada (NaHCO_3). Dessa forma, quando da alcalinização da urina, verificou-se um aumento na excreção do flúor, podendo-se concluir que sua excreção tem relação direta com o pH urinário.

A dependência do pH para o clearance renal de flúor é melhor explicada pela hipótese de que é o ácido não dissociável, HF, que se difunde através do epitélio tubular. Com um decréscimo de pH no fluido tubular, mais flúor iônico é convertido à HF, aumentando seu gradiente de concentração e promovendo sua difusão para fora dos túbulos. De maneira inversa, com o fluido tubular tornando-se mais alcalino, maior será a conversão para a forma iônica, que será facilmente excretada¹⁷.

Vários fatores podem interferir no pH urinário, incluindo a composição da dieta, a altitude do local, certas drogas e um grande número de doenças respiratórias ou metabólicas. Qualquer desses fatores podem ter um impacto significativo no metabolismo total de flúor através de modificações do pH urinário¹⁷.

Alguns fatores podem influenciar ainda a excreção renal de flúor ^{32,35,50}.

- a) a ingestão e absorção total de flúor;
- b) a exposição regular ou acidental do indivíduo;
- c) qualquer deficiência renal;
- d) o próprio pH urinário.

Em relação à taxa de excreção, pode-se observar estudos em que uma dose única de flúor administrada em um adulto saudável, teve 30% de excreção total em apenas seis horas e 60% excretado em 24 horas¹⁷.

SPAK e cols⁴⁴, 1985, demonstraram a taxa de clearance renal para crianças e concluíram que essa taxa é menor do que aquela encontrada nos adultos, sendo motivo de preocupação, pois, qualquer distúrbio renal poderia causar níveis plasmáticos elevados de flúor no organismo de crianças, os quais produziriam efeitos tóxicos⁴⁴.

Existem ainda outras vias de eliminação para o flúor, tais como fezes, suor e leite materno. O flúor encontrado nas fezes, é o flúor que não foi absorvido, geralmente estimado em menos de 10% da quantidade ingerida por dia, isto nos leva a crer que aproximadamente 90% do flúor ingerido é absorvido¹⁷. As demais vias de eliminação são consideradas irrelevantes quando comparadas à via renal.

B - TOXICIDADE DO FLUORETO

Como qualquer outra substância, o flúor se ingerido em excesso pode ser prejudicial ao organismo. Assim, a diferença entre suas ações; profilática de cárie e tóxica está na dependência da dose e exposição⁰⁹.

A toxicidade do flúor pode ser dividida em aguda e crônica; a aguda, dada pela exposição à uma grande dose em um pequeno espaço de tempo. A dose aguda dita como provavelmente tóxica do flúor está em torno de 5,0mgF/Kg de peso, acima dessa dose, cuidados especiais devem ser tomados. A toxicidade crônica, de interesse neste trabalho, é dada pela exposição à doses relativamente pequenas por um longo período de tempo⁰⁹.

B.1 - TOXICIDADE CRÔNICA

Em relação à toxicidade crônica do flúor, seu único efeito conhecido é a fluorose dental¹⁶. Fluorose dental é uma anomalia do desenvolvimento que afeta a estética do esmalte e cuja severidade depende da quantidade de flúor ingerida, da duração da exposição e do estágio da amelogênese durante o período de exposição¹¹.

Outras variáveis podem ainda influenciar nesse processo. Segundo WHITFORD⁴⁷, fatores como a idade, peso corporal da criança, frequência das doses, as taxas de clearance renal e de "tecido calcificado" e as concentrações plasmáticas entre outros.

Quando se estabeleceu uma correlação entre índice de prevalência de cárie, concentração de flúor na água e fluorose dental, foi sugerido um "nível ótimo de flúor na água de abastecimento", e foi definido como a concentração de flúor capaz de reduzir o máximo de cáries possíveis, sem causar fluorose dental inaceitável na população²⁹.

CURY⁰⁹, propõe uma tabela (TABELA 1), relacionando concentração de flúor na água de abastecimento público, fluorose dental e óssea:

TABELA 1. Relação entre a concentração de flúor na água e a incidência de fluorose dental e óssea.

FLÚOR NA ÁGUA (ppm)	FLUOROSE	
	DENTAL	ÓSSEA
0,2	-	-
0,7	+	-
1,4	++	-
2,1	+++	-
2,8	++++	-
5,6	+++++	+

Fonte: CURY⁰⁹

LUOMA²⁹, cita que com uma concentração de flúor na água de abastecimento público em torno de 1,0 ppmF, 10% da população apresentará distúrbios no esmalte do dente, ou seja fluorose em um grau muito suave.

WHITFORD⁴⁷, mostra trabalhos de pesquisadores da Universidade de Minesota, que determinaram a ingestão diária de flúor em crianças, residindo em áreas de diferentes concentrações de flúor na água de abastecimento público. Esses trabalhos mostram que crianças com seis meses de idade e residindo em local com concentração de flúor de 1,0 ppmF, ingerem diariamente, através da comida e água, de 0,6 a 0,8 mgF/dia. Em outro estudo, crianças na faixa etária de dois anos, e residindo em área com 0,7 a 1,0 ppmF, ingerem diariamente 0,4 a 0,6 mgF/dia com a dieta.

WHITFORD⁴⁷, ainda mostra que crianças residindo em área com abastecimento de água de 1,6 a 1,8 ppmF, devem ingerir por volta de 0,7 a 1,0 mg F/dia. Com essa grande concentração de flúor ingerida, a incidência e severidade da fluorose dental, pode se tornar um problema de saúde pública. Essa suposição se confirma em um trabalho realizado por AASENDEN e PEEBLES⁰¹, que em uma área sem fluoretação da água, suplementos de flúor de concentração 0,5 mg/dia até os três anos e depois 1,0mg/dia foram dados às crianças e isso foi associado a um alto índice de fluorose dental.

Baseado nessas considerações, WHITFORD⁴⁷ conclui que crianças residindo em área com 1,0 ppmF na água de abastecimento, não devem receber qualquer suplemento de flúor à sua dieta.

Em estudo recente, SIMMARD⁴⁰ relata um aumento recente no índice de fluorose dental em localidades com e sem fluoretação da água, relatando o trabalho de LEVERRET, que atribui esse índice ao consumo aumentado de suplementos de flúor e dentifícios fluoretados.

De acordo com isso deve-se, segundo CURY⁰⁹, ter uma maior preocupação com o uso de dentifícios fluoretados por crianças menores de 5 anos, pois nessa faixa etária há inúmeros trabalhos mostrando que a criança ao escovar seus dentes ingere aproximadamente 30% do dentifício^{02,28,40,42} e considerando que em cada escovação a criança se utiliza de aproximadamente 1,0g de dentifício. Ao final de três escovações diárias, teria ingerido 900mg de dentifício, o que

significa 0,99 mg de flúor em dentifícios de 1100 ppmF. Se todo esse flúor ingerido fosse absorvido e alcançasse a circulação sistêmica, esperaria-se um grau de fluorose dental maior do que os relatados na literatura. Dessa forma, esse não relacionamento entre manifestação de fluorose dental severa e dentifícios fluoretados, poderia ser provavelmente decorrente do fato de que normalmente as crianças escovam seus dentes após as refeições e com o estômago cheio, a absorção de flúor será grandemente reduzida ou retardada.

III - PROPOSIÇÃO

III - PROPOSIÇÃO DO TRABALHO

O objetivo do trabalho é avaliar a biodisponibilidade, absorção e excreção do flúor ingerido sob a forma de três dentifrícios, contendo 1100 ppmF, 550 ppmF e um placebo em três situações de conteúdo gástrico: jejum, após um café da manhã e após uma refeição tipo almoço.

IV - MATERIAL E MÉTODOS

IV - MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi dividido basicamente em duas fases distintas: uma fase clínica, com a participação de voluntários e uma fase laboratorial, onde foram feitas dosagens quantitativas de íon flúor e pH nos materiais biológicos obtidos na fase clínica.

IV.1 - FASE CLÍNICA

A fase clínica foi conduzida em dezoito (n=18) voluntários adultos jovens, sendo 9 do sexo feminino e 9 do sexo masculino, com idade variando entre 17 e 20 anos, com peso médio de 63,3 Kg e de mesmo nível sócio-econômico-cultural, todos estudantes do 1º ano do curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.

Todos os voluntários que se propuseram a participar do experimento, foram submetidos a um exame médico, que os atestou como sadios e não apresentando problemas gástricos ou renais que pudessem prejudicar tanto o voluntário como o experimento.

Para a realização do experimento, foram seguidas rigorosamente todas as disposições da resolução nº 01/88, de 13 de junho de 1988, do Ministério da Saúde⁹³ que dispõe e regulamenta sobre pesquisas em seres humanos.

IV.2 - PREPARAÇÃO DOS VOLUNTÁRIOS

Os voluntários foram reunidos com os pesquisadores uma semana antes do início do experimento onde receberam as informações necessárias para participação no trabalho. Foram esclarecidos quanto aos procedimentos metodológicos a que se submeteriam e também quanto a necessidade de seriedade e verdade imprescindíveis em um trabalho científico.

Todas as informações foram fornecidas verbalmente e através de um documento, o qual cabiam as proposições e objetivos do trabalho, seus benefícios, possíveis riscos e o

consentimento propriamente dito do indivíduo. Cada voluntário recebeu seu documento e depois de lido e não havendo nenhuma dúvida, assinaram o mesmo, concedendo autorização formal para que o trabalho fosse realizado em si próprios (ANEXO II).

Os voluntários com idade inferior a 18 anos, além de seu próprio consentimento, ainda foram solicitados para que também obtivessem uma autorização escrita feita pelo pai ou responsável.

No mesmo momento os voluntários foram pesados pelos pesquisadores para posterior cálculo da dose de dentifrício a ser administrada. Cada voluntário recebeu um código (número) que foi distribuído de forma totalmente aleatória, de modo que pudessem ser agrupados de acordo com a metodologia do experimento.

Ainda nesse momento os voluntários receberam o cronograma do experimento, documento que dispunha sobre os horários e dias da semana em que deveriam estar à disposição dos pesquisadores e local em que deveriam se apresentar. No mesmo documento, couberam informações quanto ao jejum necessário, alimentos permitidos, procedimentos a serem adotados e ciência de que qualquer dúvida deveria ser esclarecida com os pesquisadores.

IV.3 - DIVISÃO DOS GRUPOS E SITUAÇÕES

IV.3.1 - GRUPOS

Os voluntários (n=18) foram divididos em três grupos de acordo com o número recebido por cada um. Os voluntários de número 1 a 6 formaram o grupo I, os de 7 a 12 o grupo II e finalmente os de 13 a 18 formaram o grupo III.

IV.3.2 - SITUAÇÕES

O experimento impôs aos voluntários três situações de conteúdo estomacal a que se submeteriam; uma de jejum absoluto (J), uma dieta tipo café da manhã (C) e uma refeição tipo almoço (A).

JEJUM (J) - Jejum absoluto (água e alimento) por 10 horas antes do início do experimento.

CAFÉ DA MANHÃ (C) - Café da manhã composto de pão tipo francês, com 10g de margarina e aproximadamente 200 ml de café com leite.

ALMOÇO (A) - Para que a situação almoço refletisse a ingestão de comida habitual dos voluntários, foi oferecido a eles um almoço na semana anterior ao experimento. Essa refeição foi composta de arroz, feijão, carne com batatas e salada de alface com tomates. Antes de ser servida, cada um dos componentes da refeição foi pesado.

Os voluntários tiveram a liberdade de se servir à vontade de forma que comessem o desejado. Depois de terminada a refeição, todas as sobras foram então pesadas novamente para que obtivéssemos uma média de ingestão de cada componente por cada voluntário, ou seja:

TABELA 2. Quantidade e tipos de alimentos ingeridos por voluntários.

ALIMENTOS	PREPARADO (g)	SOBRA (g)	INGERIDO (g)	MÉDIA DE INGESTÃO/ VOLUNTÁRIO(g)
ARROZ	5700	3400	2300	127,7
FEIJÃO	4880	2630	2250	125
CARNE/BATATAS	4.980	2030	2950	163,8
SALADA	1400	350	1050	58,3

De acordo com os dados obtidos, a situação almoço foi composta de 127,7g de arroz, 125,0g de feijão, 163,8g de carne com batatas e 58,3g de salada para cada voluntário.

IV.4 - DENTIFRÍCIOS

O dentifrício fluoretado utilizado no experimento foi na forma de gel, sabor morango, produzido pelo laboratório Anakol (WYETH-WHITEHALL), em três concentrações: 1100 ppmF, 550 ppmF sob a forma de NaF e um placebo. Os dentifrícios foram codificados em X, Y e Z de forma que nem o experimentador nem os voluntários conheciam suas respectivas concentrações, caracterizando o experimento como duplamente cego. O flúor dos dentifrícios foi

dosado anteriormente para se confirmar suas concentrações, obtendo os resultados esperados, ou seja X = placebo, Y = 550 ppmF e Z = 1100 ppmF.

A dose de dentifício ingerida pelos voluntários está relacionada à de ingestão diária de dentifício no ato da escovação por crianças de 0 a 12 anos, ou seja, alguns estudos têm demonstrado que crianças nessa faixa etária ingerem aproximadamente 30%^{02,10,19,22,24,40} do dentifício usado em cada escovação.

O presente trabalho foi conduzido no sentido de mimetizar a ingestão de dentifício fluoretado por crianças de 0 a 12 anos e dessa forma a dose utilizada para a ingestão pelos voluntários foi elaborada dessa forma:

Como crianças de 0 a 12 anos utilizam aproximadamente 1,0 g⁰² de dentifício e ingerem 30% por escovação, ao final de três escovações diárias, teriam ingerido 900mg de dentifício. A média de peso de crianças nessa faixa etária é de 20 kg, portanto a dose foi assim calculada 900mg/20Kg, ou seja 45mg de dentifício/kg de peso.

IV.5 - FASE CLÍNICA

Com os voluntários já esclarecidos e divididos em grupos, foi elaborado um cronograma, com o objetivo de dividir os grupos (I, II e III) a serem submetidos a determinadas situações de conteúdo estomacal (J, C, e A) com os determinados dentifícios (X, Y e Z). Dessa forma o experimento foi dividido em nove fases, tendo um intervalo de 7 dias entre uma fase e outra, perfazendo assim um total de nove semanas de experimento. Nessas nove semanas, todos os voluntários deveriam passar por todas as situações com todos os dentifícios numa combinação 3 a 3. Dessa forma, o cronograma do experimento foi assim elaborado:

QUADRO 1 - Cronograma de execução.

1ª SEMANA I. J. X. II. C. Y. III. A. Z.	2ª SEMANA I. A. Y. II. J. Z. III. C. X.	3ª SEMANA I. C. Z. II. A. X. III. J. Y.
4ª SEMANA I. A. X. II. J. Y. III. C. Z.	5ª SEMANA I. J. Z. II. C. X. III. A. Y.	6ª SEMANA I. C. Y. II. A. Z. III. J. X.
7ª SEMANA I. A. Z. II. J. X. III. C. Y.	8ª SEMANA I. J. Y. II. C. Z. III. A. X.	9ª SEMANA I. C. X. II. A. Y. III. J. Z.

Legenda: I, II e III - grupos de voluntários

J, C e A - situação estomacal: jejum, café da manhã e almoço, respectivamente

X, Y e Z - dentifrícios: placebo, 550 ppmF e 1100 ppmF, respectivamente

O cronograma funcionou da seguinte forma: na primeira semana, os voluntários do grupo I, ingeriram o dentifrício X em jejum, os do grupo II, o dentifrício Y com um café da manhã e os do grupo III o Z, almoçados e assim em todas as fases de modo que todos os voluntários ingeriram os três dentifrícios nas três situações de conteúdo estomacal.

Esse cronograma foi criado no sentido de orientar os pesquisadores quanto às fases a que o voluntário se submeteria e também para evitar, por exemplo, que todos os voluntários se submetessem a uma das fases em um dia só, impedindo assim que fatores externos, como temperatura do dia e outros, interferissem em uma só fase.

A etapa clínica teve seu início em todas as fases pela manhã, quando os voluntários se apresentavam em jejum absoluto de 10h entregando a urina de 24h coletada no dia anterior e coletavam a primeira amostra de saliva, não estimulada, que serviria de controle ou tempo 0. Logo após, os voluntários foram divididos nos respectivos grupos e cada grupo seguiu a fase à que foi designado. Tomando como exemplo a primeira semana em que o grupo I permaneceu em jejum, o grupo II, tomou um café da manhã e o grupo III recebeu uma refeição tipo almoço.

Mantidas as orientações, cada grupo seguiu o que lhe foi designado. Os grupos que receberiam as refeições tiveram um tempo padronizado para se alimentarem, tomando com base, o tempo gasto pelos mesmos no almoço que lhes foi oferecido como já dito anteriormente. Esse tempo foi padronizado em 15 minutos.

A refeição tipo almoço já estava preparada, ou seja pesada na quantidade também padronizada e separada em porções individuais, que seriam aquecidas em forno de microondas e em seguida, ingeridas.

Portanto, os grupos que se alimentaram, começaram e terminaram ao mesmo tempo. Terminada a refeição, esperou-se mais 15 minutos e os voluntários ingeriram uma suspensão de dentifrício em doses pré-estabelecidas da seguinte forma: com o dentifrício já pesado na dose estabelecida para cada voluntário, suspendeu-se o dentifrício em 10 ml de água destilada e deionizada e dessa forma foi ingerido. Logo após, fizeram um bochecho com mais 30ml de água destilada e deionizada, que também foi ingerida, com o objetivo de promover uma lavagem da cavidade bucal e se evitar contaminações na coleta de amostras de saliva que seria feita em seguida. A partir desse momento, os voluntários passaram a fazer a coleta da urina de 24h posterior ao experimento.

As amostras de saliva foram então coletadas nos seguintes tempos (hora) 0,25; 0,50; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 8,0; e 24,0. Para a coleta, cada voluntário recebeu um frasco plástico de boca larga e capacidade de 30 ml onde coletou as amostras de forma não estimulada.

Todo esse procedimento foi repetido durante as nove semanas do trabalho, até que todos os voluntários tivessem passado por todas as situações.

IV.6 - COLETA DOS MATERIAIS BIOLÓGICOS

A saliva dos voluntários foi coletada nos tempos correspondentes, de forma não estimulada, em frascos plásticos de 30 ml. À partir daí as amostras eram prontamente centrifugadas em alta rotação 10.000 rpm por 1 minuto (Centr. Tomy Seiko IC 15-AN), codificadas e congeladas para posterior análise.

Para a coleta de urina de 24h, cada voluntário recebeu com antecedência, dois frascos plásticos de 1000 ml para a coleta da urina anterior ao experimento (urina basal) e no dia do experimento mais dois frascos de mesma capacidade para a coleta da urina de 24h posterior ao experimento.

A urina recebida era medida quanto ao seu volume e logo após, eram separadas alíquotas de 10 ml que seriam centrifugadas a 2500 rpm por 10 minutos e então analisadas quanto ao seu pH, por potenciometria com eletrodo específico para pH (Alphalab PA 200). Após feitas as medidas de pH, as alíquotas eram congeladas para posterior análise de flúor.

IV.7 - FASE LABORATORIAL

Nesta fase as amostras de saliva e urina obtidas na fase clínica foram analisadas em relação à sua quantidade de flúor.

IV.8 - DOSAGEM DE FLÚOR NOS MATERIAIS BIOLÓGICOS

A dosagem do íon na urina e na saliva foi feita por potenciometria (Expandable Ion Analyser EA 940 - Orion Research), utilizando-se eletrodo específico para flúor (Orion Mod. 96-00-09), segundo técnica descrita por SINGER e cols.⁴¹.

Para a determinação potenciométrica do íon, foi feita uma curva de calibração, utilizando-se como padrões, soluções de fluoreto de sódio em concentrações variando de 0,05 a 0,5 ppm F, utilizando-se como padrão inicial, solução de NaF a 100ppmF. Um mililitro de saliva era então acrescida de 1,0 ml de TISAB II (ANEXO III) e então dosadas em duplicata.

Amostras de urina (1,0 ml) eram misturadas a 1,0 ml de tampão TISAB II e então dosadas em duplicata.

A concentração do íon encontrada nas amostras de urina foi multiplicada pelo volume correspondente para obter a quantidade de flúor excretado nas 24 horas de coleta, tanto para a urina do dia anterior ao experimento como para a urina posterior.

A quantidade de íon flúor excretada em função do experimento foi calculada subtraindo-se a quantidade total excretada na urina basal ou anterior pela quantidade total do dia posterior.

De acordo com a concentração de íon flúor encontrado nas amostras de saliva, foi traçada uma curva de absorção de flúor em função do tempo, e à partir dela determinadas as seguintes variáveis:

a) pico de concentração máxima $C_{\text{máx}}$ (ppmF)

b) tempo para o pico de concentração máxima $T_{\text{máx}}$ (h)

c) área sob a curva de concentração (ASC), dada pelo cálculo da área utilizando a fórmula dos trapézios para integração numérica.

IV.9 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as comparações entre todas as médias obtidas, na saliva, urina e pH, foi aplicado o teste de Tukey, ao nível de 5% de significância.

V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

V.1 - INGESTÃO DE DENTIFRÍCIO

De acordo com a metodologia empregada, calculou-se a dose de dentifrício a ser ingerida pelos voluntários e esta foi estabelecida em 45mg/Kg de peso. Os resultados estão expressos na tabela abaixo (TABELA 3):

TABELA 3. Quantidade média de ingestão de dentifrício por voluntário.

NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS	PESO MÉDIO (kg)	DENTIFRÍCIO INGERIDO (g)
18	63,3	2,84

V.2 - ABSORÇÃO DE FLÚOR

V.2.1. - FLÚOR NA SALIVA

Para cada voluntário, fez-se coletas de saliva no período de 24 horas, obtendo amostras nos tempos (hora); 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,0, 3,0, 8,0 e 24,0 e dessa forma estabelecendo uma curva de concentração salivar média do íon flúor em função do tempo, conforme FIGURA 2. As dosagens individuais de flúor na saliva estão disponíveis no ANEXO I.

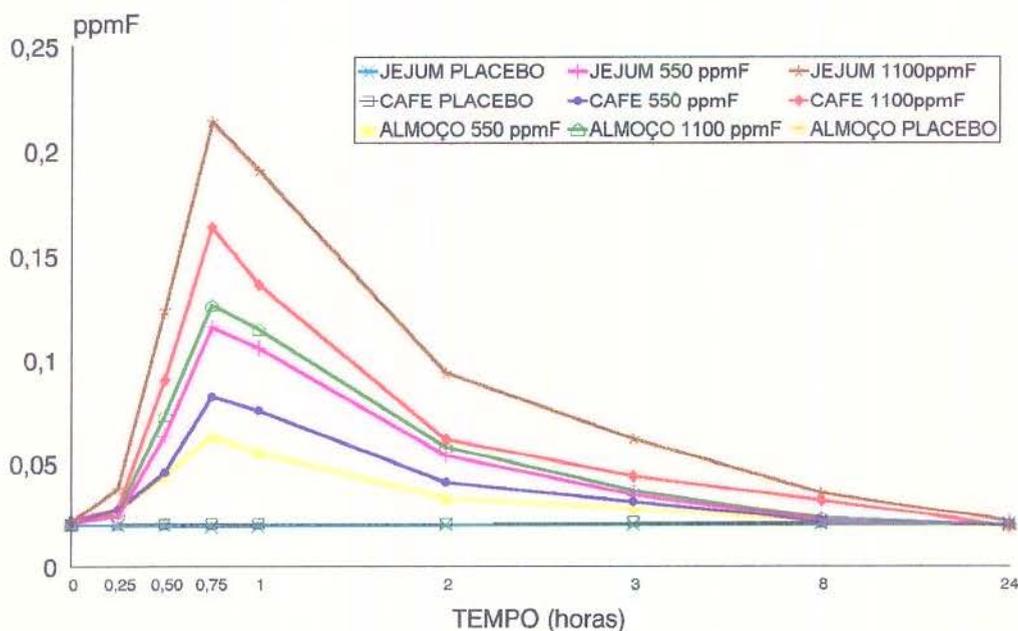


FIGURA 2 - Curvas de concentração salivar média de flúor (n=18) segundo os tratamentos em função do tempo.

Com base nas curvas obtidas na FIGURA 2 calculou-se os valores médios para T Máx, o C Máx (TABELA 4) e a ASC (TABELA 5 e FIGURA 3).

TABELA 4. Valores médios de T Máx e C Máx para os diversos tratamentos.

SITUAÇÕES	DENTIFRÍCIOS			
	PLACEBO	550 ppmF	1100 ppmF	
JEJUM	-----	0,75	0,75	T Máx (h)
	-----	0,116	0,214	C Máx (ppmF)
CAFÉ	-----	0,75	0,75	T Máx (h)
	-----	0,082	0,164	C Máx (ppmF)
ALMOÇO	-----	0,75	0,75	T Máx (h)
	-----	0,063	0,127	C Máx (ppmF)

Com esses dados pode-se observar que para todos os tratamentos, o T Máx, ou seja o tempo para o pico de absorção ficou em 0,75 hora ou 45 minutos, com excessão dos tratamentos envolvendo o dentifrício placebo. Em relação ao C Máx, a maior média obtida foi a do tratamento jejum com o dentifrício 1100 ppmF, seguida pelo tratamento café com o mesmo dentifrício, e almoço ainda com o dentifrício de 1100 ppmF, os demais C Máx para o dentifrício 550 ppmF seguiram a mesma ordem, ou seja, o maior C Máx para o jejum, seguido pelo café e depois pelo almoço, fazendo-se ainda excessão para os tratamentos com o placebo.

TABELA 5. Valores médios da ASC para todos os tratamentos.

DENTIFRÍCIO	SITUAÇÃO	MÉDIA ASC ($\mu\text{g/ml.h}^{-1}$)		DESVIO PADRÃO
PLACEBO	JEJUM	0,498	a	$\pm 0,0093$
	CAFÉ	0,504	a	$\pm 0,0135$
	ALMOÇO	0,508	a	$\pm 0,008$
550 ppmF	JEJUM	0,659	c	$\pm 0,0189$
	CAFÉ	0,622	b c	$\pm 0,0104$
	ALMOÇO	0,59	b	$\pm 0,0102$
1100 ppmF	JEJUM	1,046	e	$\pm 0,0159$
	CAFÉ	0,841	d	$\pm 0,034$
	ALMOÇO	0,678	c	$\pm 0,0261$

* médias seguidas por letras distintas diferem entre si ao nível de 5% de significância

Os dados da TABELA 5 são apresentados na FIGURA 3.

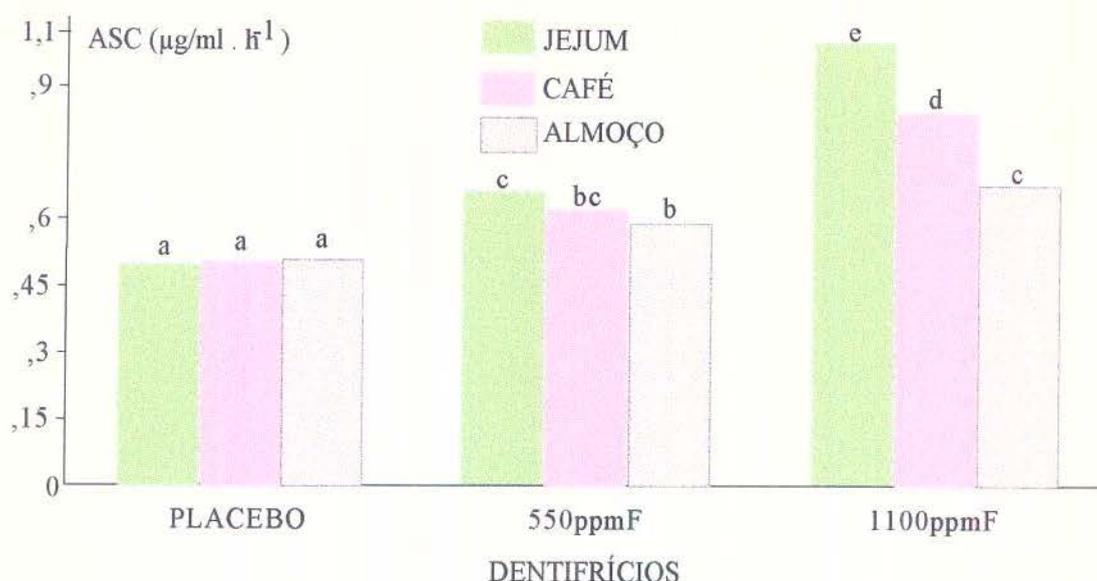


FIGURA 3 - Área sob a curva de concentração salivar (ASC). Letras distintas diferem entre si ao nível de 5% de significância.

Os dados referentes à TABELA 5 e à FIGURA 3, mostram que com a utilização do dentifrício placebo nas diversas situações de conteúdo gástrico, pode-se observar que para as três situações: jejum, café e almoço, as áreas de absorção foram iguais, ou seja, não houve qualquer diferença estatisticamente significativa entre estas situações.

Na combinação das dietas com o dentifrício de 550 ppmF, a maior média de absorção verificou-se no jejum. Considerando esta absorção como 100%¹⁵, pode-se observar uma redução, estatisticamente não significativa em torno de 5,6% na absorção de flúor com a dieta café da manhã. Se comparar agora, com o almoço, verifica-se uma redução, estatisticamente significativa, na absorção em torno de 11%.

Na combinação das dietas com o dentifrício de 1100 ppmF, verificou-se que o jejum apresentou maior média de absorção e considerando-a como 100%¹⁵, verificou-se uma redução estatisticamente significativa em torno de 19,6% quando comparado com a dieta café da manhã e também uma redução estatisticamente significativa da ordem de 35% quando comparado com a dieta almoço.

V.3 - FLÚOR NA URINA

Em todos os tratamentos, foram feitas coletas de urina de 24h anteriores e posteriores ao experimento com a finalidade de se estabelecer a diferença na excreção de flúor em relação aos tratamentos. Essa diferença foi calculada através da concentração total de flúor da urina basal (anterior ao experimento) subtraída da concentração total da urina de 24h posterior ao dia do experimento, conforme TABELA 6. As dosagens individuais de flúor na urina estão disponíveis no ANEXO I.

TABELA 6 - Valores médios das diferenças na excreção de flúor em função dos tratamentos.

DENTIFRÍCIO	SITUAÇÃO	DIFERENÇA NA EXCREÇÃO (mgF)		DESVIO PADRÃO
PLACEBO	JEJUM	- 0,0506	a	± 0,0840
	CAFÉ	0,0607	a	± 0,0468
	ALMOÇO	0,0712	a	± 0,0616
550 ppmF	JEJUM	0,8626	b c d	± 0,0253
	CAFÉ	0,6948	b c	± 0,0425
	ALMOÇO	0,5728	b	± 0,0526
1100 ppmF	JEJUM	1,3574	e	± 0,0294
	CAFÉ	1,0997	d e	± 0,0902
	ALMOÇO	0,9044	c d	± 0,0592

* médias seguidas por letras distintas diferem entre si ao nível de 5% de significância.

Os dados da TABELA 6 são apresentados na FIGURA 4.

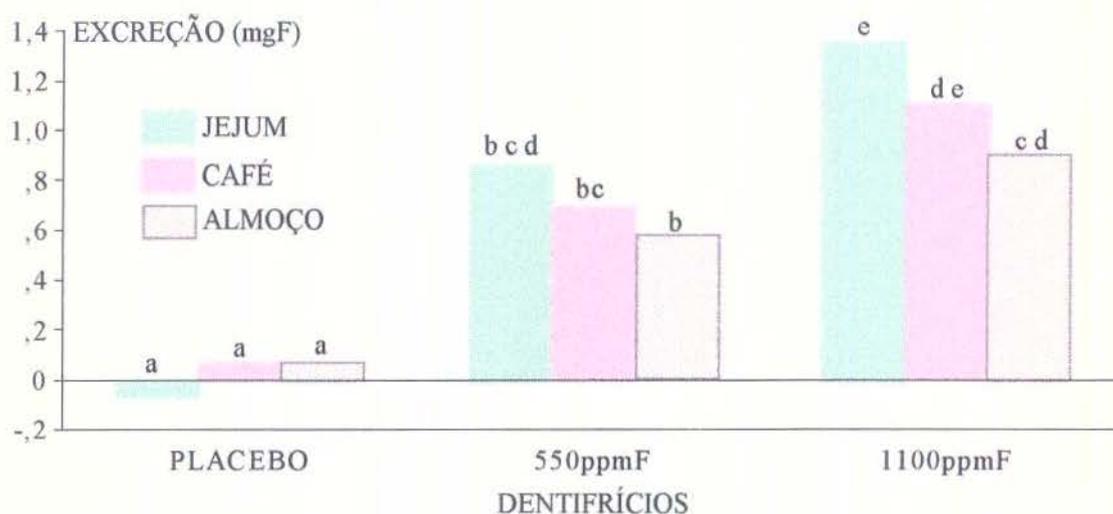


FIGURA 4 - Valores médios das diferenças na excreção de flúor segundo os tratamentos.

Letras distintas diferem entre si ao nível de 5% de significância.

Na combinação das três dietas; jejum, café e almoço com o dentifrício placebo, não encontramos qualquer diferença estatística entre as médias de excreção de flúor após os tratamentos.

Com o dentifrício de 550 ppmF, a maior diferença de excreção ocorreu para o tratamento jejum, considerando-o como controle, teremos uma redução na excreção em torno de 19,4%, comparado com o café da manhã, porém estatisticamente não significante. Ao comparar agora com o tratamento almoço, ocorre uma redução na excreção em torno de 33,6% mas também sem significância estatística.

Com o dentifrício de 1100 ppmF, a maior diferença na excreção de flúor ocorreu para o tratamento jejum, tendo-o como controle, encontra-se uma queda na excreção em torno de 18,9% quando se compara com o tratamento café, porém sem significância estatística. Ao se comparar a dieta jejum à dieta almoço, nota-se uma queda na excreção para a situação almoço em torno de 33,37% estatisticamente significante.

V.4 - DENTIFRÍCIOS

Com os mesmos dados das tabelas anteriores, porém rearranjados de uma forma diferente, podemos comparar agora a diferença entre os dentifrícios, mantendo constante a situação, ou seja, para os dados relacionados à ASC, excreção de flúor e C Máx, temos que:

TABELA 7. Comparação entre os dentifrícios segundo os valores médios das variáveis ASC, C Máx e Excreção.

SITUAÇÃO	DENTIFRÍCIO	ASC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}^{-1}$)	EXCREÇÃO (mgF)	C Máx (ppmF)
JEJUM	550 ppmF	0,66	0,86	0,12
	1100 ppmF	1,05	1,36	0,21
	DIFERENÇA	37%	36,5%	54%
CAFÉ	550 ppmF	0,62	0,69	0,08
	1100 ppmF	0,84	1,1	0,16
	DIFERENÇA	26%	36,8%	50%
ALMOÇO	550 ppmF	0,59	0,57	0,06
	1100 ppmF	0,68	0,9	0,13
	DIFERENÇA	13%	36,6%	49,6%

Pode-se notar que a diferença em C Máx para os dentifrícios se estabelece na mesma proporção da concentração de cada um ou seja aproximadamente 50%.

Pode-se notar que as diferenças na ASC e excreção urinária de flúor entre os dentifrícios, ficaram em torno de 31%.

V.5 - pH DA URINA

Para todas as urinas de 24h anteriores e posteriores ao experimento, foi dosado o pH da urina total. A TABELA 8 mostra a média de pH obtida na urina anterior ao tratamento, posterior ao tratamento e suas diferenças em relação à cada tratamento. As dosagens individuais de pH da urina estão disponíveis no ANEXO I.

TABELA 8. Valores das médias de pH da urina anterior e posterior ao experimento.

DENTIFRÍCIO	SITUAÇÃO	pH ANTERIOR	pH POSTERIOR	DIFERENÇA	MÉDIA
PLACEBO	JEJUM	6,08	6,49	0,41 a	6,28
	CAFÉ	6,27	6,37	0,1 a	6,32
	ALMOÇO	6,24	6,54	0,3 a	6,39
550 ppmF	JEJUM	6,27	6,69	0,42 a	6,48
	CAFÉ	6,13	6,32	0,19 a	6,22
	ALMOÇO	6,25	6,5	0,25 a	6,37
1100 ppmF	JEJUM	6,23	6,05	- 0,17 a	6,14
	CAFÉ	6,3	6,24	- 0,06 a	6,27
	ALMOÇO	6,37	6,54	0,17 a	6,45

* médias seguidas por letras distintas diferem entre si ao nível de 5% de significância.

Verificou-se que não houve significância estatística em nenhuma das comparações de médias dessa variável.

VI - DISCUSSÃO

VI - DISCUSSÃO

VI.1 - T Máx e C Máx

Para os dados referentes à T Máx e C Máx (TABELA 4), obtivemos no presente estudo, valores de C Máx em torno de 0,214 ppmF na saliva para o tratamento com o dentifrício de 1100 ppmF em jejum, ou seja quando da ingestão de 3,12 mgF. Valores semelhantes foram encontrados em um estudo de ELLINGSEN e cols.¹⁸ que utilizou voluntários ingerindo 3,0 mg de flúor sob a forma de soluções de NaF, obtendo valores para C Máx em torno de 0,209 ppmF. Quando o dentifrício foi de 550 ppmF, observou-se uma redução no C Máx de aproximadamente 50%, o que foi constante em todas as outras situações de conteúdo gástrico.

Em relação ao T Máx, os valores encontrados no presente estudo estão em 45 minutos após a ingestão do dentifrício, condizentes com os dados da literatura. ROLDI & CURY³⁶, após comparação de curvas de concentração salivar entre vários dentifrícios, encontraram valores para T Máx em 45 minutos em 6 dos 7 dentifrícios testados, sendo ainda independente da dose administrada, como confirma o trabalho de EKSTRAND¹⁷.

VI.2 - FLÚOR NA SALIVA

Em relação aos valores da ASC encontrados na curva de absorção salivar de flúor (TABELA 5 e FIGURA 3), podemos notar que para todos os tratamentos associados com o dentifrício placebo, não houve qualquer diferença estatística entre os mesmos, representando somente a concentração basal do íon na saliva.

Para o dentifrício de 1100 ppmF, a maior média encontrada foi aquela associada ao tratamento jejum, o mesmo ocorrendo com o dentifrício de 550 ppmF. Se considerarmos o tratamento jejum, para os dois dentifrícios como tendo uma absorção próxima a 100%¹⁴, encontraremos uma redução de 5,6% sem significância estatística para o dentifrício de 550 ppmF e de 19,6% estatisticamente significativa para o de 1100 ppmF quando os comparamos com o tratamento café da manhã. Esses valores são semelhantes aos encontrados por SHULMAN e VALLEJO, 1990³⁹, que determinaram uma redução em torno de 13% quando associaram a ingestão de flúor com um café da manhã.

Alguns autores como EKSTRAND & EHRNEBO¹⁵, TRAUTNER & EINWAG⁴⁶, em estudos semelhantes, encontraram reduções em torno de 30%, quando associavam a ingestão de flúor com um café da manhã. Esses experimentos adotaram como metodologia a ingestão simultânea de 500ml de leite mais a quantidade de flúor, diferindo do presente estudo e daquele

realizado por SHULMAN e VALLEJO³⁹ onde a quantidade de leite era menor (200 ml) e o flúor só era ingerido 15 minutos após a dieta ser terminada.

Dessa forma, era esperado que os resultados, no presente estudo, a respeito de redução na absorção com a dieta café da manhã fosse menor que os encontrados por EKSTRAND & EHRNEBO¹⁵, TRAUTNER & EINWAG⁴⁶ devido a metodologia aqui empregada.

Se compararmos agora os dentifícios de 1100 ppmF e 550 ppmF entre as situações jejum e almoço, encontraremos uma redução na absorção em torno de 11% para 550 ppmF, diferença essa estatisticamente não significativa e 35% para 1100 ppmF, esta porém estatisticamente significativa.

Para essa comparação, os dados da literatura apresentam valores entre 46 e 47% de redução³⁹. Esses valores aumentados em relação ao presente estudo podem ser devido ao tipo de refeição utilizada nos estudos, muito ricas em cátions, como por exemplo no trabalho realizado por SHULMAN e VALLEJO³⁹ que utilizaram como refeição 4 fatias de pão, presunto, rosbife, maionese, batatas fritas, uma maçã e 300 ml de suco de laranja, provocando uma diminuição ainda maior na absorção do íon flúor.

Dessa forma pode-se sugerir que a redução na absorção de flúor talvez seja a explicação da fluorose manifestar-se apenas em graus clinicamente aceitáveis²⁹.

VI.3 - FLÚOR NA URINA

A excreção de flúor na urina no presente estudo foi de aproximadamente 50% da dose administrada, estando de acordo com os dados de EKSTRAND e cols.¹⁷.

Para a comparação dos dados obtidos na excreção de flúor em função do conteúdo estomacal, a literatura é praticamente inexistente, pois para esse tipo de comparação, os autores se utilizam somente da concentração de flúor no plasma e saliva. Dessa forma a discussão dos dados obtidos na urina terá como referência os dados obtidos na saliva do presente estudo.

Para os dados relativos à diferença na excreção de íon flúor na urina, obtivemos como maior média de excreção quando da associação do dentifício de 1100 ppmF na dieta jejum. Para esse mesmo dentifício, obtivemos uma redução em torno de 19% sem significância estatística, quando comparado com a dieta café da manhã. Ao se comparar com a situação almoço, essa queda foi ainda maior, em torno de 33,3% estatisticamente significativa, acompanhando os valores obtidos na ASC, que foram de 19 e 35% , respectivamente.

Em relação ao dentifício de 550 ppmF, a maior média obtida foi também para a dieta jejum, e obtivemos uma redução na excreção sem significância estatística, em torno de 19,4% e 33,6%, quando comparado com o café da manhã e almoço respectivamente. Pode-se

notar que as diferenças na excreção entre os tratamentos se mantiveram iguais para os dois dentifícios ou seja em torno de 19 e 33%.

VI.4 - DENTIFRÍCIOS

Quando comparamos os dentifícios de 550 e 1100 ppmF e mantemos constante a situação (dieta) tanto para área de concentração salivar de 24 horas como para urina de 24 horas, encontraremos uma diferença entre os mesmos de aproximadamente 31%.

EKSTRAND & EHRNEBO¹⁴ em estudo semelhante comparam em humanos a biodisponibilidade do flúor entre uma infusão intravenosa de 3 mg com a ingestão de 6 mg de flúor sob a forma de dentifícios. Através de cálculos da área de concentração plasmática notaram que a diferença entre as situações se estabelece em aproximadamente 50%, acompanhando a concentração das doses administradas. Para o cálculo da área de concentração plasmática, os autores utilizaram tempos de 0 a 9 horas.

Com os dados do presente trabalho, calculando-se a área de concentração salivar até 8 horas, semelhante ao período utilizado por EKSTRAND & EHRNEBO¹⁴, encontramos valores para a diferença entre os dentifícios de aproximadamente 46%. Esse valor é muito próximo aos encontrados na literatura¹⁴. Com os dados relativos a C Máx a diferença entre os dentifícios se estabelece em 50%, reforçando ainda mais os dados encontrados.

Com esses valores, sugere-se que a queda na diferença entre os dentifícios se dá a partir de 8 horas da ingestão da dose, onde já ocorreu a distribuição do íon pelo organismo e grande parte dele já foi excretado¹⁷, diminuindo assim as diferenças em relação às doses administradas ao longo de 24 horas.

VI.5 - pH DA URINA

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 tubular⁴⁷, os valores médios de pH expressos na TABELA 8 não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, o que equivale a dizer que praticamente não houve nenhuma variação no pH urinário de 24 horas após a ingestão de dentifício pelos voluntários, fornecendo a certeza que não houve qualquer interferência do pH na excreção de flúor. Esses dados estão de acordo com os encontrados por SAKATA³⁷ 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 8,0⁵².

VII - CONCLUSÕES

VII - CONCLUSÕES

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

1 - Quando o flúor proveniente de dentifrício é ingerido com alimentos, há uma redução na absorção do íon, sendo que esta redução está relacionada ao tipo e quantidade de refeição utilizada.

2 - A quantidade de flúor absorvida é menor quando ingere-se dentifrício de 550 ppmF em jejum (absorção de aproximadamente 100%) do que quando ingere-se a mesma quantidade de um de 1100 ppmF após o almoço (absorção reduzida), demonstrando que o dentifrício de 550 ppmF é mais seguro do que o de 1100 ppmF em relação à toxicidade.

RESUMO

RESUMO

A proposta do presente estudo foi avaliar a interferência da alimentação na absorção gastrointestinal de flúor ingerido através de dentifrício fluoretado. Dezoito voluntários adultos jovens foram submetidos a três situações de conteúdo estomacal; jejum, café da manhã e almoço e à ingestão de um dentifrício em 3 concentrações; placebo, 550 e 1100 ppmF, ou seja, em ocasiões diferentes ingeriram um dentifrício em cada situação de conteúdo gástrico. Foram feitas coletas de urina 24 horas anteriores e posteriores ao experimento e a partir da ingestão do dentifrício, amostras de saliva foram coletadas nos tempos (hora) 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 8,0 e 24. Através da área de concentração salivar e da quantidade de flúor excretada em cada tratamento e pôde-se notar uma queda na absorção em torno de 19% quando da ingestão de flúor após o café da manhã e de aproximadamente 33% quando da ingestão de flúor após uma refeição tipo almoço.

SUMMARY

SUMMARY

The aim of the present study was to determine the influence of feed in the gastrointestinal absorption of fluoride ingested as fluoride dentifrices. Eighteen young volunteers were submitted to three situations of stomachal contents; fasting stomach, breakfast and lunch and then to ingest some fluoride dentifrice in three different concentrations; placebo, 550 and 1100 ppmF, i.e., in different occasions they ingested one dentifrice in a situation of stomachal content. Urine was collected 24h before and after the experiment and as soon they ingested the dentifrice, saliva samples were collected in time (hour) 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 8,0 and 24,0. Data from salivary fluoride concentration (ASC) and F urinary output was determined. In the present study it was found that breakfast and lunch consumed prior to ingestion of fluoride reduces fluoride absorption by 19% and 33% respectively, compared to ingestion on a fasting stomach.

VIII - BIBLIOGRAFIA

VII - BIBLIOGRAFIA

01. AASENDEN, R. & PEEBLES, T.C. Effects of fluoride supplementation from birth on human deciduous and permanent teeth. **Arch Oral Biol**, Torrytown, v.19, p. 321, 1974.
02. BARNHART, W. E.; HILLER, L. K.; GILLES, J. L.; MICHAEL, S. F. Dentifrices usage and ingestion among four age groups. **J. Dent. Res.**, Washington, v.53, p.1317- 32, 1974.
03. BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução n. 01/88, de 13/06/1988. Aprovar as normas de pesquisa em saúde. **Diário Oficial**, Brasília, 14 de junho de 1988, p.10713-8.
04. CHEN, P.S. e cols. Renal Clearance of fluoride. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Baltimore, v.92, p. 879-83, 1956.
05. CLARKSON, B.; FEJERSKOV, O.; SILVERSTONE, L. M; EKSTRAND, J. Rational use of fluorides in caries prevention and treatment. In: EKSTRAND, J.; FEJERSKOV, O.; SILVERSTONE, L. M. **Fluoride in dentistry**. Copenhagen, Munksgaard, 1988.p. 276-88.
06. COUNCIL ON DENTAL THERAPEUTICS Council on dental therapeutics accepts extra-strength aim. **J. Amer. Dent. Ass.** Chicago, v.117, n.6, p.785, 1988.
07. CREMER, H.-D.; BUTTNER, W. Absorption of fluorides. **Fluorides and Human Health**, Geneve, p. 75-91, 1970.
08. CURY, J. A. **Representatividade dos dentifrícios fluoretados no mercado brasileiro e sua confiabilidade como método preventivo**. 9p. (Encontro de especialistas em prevenção de doenças bucais, 2., Brasília, 1989.
09. CURY, J.A. Uso do flúor. In: Baratieri, L.N. e cols. **Dentística Procedimentos Preventivos e Restauradores**. 2 ed . Rio de Janeiro: Quintessence, 1992, cap.2, p.43-67.
10. DALHOM, J. J. Ingestion of toothpaste. **J. Amer. Dent. Assoc.** Chicago, v.13, n.4, p.576, Oct. 1986.

11. Den BESTEN, P.K. & THARIANI, H. Biological Mechanisms of Fluorosis and Level and Timing of Systemic Exposure to Fluoride with Respect to Fluorosis. **J Dent Res**, Washington, v.71, n.5, p.1238-43, May, 1992.
12. EKSTRAND, J. A micromethod for the determination of fluoride in blood, plasma and saliva. **Calcif. Tiss. Res.** New York, v.23, p.225-8, 1977.
13. _____. Fluoride concentrations in saliva after single oral doses and their relation to plasma fluoride. **J. Dent. Res.** Washington, v.85, n.1, p.85- 6, 1977.
14. _____. & EHRNEBO, M. Absorption of Fluoride from Fluoride Dentifrices. **Caries Res**, Basel, Switzerland, v. 14, p.96-102, 1980.
15. _____. & _____. Influence of milk products on fluoride availability in man. **Eur. J. Clin Pharmacol.** , v.16,p.211-15, 1979.
16. _____. & WHITFORD, G.M. Fluoride in body fluids - Cariostatic and toxicologic aspects. In: **Guggenheim, B., cariology Today**, Zurich, Karger, p. 269-78, 1983.
17. _____. & _____. Fluoride Metabolism. In: Fejerskov, O; Silverstone, L.M. **Fluoride in dentistry**. Copenhagen, Munksgaard, 1988. cap.7, p.150-70.
18. ELLINGSEN, J.E. & EKSTRAND, J. Plasma Fluoride levels in Man Following Intake of SnF₂ in Solution or Toothpaste. **J Dent Res**. Chicago, v. 64, n. 10, p.1250-2, Oct. 1985.
19. ERIKSSON, Y. & FORSMAN, B. Fluoride retained from mouthrinses and dentifrices in preschool children, **Caries Res**. Basel, Switzerland, v.3, p.290-99, 1969.
20. FEJERSKOV, O.;THYLSTRUP, A.;LARSEN, M. J. Clinical and structural features and possible pathogenic mechanism of dental fluorosis, **Scand. J. Dent. Res.** Copenhagen, v.85, p.510-34, 1977.
21. GABLER, W.L. Absorption of fluoride through the oral mucosa of rats. **Archs of Oral Biol**. Torrytown, v.13, p.619-623, 1968.

22. HARGREAVES, J. A.; INGRAM, G. S.; B. G. A gravimetric study of the ingestion of toothpaste by children, **Caries Res.** Basel, Switzerland, v.6, p.237-43, 1972.
23. HARGREAVES, J. A.; THOMPSON, G. W.; B. J. Changes in caries prevalence of Isle of Lewis children between 1971-1981. **Caries Res.** Basel Switzerland, v.17, p.554-9, 1983.
24. HAVELOCK, R. B. Children and swallowed toothpaste. **Br. Dent. J.** London, v.10, n.5, p.156-9. Mar. 1984.
25. JENKINS, G. W. Recent changes in dental caries. **Br. Med. J.** London, v.291, p.1297-8, 1985.
26. LARA, PEDRO FERNANDES. Modelos Farmacocinéticos. In: SOUZA VALLE, L.B. e cols. **Farmacologia Integrada.** 1 ed. Sao Paulo: Atheneu, 1988. volume 1, cap.11, p.153.
27. LARSEN, M. J.; RICHARDS, A.; FEJERSKOV, O. Development of dental fluorosis according to age at start of fluoride administration. **Caries Res.** Basel, Switzerland, v.19, p.519-27, 1985.
28. LEVY, S.M. e cols. Dentifrice use Among Preschool Children. **J. Am Dent Assoc.** Chicago, v.124, p.57-60, Sep., 1993.
29. LUOMA, H.; FEJERSKOV, O.; THYLSTRUP, A. O efeito do flúor na placa, na estrutura do dente e na cárie. In: Thylstrup, A. & Fejerskov, O. **Tratado de Cariologia.** 1 ed, Rio de Janeiro. Ed Cultura Médica, 1988, cap.16, p.293-326.
30. NEWBRUN, E.; Topical fluoride therapy: discussion of some aspects of toxicology, safety and efficacy. **J. Dent. Res.** Washington, v.66, n.5, p.1056-60, 1987.
31. OLIVEIRA FILHO, R.M.; SOUZA VALLE, L.B. de. Transporte de Fármacos e Barreiras. In: SOUZA VALLE, L.B. **Farmacologia Integrada.** 1 ed. Sao Paulo: Atheneu, 1988. v.1, cap.5 p. 33-40.
32. O.M.S. **Fluoruros y salud.** Ginebra, 1972. 379p. (Série de Monografias, 59).

33. OSUJI, O. O.; LEAKE, J. L.; CHIPMAN, M. L.; NIKIFORUK, G.; LOKER, D.; LEVINE, N. Risk factors for dental fluorosis in a fluoridated community, **J.Dent. Res.** Washington, v.67, n.12, p.1488-92, 1988.
34. Portaria nº 22 de 20/12/90 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária.
35. RENSBURG, B.G.J. Metabolism of fluorides. **J.dent. Ass. S. Afr.**, v.34, n.3, p.163-6, 1979.
36. ROLDI, C.R. & CURY, J.A. Metabolismo do Flúor Após a Ingestão de Dentifícios. **Rvta Gaúcha de Odont.** Porto Alegre, v.36, n.6, p.425-7, set/oct, 1986.
37. 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].
38. SERTIÉ, J.A.A. Absorção, Biodisponibilidade e Bioequivalência de Fármacos. In: SOUZA VALLE, L.B. **Farmacologia Integrada.** 1 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. v.1, cap. 6, p.61-74.
39. SHULMAN, E.R. & VALLEJO, M. Effect of gastric contents on the bioavailability of fluoride in humans. **Pediatric Dentistry**, Chicago, v.12, n.4, p.237-40, Jul/Aug, 1990.
40. SIMARD, P. L. et. all. The ingestion of fluoride dentifrice by young children. **J. of Dentistry for Children.** Chicago, v.56, n. 3, p.177-81, May/Jun, 1989.
41. SINGER, A.; JOLLY, S.S.; VOGEL, J.J. Determination of fluoride content of urine by electrode potencial mensuraments. **J. Lab. clin. Med.**, v.74, p.354-8,1969.
42. SIMARD, P.L. e cols. Ingestion of Fluoride from Dentifrices by Children Age 12 to 24 Months. **Clinical Pediatrics.** Ossining, N.Y., v.30, n.11, p.614-7. Nov. 1991.

43. SMITH, F.A. Metabolism of Inorganic fluoride. In: **Handbook of experimental pharmacology**, Springer, New York, vol. XX, part 1, pp. 53-140.
44. SPAK, C.J. e cols. Renal Clearance of Fluoride in Children and Adolescents. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.75, n.3, p.575-9, Mar. 1985.
45. TEN CATE, A. R. **Histologia Oral, desenvolvimento, estrutura e função**. 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara, p. 161-71, 1988.
46. TRAUTNER, K & EINWAG, J. Influence of milk and food on bioavailability from NaF and Na₂FPO₃ in man. **J.Dent. Res.** Washington, v.68, n.1, p.72-7, 1989.
47. WHITFORD, G.M. Fluorides: Metabolism, Mechanisms of action and Safety. **Dental Hygiene**, Chicago, v.57, n.5, p.16-29, may. 1983.
48. _____. **The Metabolism and Toxicity of fluoride**. 1 ed. San Francisco: Karger, 1989. v.13 p.1-30.
49. _____. The Physiological and Toxicological Characteristics of Fluoride. **J Dent Res**, Washington, v.69, (Spec Iss), p.539-49, Feb, 1990.
50. _____. e cols. Fluoride Renal Clearance: a pH- dependent event. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v.230, p.527-32, 1976.
51. _____. & Pashley, D.H. Fluoride Absorption: the influence of gastric acidity. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.36 p. 302-7, 1984.
52. VALLADA, E.P. **Manual de exames de urina**. 4 ed. Rio de Janeiro, Atheneu, 1981. p.27.

ANEXOS

ANEXO I

TABELA 1 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 1ª semana.

TRATA- MENTO	FLUOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
3 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
4 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
5 J X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6 J X	0,02	---	---	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
7 C Y	0,02	0,02	0,05	0,08	0,07	0,04	0,03	0,02	0,03
8 C Y	0,02	0,02	0,05	---	---	0,04	0,03	0,03	0,02
9 C Y	0,02	0,03	0,05	0,08	0,08	0,04	0,03	0,03	0,02
10 C Y	0,02	0,03	0,05	0,08	0,08	0,04	0,03	0,02	0,02
11 C Y	0,02	0,03	0,05	0,08	0,08	0,04	0,03	0,02	0,02
12 C Y	0,02	0,03	0,05	0,08	0,08	0,04	0,03	0,02	0,02
13 A Z	0,02	0,02	0,07	0,13	0,13	0,06	0,04	0,02	0,02
14 A Z	0,02	0,03	0,07	0,12	0,12	0,06	0,04	0,03	0,02
15 A Z	0,02	0,03	0,07	0,12	0,1	0,05	0,04	0,02	0,02
16 A Z	0,02	0,03	0,07	0,13	0,11	0,06	0,04	0,02	0,02
17 A Z	0,02	0,03	0,08	0,13	0,12	0,06	0,04	0,02	---
18 A Z	0,02	0,02	0,08	0,13	0,12	0,06	0,03	0,02	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

916
A

TABELA 2 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 2ª semana.

TRATA- MENTO	FLUOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 A Y	0,02	0,02	0,04	0,07	0,05	0,03	0,03	---	0,02
3 A Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
4 A Y	0,02	0,03	0,05	0,07	0,05	0,03	0,03	0,03	0,02
5 A Y	0,02	0,03	0,05	0,07	0,05	0,02	0,02	0,02	0,02
6 A Y	0,02	0,03	0,05	0,06	---	0,03	0,03	0,02	0,02
7 J Z	0,02	0,04	0,12	0,21	0,19	0,09	0,06	0,04	0,02
8 J Z	0,02	0,04	0,12	0,21	0,19	0,1	0,06	0,04	0,02
9 J Z	0,02	0,04	0,12	0,21	0,02	0,1	0,06	0,04	0,02
10 J Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
11 J Z	0,02	0,04	0,13	0,22	0,19	0,1	0,06	0,04	0,02
12 J Z	0,02	0,04	0,13	0,22	0,19	0,1	0,06	0,04	0,03
13 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
14 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
15 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
16 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
17 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
18 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 3 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 3ª semana.

TRATA- MENTO	FLÚOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,14	0,06	0,04	0,03	0,02
3 C Z	0,02	0,03	0,08	0,17	0,14	0,07	---	0,03	0,02
4 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,14	0,07	0,04	0,03	0,02
5 C Z	0,02	0,03	0,09	0,17	0,15	0,06	0,05	0,04	0,02
6 C Z	0,02	0,03	0,08	0,16	0,15	0,07	0,05	0,03	0,02
7 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
8 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
9 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
10 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	---	0,02	0,02
11 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
12 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
13 J Y	0,02	0,02	0,06	0,11	0,1	0,06	0,04	0,03	0,02
14 J Y	0,02	0,03	0,06	0,11	0,11	0,06	0,04	0,03	0,03
15 J Y	0,02	0,03	0,06	0,12	0,11	0,06	0,04	0,03	0,02
16 J Y	0,02	0,03	0,06	0,12	0,1	0,06	0,03	0,02	0,02
17 J Y	0,02	0,02	0,06	0,11	0,1	0,05	0,03	0,02	0,02
18 J Y	0,02	0,03	0,06	0,12	0,11	0,06	0,05	0,02	0,01

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 4 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 4ª semana.

TRATA- MENTO	FLÚOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 A X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
4 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
5 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
6 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
7 J Y	0,02	0,02	0,06	0,12	0,11	0,05	0,03	0,02	0,02
8 J Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
9 J Y	0,02	0,02	0,06	0,12	0,1	0,05	0,03	0,02	0,02
10 J Y	0,02	0,02	0,07	0,12	0,11	0,05	0,03	0,02	0,02
11 J Y	0,02	0,03	0,07	0,11	0,11	0,05	0,03	0,02	0,02
12 J Y	0,02	0,02	0,07	0,12	0,11	0,05	0,03	0,02	0,02
13 C Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14 C Z	0,03	0,03	0,09	0,16	0,14	0,06	0,04	0,04	0,02
15 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,13	0,07	0,04	0,04	0,02
16 C Z	0,03	0,03	0,09	0,17	0,13	0,06	0,04	0,04	0,02
17 C Z	0,02	0,03	0,09	0,17	0,13	0,07	0,04	0,03	0,02
18 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,13	0,07	0,05	0,03	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 5 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 5ª semana.

TRATA- MENTO	FLÚOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 J Z	0,02	0,04	0,11	0,21	0,19	0,09	0,06	0,03	0,02
3 J Z	0,02	0,03	0,12	0,21	0,2	0,09	0,06	0,03	0,02
4 J Z	0,02	0,04	0,12	0,21	0,19	0,09	0,06	0,04	0,02
5 J Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6 J Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02
8 C X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
9 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
10 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
11 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
12 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
13 A Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14 A Y	0,02	0,03	0,04	0,07	0,05	0,04	0,03	---	0,02
15AY	0,02	0,03	0,05	0,07	0,06	0,04	0,03	0,02	0,02
16AY	0,02	0,03	0,05	0,07	0,06	0,04	0,03	0,02	0,02
17AY	0,02	0,03	0,04	0,06	0,06	0,04	0,03	0,02	0,02
18AY	0,02	0,03	0,04	0,06	---	0,04	0,03	0,02	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 6 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 6ª semana.

TRATA- MENTO	FLUOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 C Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 C Y	0,02	0,03	0,05	0,08	0,08	0,04	0,03	0,02	0,02
4 C Y	0,02	0,03	0,04	0,08	0,07	0,04	0,04	0,02	0,02
5 C Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6 C Y	0,02	0,03	0,04	0,07	0,07	0,04	0,04	0,02	0,02
7 A Z	0,02	0,03	0,08	0,13	0,12	0,06	0,03	0,02	0,02
8 A Z	0,02	0,03	0,07	0,13	0,12	0,06	0,04	0,03	0,02
9 A Z	0,02	0,03	0,07	0,13	0,11	0,06	0,04	0,03	0,02
10 A Z	0,02	0,03	0,07	0,13	0,11	0,05	0,04	0,02	0,02
11 A Z	0,02	0,03	0,07	0,13	0,12	0,06	0,04	0,02	0,02
12 A Z	0,02	0,03	0,08	0,13	0,12	0,06	0,04	0,02	0,02
13 J X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14 J X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
16 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
17 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
18 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 7 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 7ª semana.

TRATA- MENTO	FLÚOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 A Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 A Z	0,02	0,03	0,08	0,13	0,11	0,06	0,03	0,02	0,02
4 A Z	0,02	0,03	0,08	0,11	0,11	0,06	0,03	0,02	0,02
5 A Z	--	---	---	---	---	---	---	---	---
6 A Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
8 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
9 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
10 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
11 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
12 J X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
13 C Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14 C Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15 C Y	0,02	0,03	0,04	0,08	0,08	0,04	0,03	0,02	0,02
16 C Y	0,02	0,03	0,04	0,08	0,07	0,05	0,03	0,02	0,02
17 C Y	0,02	0,03	0,04	0,09	0,08	0,05	0,03	0,03	0,02
18 C Y	0,02	0,03	0,04	0,09	0,08	0,05	0,03	0,02	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 8 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 8ª semana.

TRATA- MENTO	FLÚOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 J Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 J Y	0,02	0,02	0,07	0,12	0,1	0,05	0,03	0,02	0,02
4 J Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5 J Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6 J Y	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,11	0,05	---	0,03	0,02
8 C Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
9 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,13	---	---	0,03	0,02
10 C Z	0,02	0,03	0,09	0,16	0,14	0,06	0,04	0,03	0,02
11 C Z	0,02	0,03	0,1	0,16	0,14	0,05	0,05	0,03	0,02
12 C Z	0,02	0,03	0,1	0,17	0,14	0,05	0,04	0,03	---
13 A X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
15 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
16 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
17 A X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
18 A X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 9 - Dosagem individual de flúor na saliva (ppmF) em função do tempo (h) - 9ª semana.

TRATA- MENTO	FLÚOR NA SALIVA (ppmF)								
	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1h	2h	3h	8h	24h
2 C X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
3 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
4 C X	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
5 C X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
6 C X	---	---	---	---	---	---	---	---	---
7 A Y	0,02	0,03	0,04	0,06	0,06	0,03	0,03	0,02	0,02
8 A Y	0,02	0,03	0,04	0,06	0,06	0,03	0,03	0,02	0,02
9 A Y	0,02	0,03	0,04	0,06	0,06	0,03	0,03	0,02	0,02
10 A Y	0,02	0,03	0,05	0,06	0,06	0,03	0,03	0,02	0,02
11 A Y	0,02	0,03	0,04	0,06	0,06	0,03	0,03	0,02	0,02
12 A Y	0,02	0,04	0,04	0,06	0,06	---	0,03	0,02	0,02
13 J Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
14 J Z	---	---	---	---	---	---	---	---	---
15 J Z	0,02	0,03	0,12	0,22	0,19	0,09	0,07	0,04	0,02
16 J Z	0,02	0,04	0,12	0,22	0,19	0,09	0,06	0,03	0,02
17 J Z	0,02	0,04	0,12	0,22	0,2	0,09	0,06	0,03	0,02
18 J Z	0,02	0,04	0,13	0,22	0,19	0,09	0,06	0,04	0,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 10 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 1ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 J X	0,74	5,72	0,95	5,9
3 J X	0,55	5,73	0,64	6,4
4 J X	0,53	5,83	1,25	6,04
5 J X	---	---	---	---
6 J X	1,22	5,86	0,56	5,72
7 C Y	0,51	5,81	1,13	5,75
8 C Y	0,45	6,46	1,05	6,11
9 C Y	1,13	5,89	1,83	5,53
10 C Y	0,23	7,06	0,88	5,058
11 C Y	1,15	5,64	1,77	5,94
12 C Y	0,72	6,35	1,26	6,29
13 A Z	1,22	6,3	2,11	6,9
14 A Z	0,92	6,55	1,89	6,67
15 A Z	0,86	6,88	2,05	6,86
16 A Z	0,75	6,89	1,71	6,89
17 A Z	0,74	6,87	1,67	6,73
18 A Z	0,46	6,97	1,46	6,49

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 11 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 2ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 A Y	0,95	5,77	1,74	5,83
3 A Y	---	---	---	---
4 A Y	0,55	5,89	1,07	7
5 A Y	0,66	6,34	1,35	6,4
6 A Y	0,9	5,83	1,57	6,45
7 J Z	0,6	6,28	1,49	6,1
8 J Z	0,36	6,24	1,58	6,51
9 J Z	1,2	5,6	2,53	5,93
10 J Z	---	---	---	---
11 J Z	0,67	5,89	2,31	5,57
12 J Z	0,84	6,39	2,32	6,84
13 C X	1,75	6,15	0,95	6,23
14 C X	0,9	6,63	1,16	6,16
15 C X	0,81	6,68	1,07	6,04
16 C X	0,49	5,7	0,6	5,68
17 C X	0,82	7,18	0,93	7,08
18 C X	0,51	6,31	0,74	6,02

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 12 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 3ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 C Z	0,62	5,9	1,65	5,79
3 C Z	0,23	6,43	1,34	6,3
4 C Z	0,91	6,04	1,89	6,79
5 C Z	0,47	6,87	1,26	6,21
6 C Z	0,91	6,58	1,93	6,39
7 A X	0,45	6,35	0,38	6,34
8 A X	0,45	6,52	0,36	6,67
9 A X	0,76	5,89	0,72	6,63
10 A X	0,56	6,03	0,41	5,47
11 A X	0,95	5,74	0,59	6,34
12 A X	1,1	6,99	0,92	6,76
13 J Y	0,55	6,36	1,51	6,57
14 J Y	0,64	6,17	1,43	6,06
15 J Y	0,75	6,38	1,36	6,7
16 J Y	0,7	5,86	1,37	5,87
17 J Y	0,98	7,15	1,67	7,26
18 J Y	0,45	6,35	1,09	6,1

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 13 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 4ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 A X	---	---	---	---
3 A X	0,7	6,7	0,6	7,06
4 A X	0,73	5,7	1,33	6,93
5 A X	1,04	6,26	0,8	7,17
6 A X	1,47	5,96	1,62	6,2
7 J Y	0,69	5,81	1,5	6,92
8 J Y	---	---	---	---
9 J Y	1,34	5,99	2,33	6,72
10 J Y	0,5	5,52	1,13	6,46
11 J Y	0,7	6,1	1,41	6,34
12 J Y	0,89	6,53	1,82	6,63
13 C Z	---	---	---	---
14 C Z	---	---	---	---
15 C Z	0,96	6,66	2,45	7
16 C Z	0,63	6,37	2,28	5,98
17 C Z	0,77	7,23	1,67	7,22
18 C Z	0,3	5,85	1,37	6,18

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 14 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 5ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 J Z	0,78	6,3	2,09	6,01
3 J Z	0,45	6,78	1,61	5,99
4 J Z	0,56	5,4	2,12	5,59
5 J Z	---	---	---	---
6 J Z	---	---	---	---
7 C X	0,41	6,49	0,55	5,47
8 C X	---	---	---	---
9 C X	1,08	6,1	1,27	5,96
10 C X	0,66	5,81	0,77	5,86
11 C X	1,22	6,7	0,86	5,96
12 C X	1,1	6,26	1,12	5,58
13 A Y	---	---	---	---
14 A Y	1,26	6,78	1,92	6,88
15 A Y	1,22	6,77	1,41	6,7
16 A Y	0,83	6,97	1,53	5,89
17 A Y	1,04	7,26	1,49	7,17
18 A Y	0,49	6,16	1,34	6,88

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "—" representam amostras não coletadas.

TABELA 15 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 6ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 C Y	---	---	---	---
3 C Y	0,34	5,66	1	6,78
4 C Y	0,3	5,95	0,97	6,55
5 C Y	---	---	---	---
6 C Y	0,89	6,25	1,67	6,5
7 A Z	0,41	5,99	1,25	5,84
8 A Z	1,11	6,65	1,8	6,59
9 A Z	1,2	5,97	2,27	6,52
10 A Z	1,18	6,36	2,28	6,73
11 A Z	0,95	6,57	1,87	6,33
12 A Z	1,33	6,81	2,3	7,1
13 J X	---	---	---	---
14 J X	---	---	---	---
15 J X	1,25	6,64	0,73	6,4
16 J X	0,4	6,13	0,85	7,17
17 J X	0,98	6,93	0,45	7,33
18 J X	---	---	---	---

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "—" representam amostras não coletadas.

TABELA 16 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 7ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 A Z	---	---	---	---
3 A Z	0,46	6,52	1,41	6,82
4 A Z	0,6	5,76	1,31	5,89
5 A Z	---	---	---	---
6 A Z	---	---	---	---
7 J X	0,42	5,49	0,24	6,18
8 J X	0,94	5,67	0,57	6,4
9 J X	0,49	6,14	0,58	6,13
10 J X	0,47	5,59	0,46	7,05
11 J X	0,89	6,36	0,44	6,98
12 J X	0,71	6,1	1,38	6,31
13 C Y	---	---	---	---
14 C Y	---	---	---	---
15 C Y	0,86	6,21	1,66	6,72
16 C Y	1,2	6,28	2,19	6,55
17 C Y	0,89	6,31	1,49	7
18 C Y	0,31	6,2	0,98	5,76

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 17 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 8ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 J Y	---	---	---	---
3 J Y	0,64	6,46	1,52	7,05
4 J Y	---	---	---	---
5 J Y	---	---	---	---
6 J Y	---	---	---	---
7 C Z	0,39	5,72	1,65	6
8 C Z	---	---	---	---
9 C Z	0,75	6,17	1,76	5,65
10 C Z	0,6	5,67	1,5	5,5
11 C Z	0,64	6,11	1,62	7,03
12 C Z	0,51	6,39	1,53	5,07
13 A X	---	---	---	---
14 A X	0,62	5,78	0,45	5,51
15 A X	0,62	6,87	0,83	6,99
16 A X	0,43	6,1	0,84	6,16
17 A X	---	---	---	---
18 A X	0,38	6,6	0,84	6,98

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentífrico utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

TABELA 18 - Dosagem individual de flúor e pH na urina - 9ª semana.

TRATA- MENTO	mgF URINA ANTERIOR	pH URINA ANTERIOR	mgF URINA POSTERIOR	pH URINA POSTERIOR
2 C X	---	---	---	---
3 C X	0,51	6,11	0,67	6,94
4 C X	---	---	---	---
5 C X	---	---	---	---
6 C X	---	---	---	---
7 A Y	0,46	6,32	0,98	5,9
8 A Y	0,57	6,27	0,82	6,27
9 A Y	0,42	5,83	1,05	6,67
10 A Y	0,56	5,7	0,87	6,01
11 A Y	0,62	6,04	1,14	6,42
12 A Y	0,65	6,03	0,13	7,07
13 J Z	---	---	---	---
14 J Z	---	---	---	---
15 J Z	0,55	6,91	1,82	6,06
16 J Z	0,49	6,9	1,82	5,85
17 J Z	0,36	5,92	1,97	6,21
18 J Z	0,44	6,12	1,88	6,34

Legenda: Os códigos representam respectivamente o número do voluntário, a situação a que foi submetido (J = jejum; C = café da manhã; A = almoço) e o dentifrício utilizado (X = placebo; Y = 550 ppmF; Z = 1100 ppmF). Os códigos "---" representam amostras não coletadas.

ANEXO II

INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO PARA PESQUISA CLÍNICA

VOLUNTÁRIO: Nome completo e R.G.

As informações contidas neste prontuário foram fornecidas pelo Prof. Dr. PEDRO LUIZ ROSALEN (Orientador da tese) e FERNANDO DE SÁ DEL FIOL (Orientado), 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 da interferência da alimentação na absorção de flúor ingerido sob a forma de dentifrício fluoretado."

II - OBJETIVO

O presente estudo visa verificar "In vivo" a biodisponibilidade do fluoreto, ingerido sob a forma de dentifrício fluoretado, em diferentes condições de conteúdo gástrico.

III - JUSTIFICATIVA

Atualmente no Brasil, os dentifrícios fluoretados disponíveis comercialmente correspondem a 100%. Tendo em vista que crianças na faixa etária de 5 a 6 anos ingerem em média 30% do dentifrício durante a escovação, existe preocupação quanto a absorção excessiva do flúor, podendo ocorrer fluorose dental quando associado à água fluoretada.

IV - PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

Os voluntários, divididos em três grupos estarão submetidos a determinadas dietas nos dias do experimento, a saber; jejum, café da manhã e almoço. A seguir os voluntários ingerirão quantidades proporcionais a uma escovação de dentifrício fluoretado e após, coletarão saliva nos tempos (hora): 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 2,0; 3,0; 8,0 e 24,0.

As urinas do dia anterior e posterior ao experimento também serão coletadas, e da mesma forma que a saliva, serão determinadas as quantidades de íon flúor.

No experimento cada voluntário ingerirá três dentifrícios distintos (placebo, 550 e 1100 ppmF) em três situações de conteúdo estomacal acima citadas. Dessa forma o experimento se conduzirá em nove semanas, visto que o intervalo entre cada etapa do experimento deve ser de sete dias.

V - DESCONFORTOS OU RISCOS ESPERADOS

Na dose em que se ingerirá o dentifrício não se espera nenhum desconforto ou risco para os voluntários.

VI - BENEFÍCIOS DO EXPERIMENTO

Com relação à benefícios; o experimento visa esclarecer a absorção de fluoreto em diferentes situações de conteúdo gástrico.

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, (nome completo), certifico que tendo lido as informações acima e suficientemente esclarecido de todos os itens pelo Prof. Dr. PEDRO LUIZ ROSALEN e FERNANDO DE SÁ DEL FIOL, 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 1993.

Nome: (nome por extenso)

Assinatura: _____

ANEXO III

Composição da solução de TISAB II - TOTAL IONIC STRENGHT ADJUSTOR BUFFER.

- Ácido acético glacial (MERCK®)	57,0 ml
- NaCl (MERCK®)	58,0 g
- CDTA - Ácido 1,2-ciclohexanodiaminotetracético (SIGMA®)	4,0 g
- NaOH (MERCK®)	20,0 g
pH ajustado para 5,0 com solução saturada de NaOH	
- Água destilada e deionizada q. s. p.	1.000 ml