

NEIDE YOSHIKO SAKATA

Biomédica

ABSORÇÃO E NEFROTOXICIDADE DO FLUORETO, APÓS
A APLICAÇÃO TÓPICA DE GEL

Orientador: Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do grau de Mestre em Odontologia (Bases Farmacológicas para Terapêutica Medicamentosa).

PIRACICABA - SP

1982

aos meus pais,

que compartilharam com os meus ideais e os alimentaram, incentivando-me a prosseguir a jornada, fossem quais fossem os obstáculos, a vocês, que mesmo distantes mantiveram-se sempre ao meu lado, dedico este trabalho com a mais profunda admiração e respeito.

ao Prof. Dr. MOUSTAFA MOHAMMAD EL-GUINDY,

a minha homenagem e gratidão pela amizade... e pelo estímulo proporcionado no início da minha caminhada ...

ao Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY, a quem devo a orientação segura e constante e estímulo durante todo esse trabalho... que me conduziu na construção dessa realidade, que me socorreu nos tropeços e impecilhos surgidos...e ainda pela amizade, compreensão e paciência, a mais profunda gratidão.

*"Não descobrir e percorrer uma picada,
mas traçar e construir para o uso de
todos uma larga estrada".*

A G R A D E C I M E N T O S

ã Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu Diretor Prof. Dr. LUIZ VALDRIGHI e seu Associado Prof. Dr. SIMONIDES CONSANI;

ao Professor Dr. ANTONIO CARLOS NEDER, Coordenador Geral das Faculdades da Universidade Estadual de Campinas, pelo apoio e incentivo ã pesquisa nesta Faculdade;

ao Professor Dr. ANTONIO CARLOS FERRAZ CORRÊA, Coordenador da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, meus sinceros agradecimentos;

ao Professor Dr. SAMIR TUFIC ARBEX, Coordenador do Curso de Pós-Graduação Mestrado em Odontologia na Área de Bases Farmacológicas para Terapêutica Medicamentosa, pela colaboração e apoio durante o curso, os meus sinceros agradecimentos;

ao Professor Dr. GERALDO CLARET DE MELLO AYRES, Chefe do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, pelo acolhimento para realização deste trabalho;

ao Professor Dr. MANOEL CARLOS MÜLLER DE ARAÚJO, pelo compartilhamento de Bolsa de Estudos, concedida pela CAPES, durante o período de 1981;

aos demais professores, a minha gratidão a todos que, pela dedicação, pela amizade, pela abnegação ou pelo sim-

ples conyívio ao longo destes anos a mim se ligaram pelo vínculo da experiência comum e, particularmente o meu muito obrigado aos professores Dr. ALCIDES GUIMARÃES e ao Dr. PEDRO BERTOLINI;

aos acadêmicos VITOR BUZALAF, NELSON MITSURO ISUNODA, MARIA LÚCIA ZUIN e MARILDA VOLPATO, pela colaboração prestada, participando como voluntários, nossos sinceros agradecimentos;

aos funcionários, assessores anônimos que auxiliaram o meu aprendizado e, particularmente MARISA DE JESUS CARLOS SOARES, pelo auxílio laboratorial e amizade, a minha gratidão;

à equipe da Biblioteca da FOP, pela atenção dispensada e, particularmente Sra. IVANY DO CARMO GUIDOLIN GEROLA, nossos sinceros agradecimentos;

ao Professor Dr. TAKASHI MURAOKA, pesquisador do CENA, pela colaboração prestada, nossos sinceros agradecimentos;

ao Laboratório PREVILAB, pelas dosagens realizadas, nossos agradecimentos;

ao Laboratório de Análise Clínica da UNIMEP, pela colaboração e apoio na realização deste trabalho, a minha gratidão;

ao Biomédico ALLYN MAXWELL TEMPLE, nosso muito obrigado, pelas análises laboratoriais de Urina Tipo I;

ã Srta. MARIA APARECIDA NALIN, pela paciência e colaboração nos trabalhos datilográficos, meus sinceros agradecimentos;

e ã todos aqueles que colaboraram de forma sincera e desinteressada para a realização deste trabalho, o mais profundo agradecimento.

S U M Á R I O

	Pag.
1. INTRODUÇÃO	1
PROPOSIÇÕES	8
2. MATERIAL E MÉTODOS	9
3. RESULTADOS	17
4. DISCUSSÃO	60
5. CONCLUSÕES	72
6. RESUMO	74
7. SUMMARY	77
8. BIBLIOGRAFIA	79
APÊNDICE	85

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

Desde a década de 1940, tem sido realizadas inúmeras pesquisas relacionadas com aplicação tópica de fluoreto nos dentes para prevenção da cárie dentária. E atualmente, a cárie dentária é considerada um dos maiores problemas da Odontologia Preventiva e Sanitária, e considerando as dificuldades às vezes criadas para a fluoretação das águas, uma alternativa preventiva é representada pela aplicação tópica de fluoretos.

Várias formas de aplicação tópica de fluoretos foram preconizadas, como solução de fluoreto de sódio a 1% (BIBBY, 1942), solução de fluoreto de sódio a 2% (KNUTSON e ARMSTRONG, 1943), solução de fluoreto estanhoso 8 a 10% (Técnica de MUHLER), solução de fluorfosfato de sódio acidulado a 1,23% de F^- em pH 3,0 ou 3,6 (BRUDEVOLD, 1963). E foi considerado como a forma mais viável para uso clínico o fluorfosfato de sódio acidulado a 1,23% de F^- em pH 3,0 ou 3,6 (BRUDEVOLD, 1963; WELLOCK e BRUDEVOLD, 1963; PAMEIJER, 1963;

OHMORI, 1964; BRUDEVOLD e DePAOLA, 1966), devido a sua eficácia na redução da cárie dental.

Sendo que o fluorfosfato de sódio acidulado em forma de gel, está sendo empregado frequentemente na prevenção da cárie dentária, individual e em saúde pública, quer pelas facilidades do seu uso que pode ser praticado no lar, com uso de moldeiras descartáveis para sua aplicação, ou com auxílio de profissional em consultório odontológico, e também pela facilidade de aquisição, pois estes produtos se encontram comercializados com diferentes sabores, e com a concentração variando de 0,5 a 1,23% F⁻.

E o índice de redução de cárie obtido pela aplicação tópica de fluoreto na forma de gel tem sido aproximadamente em 30%.

Na Odontologia Preventiva, tem sido recomendado, a aplicação tópica de fluoreto na forma de gel de 2 a 4 vezes ao ano (EKSTRAND e cols., 1981). E em casos com alta incidência de cárie, uma aplicação de 2 vezes ao dia, durante cerca de 1 ou 2 semanas em crianças (LÖESCH and PINK, 1980) e em adultos (JOHANSEN and OLSEN, 1979).

Segundo MEYERS (1978), após aplicação tópica, grande quantidade do material fica retido na cavidade oral e posteriormente são ingeridos. Considerando ainda, que grande quantidade de gel se extravasa da moldeira durante a aplicação ao simular uma mastigação e estes são deglutidos juntamente com excesso de saliva secretados pelas glândulas salivares, os quais são estimulados pelo gel, devido ao seu pH ácido, desta forma acarretando a ingestão elevada de gel e conseqüentemente elevando o nível de fluoreto plasmático.

De acordo com EKSTRAND e KOCK (1980), ao expor o

paciente a 60 mg de F⁻ em forma de gel acidulado, obteve após 30 minutos da aplicação um nível plasmático de 980,40 ng/ml de fluoreto, e 2 horas após um nível de 874 ng/ml de fluoreto e sendo que, nas próximas horas houve um decréscimo rápido, mas ainda 14 horas após a aplicação o nível plasmático não havia retornado a uma concentração semelhante ao tempo zero.

EKSTRAND e cols. (1980), estudaram a concentração plasmática e a excreção urinária em crianças de 4 a 14 anos, após a aplicação tópica de fluoreto em forma de verniz, sendo que as crianças mais jovens receberam uma dose de 2,3 a 3 mg de F⁻ e as crianças mais adultas, de 5,0 a 5,2 mg F⁻, e o nível plasmático obtido após 2 horas da aplicação foi entre 60 a 120 ng/ml. A excreção urinária durante 12 horas após a aplicação foram 550 µg para as crianças jovens e 1.100 µg para crianças mais adultas.

EKSTRAND e cols. (1981), estudaram os diferentes tipos de géis para aplicação tópica de fluoreto, em crianças e adultos. Em crianças foram administradas $31,2 \pm 6,4$ mg de F⁻ e sua concentração plasmática atingida a 1 hora após a aplicação foi entre 300 a 1443 ng de F⁻/ml e permanecendo elevado até 2 horas após a aplicação, e a quantidade não excretada pela urina foi de $26,4 \pm 4,2$ mg de F⁻. E os adultos receberam 61,5 mg de F⁻, resultando um nível plasmático entre 300 a 950 ng de F/ml. E concluíram que a aplicação tópica de fluoreto em forma de gel a 1,23% pode resultar um nível tão elevado, que limita o seu uso excessivo no lar, principalmente em crianças.

LeCOMPTE e WHITFORD (1981), determinaram o nível de fluoreto atingido na saliva e na urina, após a molda-

gem de alginato e após a aplicação tópica de F^- em forma de gel. Na saliva, após 15 minutos do tratamento determinaram uma concentração de 3,116 mg e 33,782 mg de F^- , após a impressão de alginato e aplicação tópica de gel respectivamente. Na urina, durante 2 a 3 horas após o tratamento, o teor de fluoreto encontrado foi de 1,5029 mg e 9,2226 mg de F^- após a moldagem de alginato e aplicação tópica de fluoreto respectivamente.

HOCK e cols. (1981), estudaram em cães, a aplicação tópica de F^- com solução de NaF a 1,23% contendo ^{18}F , e determinaram uma concentração máxima de 0,02 - 0,05% da dose aplicada, após 4 minutos da aplicação. E a 6 minutos após a aplicação, cerca de 0,02 a 0,06% foi excretado pela urina. E concluíram que cerca de 8,8% de F^- absorvido foi através da gengiva.

Pelos dados expostos pelos pesquisadores, observa-se que após aplicação tópica de fluoreto, pode haver uma grande absorção de F^- , atingindo um nível elevado no plasma, correndo o risco de um possível efeito colateral, portanto é de grande importância, avaliar os efeitos colaterais.

No presente trabalho, procuramos estudar a absorção de fluoreto através da aplicação tópica de fluoreto na forma de gel, determinando o seu nível plasmático e sua excreção pela urina, e também tentamos correlacionar o nível plasmático com um dos possíveis efeitos colaterais, a nefrotoxicidade do fluoreto (MAZZE, COUSINS e KOSEK, 1972).

A nefrotoxicidade do fluoreto, foi determinada através dos estudos realizados com anestésicos como metoxiflurano e enflurano que contém em sua molécula, o flúor, e ao

ser metabolizado pelo organismo produz o fluoreto iônico, e o seu nível plasmático acima de 50 $\mu\text{M}/\text{l}$ (950 ng/ml) leva a uma toxicidade subclínica, e acima de 90 $\mu\text{M}/\text{l}$ (1710 ng/ml) a uma toxicidade clínica, com alterações morfológicas dos túbulos renais, com alterações das funções renais (MAZZE e cols., 1971; MAZZE e cols., 1972; FRASCINO e cols., 1972; COUSINS e MAZZE, 1973; COUSINS e cols., 1974; STOELTING e PETERSON, 1975; MAZZE, 1976; MAZZE e cols., 1977; JARNBERG e cols., 1979; JARNBERG e cols., 1981).

Em odontologia, com uso crescente de drogas com alta concentração de fluoreto para prevenção da cárie dentária, há um grande risco de toxicidade. Na literatura se encontra caso de toxicidade pelo fluoreto que levou a morte de uma criança de 3 anos, que deglutiu acidentalmente fluorfosfato acidulado (HOROWITZ, 1982).

De acordo com WHITFORD (1981) a segurança do uso de fluoreto ou produtos contendo fluoreto pode ser estimada em termos de sua concentração, da quantidade de uso destes produtos e a utilização pelo organismo, pois conforme a dose ingerida pode se associar a uma toxicidade aguda (náuseas, vômitos e dores abdominais) ou crônica (fluorose dental até uma severa fluorose). Propõe-se que a dose letal aguda de fluoreto para humanos não é muito conhecida e precisa, mas é aproximadamente em torno 30 mg/kg de peso corporal. Produtos com alta concentração de fluoreto, como fluorfosfato acidulado em forma de gel com 1,23% de fluoreto, correspondendo a 12.300 ppm ou 12,3 mg F^-/g de gel, com concentração suficiente de F^- para causar riscos de toxicidade, assim propõe que seu uso deve ser realizado com muita precaução.

Seguido à aplicação tópica de fluoreto tem sido relatado efeitos colaterais como náuseas, vômitos e dores abdominais (BEAL e ROCK, 1976; HOROWITIZ, 1978), resultande da ingestão de alta dose de fluoreto que induz a formação de HF e NaFH no estômago.

O nível máximo de fluoreto plasmático após a aplicação tópica de fluoreto em gel a 1,23% de F⁻, apresenta grande variação, mas houve caso de adulto que alcançou uma concentração aproximada de 1.000 ng/ml (53 µM) (EKSTRAND e KOCK, 1980; BEAL e ROCK, 1976), e em crianças um nível de 1443 ng/ml (76 µM) (EKSTRAND e col., 1981).

Conforme o relato dos autores, a taxa de fluoreto plasmático após aplicação tópica de fluoreto em gel a 1,23%, poderá atingir acima de 950 ng/ml (50 µM/l), nível considerado nefrotóxico (COUSINS e MAZZE, 1973), em crianças e adultos. Assim neste presente estudo objetivamo-nos em correlacionar o nível de F⁻ plasmático atingido e excretado pela urina após a aplicação tópica de gel com a possível nefrotoxicidade.

PROPOSIÇÕES

Sendo a aplicação tópica de fluoreto em forma de fluorfosfato acidulado em gel, um meio preventivo contra cárie dentária e devido a alta concentração nestes produtos, no presente trabalho objetivamos a:

1. Determinar os níveis de fluoreto plasmático e a excreção urinária, após aplicação tópica de fluoreto em forma de gel;
2. Correlacionar os níveis plasmáticos de fluoreto com a nefrotoxicidade do fluoreto.

2 - MATERIAL E MÉTODOS

2 - MATERIAL E MÉTODOS

Para o estudo participaram 4 voluntários adultos, sadios, dois do sexo masculino e dois do sexo feminino, sendo que 3 tomavam água fluoretada com concentração aproximada de 1,0 ppm de F⁻.

QUADRO 1:- Dados pessoais dos voluntários utilizados nos experimentos I e II.

Voluntários	Sexo	Idade	Peso (Kg)	Altura (m)	Bebiam água fluoretada
1	M	24	70	1,68	sim
2	M	25	63	1,68	sim
3	F	24	53	1,55	sim
4	F	24	38	1,50	não

ADMINISTRAÇÃO DA DROGA

A droga utilizada para aplicação tópica de fluoreto no experimento foi sob a forma de gel (Gel-II - Oral-B, sabor laranja, Instituto Fleming do Brasil S.A.). Analisamos o gel e determinamos o teor de 1,3 g% de fluoreto (ORION RESEARCH, model 701 - Eletrodo 94-09 - 151) na forma de fosfato ácido de fluor e o pH 3,46 (ORION RESEARCH - model 701 - Eletrodo Ag/AgCl internal cat nº 910100 - ORION).

A aplicação tópica de fluoreto na forma de gel foi seguida segundo as normas usuais de rotina:

- a) Higienização oral através escovação supervisionada;
- b) Colocando o gel em moldeiras descartáveis, preenchendo 1/3 da capacidade das mesmas;
- c) Secando completamente os dentes e colocando as moldeiras nas arcadas superior e inferior;
- d) Fazendo com que o voluntário morda suave, porém firmemente as moldeiras durante 4 minutos, simulando, ligeiramente o movimento de mastigação;
- e) Retirando as moldeiras e fazendo com que o voluntário cuspiisse o excesso de gel.

Para os experimentos foram utilizadas moldeiras descartáveis grande, sendo que 1/3 de sua capacidade corresponde na moldeira superior a 4,7 g de gel e na moldeira inferior a 3,3 g de gel, num total de 8,0 g de gel, que em teor de fluoreto, corresponde a 104 mg.

EXPERIMENTOS

I - APLICAÇÃO TÓPICA DE GEL PRECONIZADA

Em 3 voluntários, os experimentos seguiram as 5 normas usuais de rotina, descritas acima. Os experimentos foram realizados com os voluntários em jejum. Para as dosagens de fluoreto e para análises de provas de função renal foram colhidas amostras de sangue pela punção da veia radial, e urina. Sendo que as amostras de sangue foram colhidas nos tempos zero (antes da aplicação de gel), meia, uma, duas, quatro ou cinco, oito e vinte e quatro horas (após a aplicação de gel). Nas amostras de todos os tempos foram obtidos soro e plasma. O soro para provas de função renal foi obtido, após a retração de coágulo, centrifugando (Centrifuga Excelsior - Baby) a 2.500 rpm durante 10 minutos, e o plasma para determinação da concentração de fluoreto foi obtido utilizando 0,2 ml de EDTA a 10% para 5 ml de sangue total, e após a sedimentação dos elementos figurados foi centrifugado à 2.500 rpm durante 10 minutos. E as amostras de urina para determinação da concentração de fluoreto e para urinálise foi colhido todo o volume urinário de 24 horas durante o dia anterior ao experimento e durante o dia do experimento; e após 48, 96 e 72 horas ao experimento foi colhida a primeira urina da manhã.

II - APLICAÇÃO TÓPICA DE GEL COM DEGLUTIÇÃO TOTAL

No quarto voluntário, o experimento seguiu as 4 primeiras normas usuais de rotina descrita acima, assim após

os quatro minutos de aplicação foram retiradas as moldeiras e todo o gel em excesso foi deglutido. Enquanto que as moldeiras retiradas foram colocadas em um becker com água destilada e lavadas em um volume de 100 ml (balão volumétrico) o qual foi determinado a concentração de fluoreto de 3,11mg no volume total, portanto apenas 3,11 mg de fluoreto de 104 mg não foi deglutido, assim 100,89 mg de fluoreto foram deglutidos.

Da mesma forma aos experimentos anteriores foram colhidas amostras de sangue pela punção da veia radial e urina. Onde as amostras de sangue foram colhidas nos tempos zero (antes da aplicação de gel), meia, uma, duas, três, oito, vinte e quatro, quarenta e oito, setenta e duas e noventa e seis horas após a aplicação de gel. Da mesma maneira que aos experimentos anteriores foram obtidos soro e plasma das amostras de todos os tempos para realizar as mesmas análises. As amostras de urina foram coletadas, todo o volume de 24 horas do dia anterior ao experimento, dia do experimento e após 24, 48, 72 e 96 horas ao experimento.

O controle destes experimentos é o tempo zero para os estudos realizados nas dosagens do soro e plasma, e para os estudos das dosagens na urina é a amostra colhida no dia anterior ao experimento, dos próprios voluntários que foram realizados os experimentos.

ANÁLISES DAS AMOSTRAS

a) Determinação de fluoreto

a.1) Plasma

Para determinação de fluoreto no plasma foram utili-

zados dois métodos distintos, o método da adição conhecida segundo ORION NEWSLETTERS (1970); MOODY e THOMAS (1971) para as amostras do tempo zero dos Experimentos I e II e do tempo noventa e seis horas do Experimento II. E o método de EKSTRAND, modificado por ROLDI (1981) dos tempos meia, uma, duas, quatro ou cinco e oito horas do Experimento I e dos tempos meia, uma, duas, três, oito, vinte e quatro, quarenta e oito e setenta e duas horas do Experimento II.

a.2) Urina

A determinação da concentração de fluoreto na urina foi pelo método segundo SINGER e cols. (1969). Sendo que na amostra de urina de 24 horas do dia do experimento, do Experimento II, o teor de fluoreto excretado ultrapassou o limite de sensibilidade do método, assim foi diluído 1:2 com solução fisiológica (NaCl 0,9%).

b) Provas de função renal

b.1) Determinação de creatinina

As dosagens de creatinina no soro e na urina foram realizadas por Kit da Merck (Merckotest - 3385: Creatinine - Reação de Jaffé sem desproteinização: método cinético), dosagem colorimétrica.

b.2) Determinação de uréia

As dosagens de uréia no soro e na urina foram realizadas por Kit da Merck, dosagem colorimétrica, pelo método enzimático.

b.3) Determinação de sódio

A determinação de sódio no soro e na urina foi pelo método, segundo o manual de Química Clínica, de espectrofotometria de emissão (ANNINO, J.S. e GIESE, R.W.: Química clínica: Princípios e Métodos, Editora Manole Ltda, SP., 4 ed, 1978).

b.4) Determinação de potássio

As dosagens de potássio no soro e na urina foi pelo método, segundo o manual de Química Clínica, de espectrofotometria de emissão (ANNINO, J.S. e GIESE, R.W.: Química clínica: Princípios e Métodos, Editora Manole Ltda, SP., 4 ed., 1978).

c) Provas de depuração renal

Foram realizadas as provas de depuração de creatinina e uréia no Experimento II. Sendo que as provas foram executadas nas amostras de urina de 24 horas, onde no início do período da colheita, a bexiga foi completamente esvaziada, essa amostra foi rejeitada e tomou-se nota da hora, sendo que a última amostra colhida foi exatamente quando completou 24 horas ou 1440 minutos.

Depois determinou-se a concentração de creatinina e uréia, pelo método acima mencionado de cada amostra, e os resultados foram usados para o cálculo da depuração na seguinte fórmula:

$$C = \frac{U \times V}{P}$$

onde:

C = depuração da substância a ser analisada em ml por minuto

U = concentração da substância na urina de 24 horas em mg por 100 ml

P = concentração da substância no soro em mg por
100 ml

V = é o débito de urina em ml por minuto, isto é:

$$V = \frac{\text{volume de urina de 24 horas}}{1440 \text{ min.}}$$

d) Exame de urina tipo I

O estudo físico-químico e do sedimento urinário foram realizados segundo o Manual de exames de urina (VALLADA, E.P., Livraria Atheneu, SP., 4 ed., 1981).

3 - RESULTADOS

3 - RESULTADOS

A capacidade de preenchimento pelo gel das moldeiras descartáveis grande, média e pequena foram medidas e se encontram na tabela 1.

TABELA 1 - Capacidade total e 1/3 de sua capacidade de preenchimento pelo gel (g) dos vários tamanhos das moldeiras e a quantidade total correspondente de gel administrado pelos respectivos tamanhos.

Moldeiras	Capacidade total (g)		1/3 da Capacidade (g)		Qtdd.Total de gel ad- ministrado	Qtdd.Total de fluore- to adminis- trado
	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.		
Grande	13,814	9,805	4,70	3,30	8,00	104 mg F ⁻
Média	10,440	5,116	3,33	1,70	5,03	65,39mg F ⁻
Pequena	3,976	3,281	1,32	1,09	2,41	31,53mg F ⁻

Conforme já descrito, para os experimentos foram utilizadas as moldeiras descartáveis grande, correspondendo a 8,0 g de quantidade total de gel administrado que corresponde a 104 mg de fluoreto. Sendo que essa quantidade foi utilizada em todos os experimentos, foram calculadas as proporções das quantidades de gel e F⁻ administrados em relação aos diferentes pesos dos voluntários, onde estão apresentados na tabela 2.

TABELA 2 - Proporção da quantidade de gel e F⁻ administrado em relação aos diferentes pesos dos voluntários.

Voluntários	Peso (kg)	Qtdd.de gel/kg de peso corporal (g)	Qtdd.de F ⁻ /kg de peso corporal (mg)
1	70	0,1143	1,4857
2	63	0,1270	1,6508
3	53	0,1509	1,9623
4	38	0,2105	2,7368

EXPERIMENTO I

a) Teor de fluoreto

a.1) Plasma

A concentração de fluoreto no plasma dos tempos zero, meia, uma, duas, quatro ou cinco, oito e vinte e quatro horas foram determinadas e se encontram na tabela 1, do apên

dice, e graficamente representados na figura 1 e 2.

O pico máximo de absorção de fluoreto a nível plasmático foi a 30 minutos após a aplicação tópica de gel, encontrado no voluntário 1, na concentração de 396,0 ng/ml e a 8 horas após a aplicação tópica de gel foi de 56,1 ng/ml, sendo que nos voluntários 2 e 3 o pico máximo atingido foi a uma hora após a aplicação tópica de gel na concentração de 335,5 e 313,5 ng/ml, respectivamente, e após 8 horas da aplicação tópica de gel a concentração foi de 68,2 e 88,0 ng/ml, respectivamente nos voluntários 2 e 3, como se observa na figura 1.

Conforme as médias, o pico máximo de absorção de fluoreto a nível plasmático foi a 30 minutos após a aplicação tópica de gel, numa concentração de 330,0 ng/ml, sendo que antes da aplicação de gel a concentração foi em torno de 28,9 ng/ml e a 8 horas a aplicação tópica de gel foi em cerca de 70,8 ng/ml, como pode se observar na figura 2.

a.2) Urina

A concentração de fluoreto na urina, foi determinada nas amostras de urina de 24 horas, correspondente aos dias anterior ao experimento e ao dia do experimento, apresentados na tabela 3.

TABELA 3 - Concentração de fluoreto na urina em miligramas por dia (mg/dia) dos dias anterior ao experimento e do dia do experimento, obtidos em três indivíduos.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo	(mg/dia)	(mg/dia)	(mg/dia)	(mg/dia)	
Dia anterior ao experimento	0,6006	0,4455	0,1716	0,4059	$\pm 0,22$
Dia do experimento	7,2960	4,2775	4,0560	5,2098	$\pm 1,81$

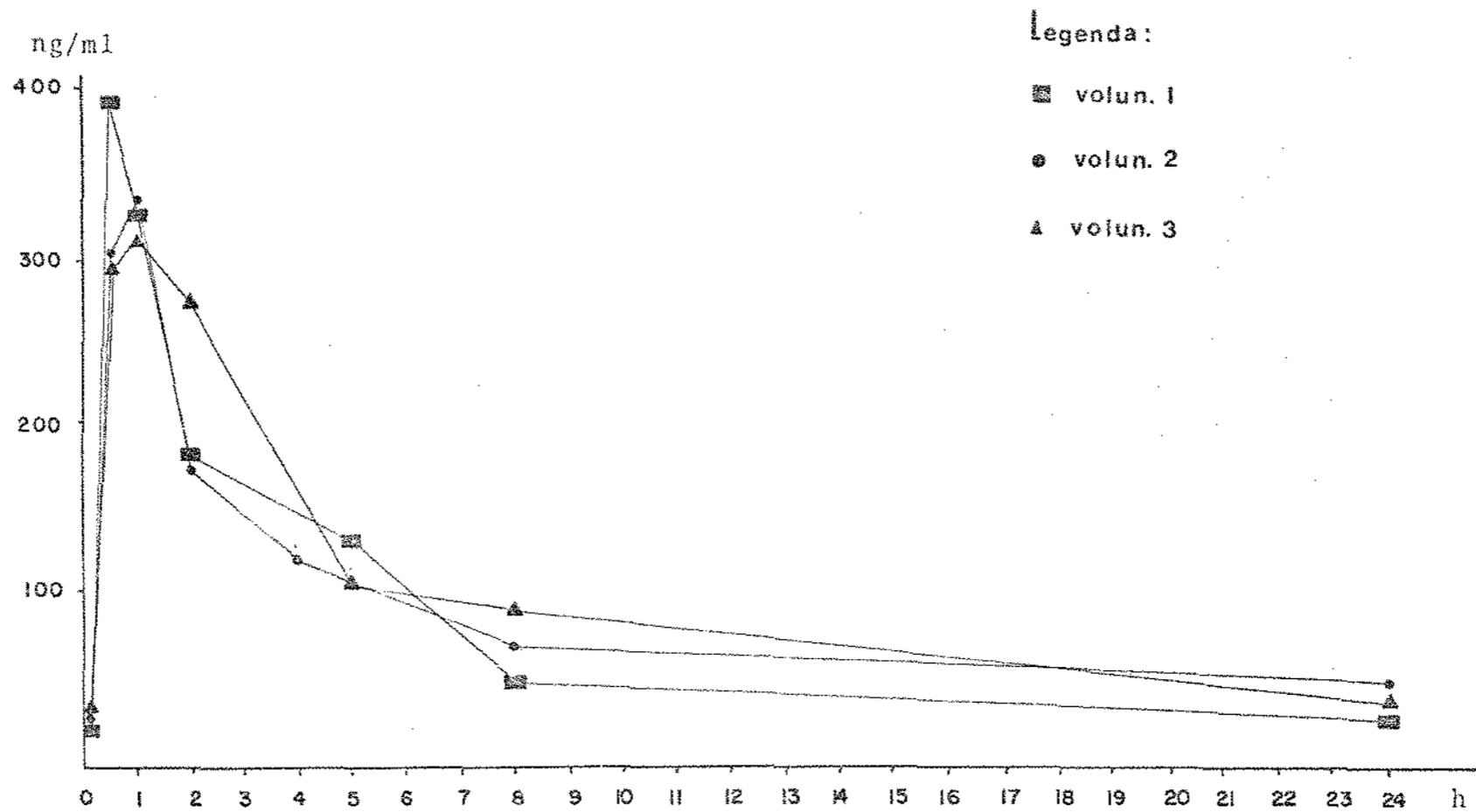


FIGURA 1 - Representação gráfica das concentrações de fluoreto no plasma em nanogramas por mililitro (ng/ml), dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 4, 5, 8 e 24 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

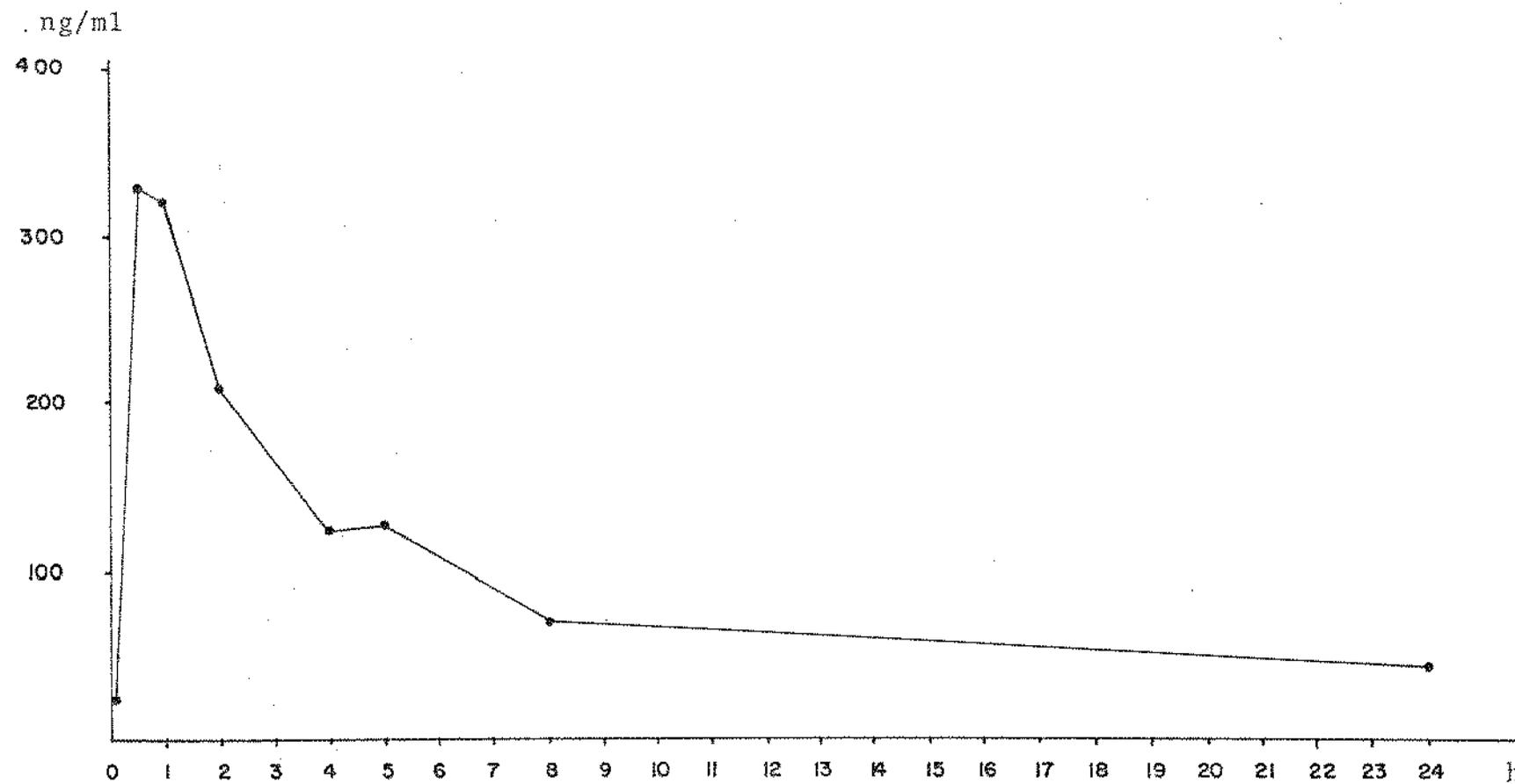


FIGURA 2 - Representação gráfica das médias das concentrações de fluoreto no plasma em nanogramas por mililitro (ng/ml), dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 5, 8 e 24 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

b) Teor de creatinina

b.1) Soro

A concentração de creatinina no soro nos tempos zero e vinte e quatro horas, estão representados na tabela 4.

TABELA 4 - Concentração de creatinina no soro, em miligramas por 100 ml (mg%) nos tempos zero e vinte e quatro horas, obtidos em três indivíduos.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo (h)	(mg%)	(mg%)	(mg%)	(mg%)	
0	0,700	0,875	0,490	0,688	$\pm 0,19$
24	0,925	0,750	0,375	0,683	$\pm 0,28$

b.2) Urina

A concentração de creatinina na urina, foram determinadas nas amostras de urina de 24 horas do dia anterior ao experimento (A.E.) e do dia do experimento (D.E.) e nas amostras da 1^a urina da manhã dos tempos quarenta e oito, setenta e duas e noventa e seis horas após a aplicação tópica de gel. Sendo que os valores obtidos se encontram na tabela 5 e 2 do apêndice, e graficamente representados nas figuras 3 e 4.

A concentração de creatinina na urina, graficamente representado na figura 3, dos voluntários 1, 2 e 3 foram, respectivamente, no dia A.E. de 190,36, 136,91 e 315,42 mg%, no D.E. de 213,99, 159,81 e 233,64 mg%; após 48 horas da aplica

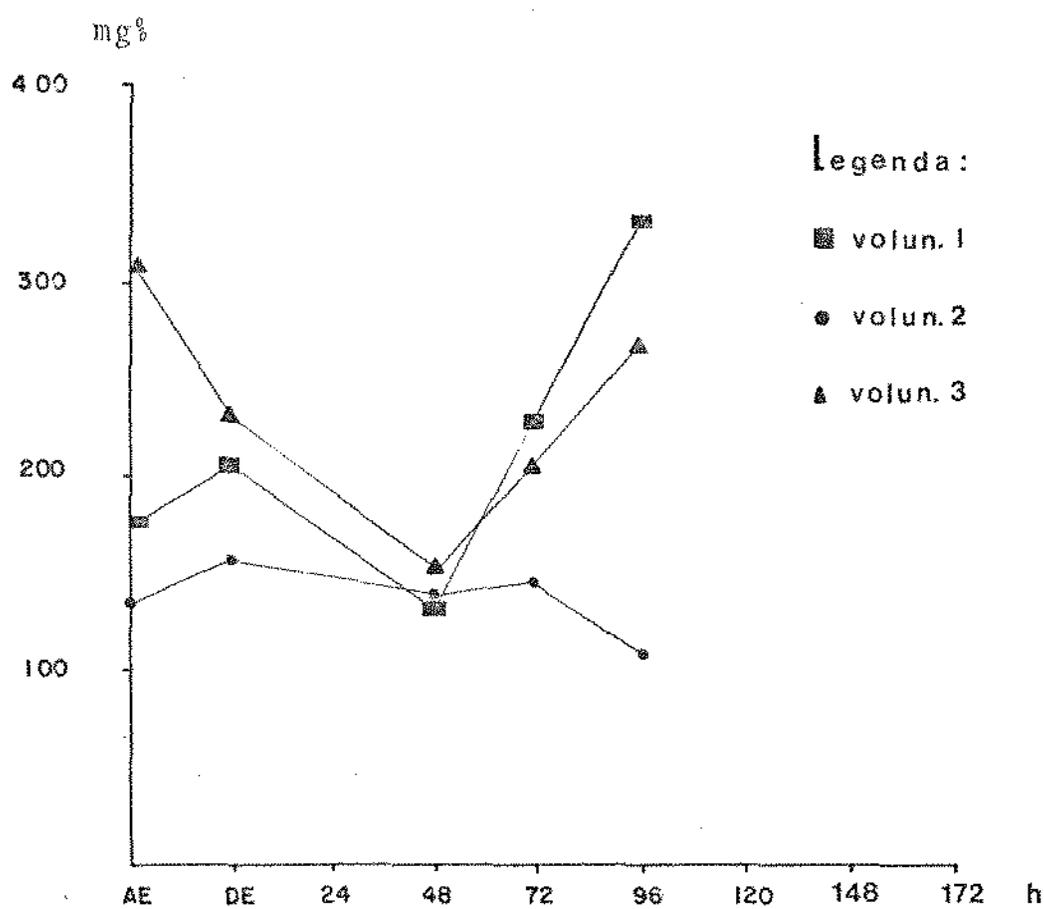


FIGURA 3 - Representação gráfica das concentrações de creatinina na urina em miligramas por 100 ml (mg%), dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

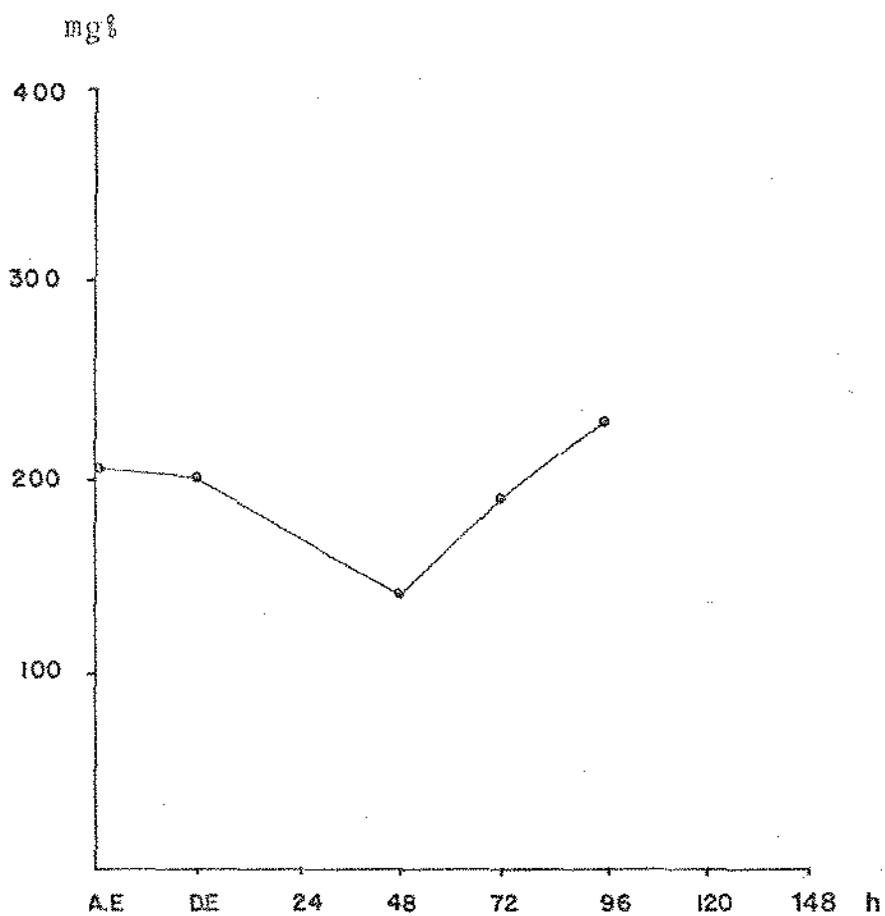


FIGURA 4 - Representação gráfica das médias das concentrações de creatinina na urina em miligramas por 100 ml (mg%) dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

ção tópica de gel de 133,68, 137,85 e 155,14 mg% e a 96 horas após a aplicação tópica de gel de 335,75, 103,27 e 270,09 mg%.

Segundo as médias, a concentração de creatinina na urina, no dia A.E. foi de 214,23 ($\pm 91,62$)mg%, após 48 horas da aplicação de gel de 142,22 ($\pm 11,38$) mg% e a 96 horas da aplicação de gel de 236,37 (± 120) mg%, como se observa na figura 4.

TABELA 5 - Concentração de creatinina na urina em miligramas por dia (mg/dia) das amostras de urina de 24 horas dos dias A.E. e D.E.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo	(mg/dia)	(mg/dia)	(mg/dia)	(mg/dia)	
A.E. mg/dia	2722,15	1355,41	1640,18	1905,91	$\pm 721,08$
D.E. mg/dia	2439,48	1158,62	1214,93	1604,34	$\pm 723,80$

c) Teor de uréia

c.1) Soro

A concentração de uréia no soro foi determinada nos tempos zero e 24 horas após a aplicação de gel, apresentados na tabela 6.

TABELA 6 - Concentração de uréia no soro em miligramas por 100 ml (mg%) dos tempos zero e 24 horas após a aplicação de gel.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo (h)	(mg%)	(mg%)	(mg%)	(mg%)	
0	29,50	40,00	41,39	36,90	$\pm 6,61$
24	29,77	43,26	37,21	36,75	$\pm 6,77$

c.2) Urina

A concentração de uréia na urina foi determinada nas amostras de urina de 24 horas do dia A.E. e D.E. e nas amostras da 1^a urina da manhã dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação de gel, apresentados na tabela 7 e 3 (do apêndice), e representados graficamente nas figuras 5 e 6.

O teor de uréia na urina, representado na figura 5, dos voluntários 1, 2 e 3 foram respectivamente, no dia A.E. de 2,10, 2,05 e 0,75 g%, no D.E. de 1,90, 2,10 e 2,25 g%, após 48 horas da aplicação tópica de gel de 1,05, 1,52 e 1,75 g% e a 96 horas após a aplicação de gel de 3,80, 1,50 e 2,85 g%.

Conforme as médias, a concentração de uréia na urina, no dia A.E. foi de 1,63 g%, no D.E. de 2,08, 48 horas após a aplicação tópica de gel 1,44 g%, 72 horas após a aplicação tópica de gel de 2,60 g% e a 96 horas após a aplicação tópica de gel de 2,72 g%, representado graficamente na figura 6.

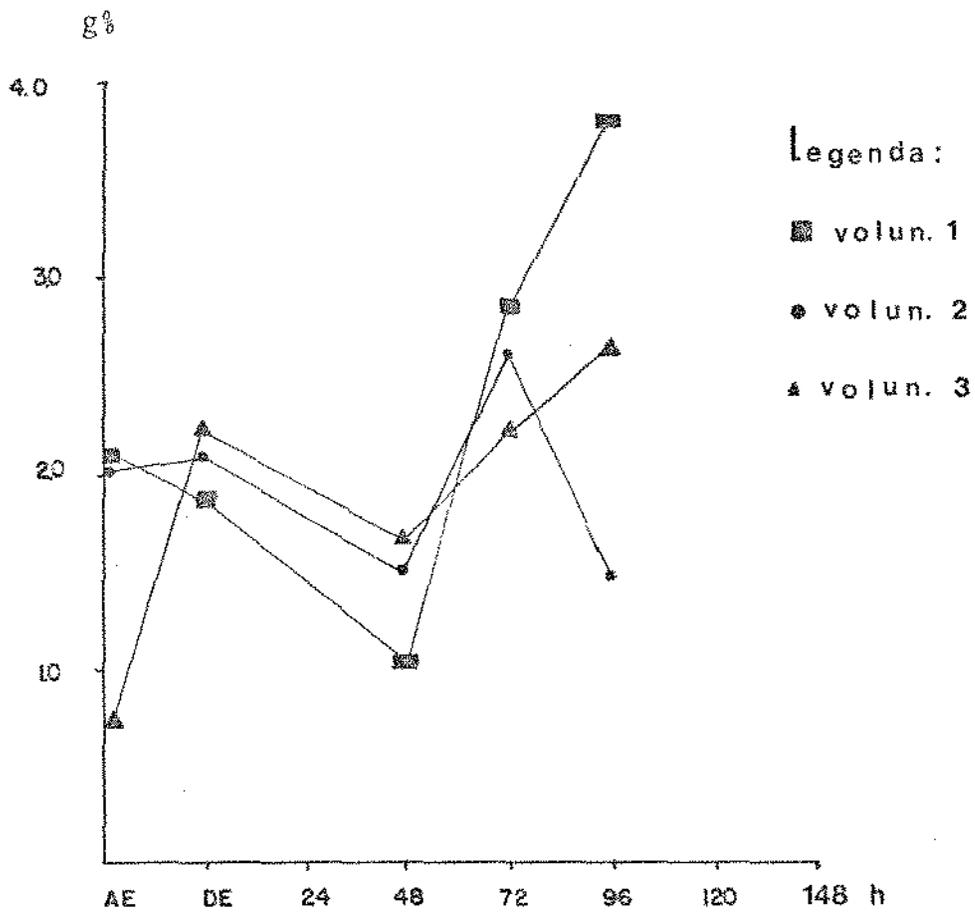


FIGURA 5 - Representação gráfica das concentrações da uréia na urina em gramas por 100 ml (g%) - dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

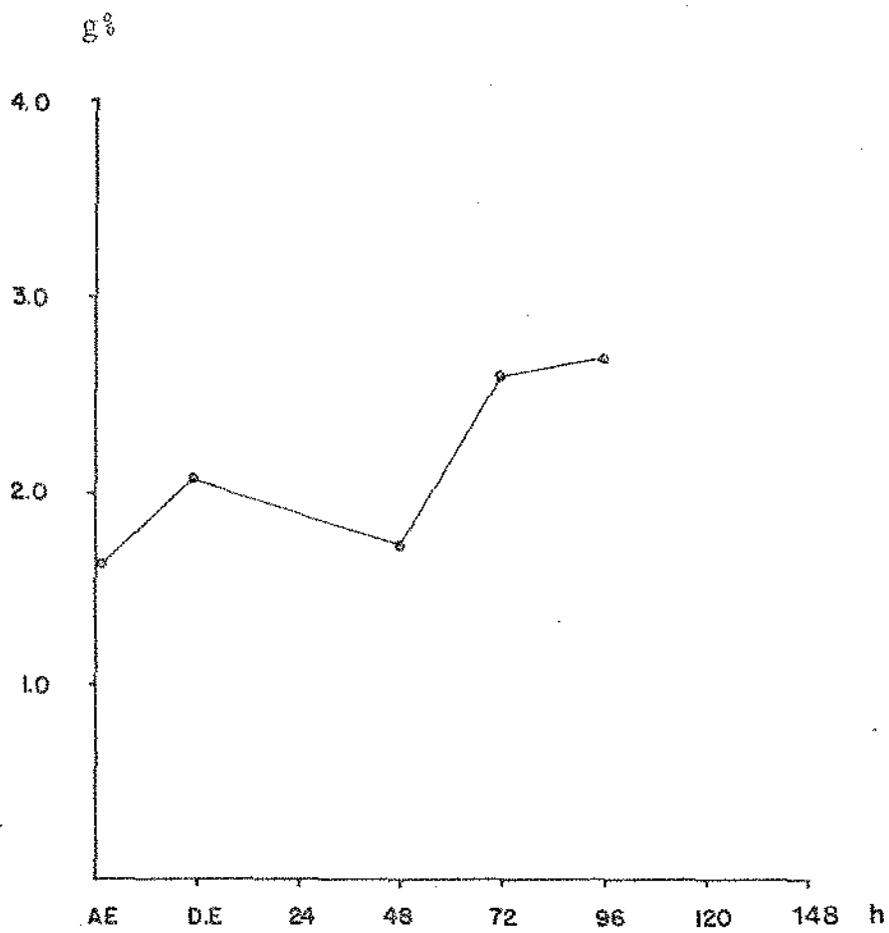


FIGURA 6 - Representação gráfica das médias das concentrações de uréia na urina em gramas por 100 ml - (g%) dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

TABELA 7 - Concentração de uréia na urina em gramas por dia (g/dia) das amostras de urina de 24 horas dos dias A.E. e D.E.

Voluntários					
	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo					
A.E. g/dia	30,03	20,29	3,90	18,07	$\pm 13,20$
D.E. g/dia	21,66	15,22	11,70	16,19	$\pm 5,05$

d) Teor de sódio

d.1) Soro

A concentração de sódio no soro foi determinada nos tempos zero, meia, uma, duas, quatro, cinco, oito e vinte e quatro horas após a aplicação tópica de gel, e estão apresentados na tabela 4 do apêndice e representados graficamente nas figuras 7 e 8.

O teor de sódio no soro, representado na figura 7, dos voluntários 1, 2 e 3 foram, respectivamente, no tempo zero, na concentração de 166,96, 156,52 e 148,69 mEq/l, após 30 minutos da aplicação tópica de gel de 175,65, 189,56 e 161,74 mEq/l e após uma hora, de 189,56, 173,04 e 159,13 mEq/l, após 8 horas na concentração de 181,74, 153,91 e 169,56 mEq/l e após 24 horas na concentração de 181,74, 153,91 e 151,50 mEq/l. Sendo que, após 2 horas da aplicação tópica de gel, determinado nos voluntários 2 e 3 foram 203,48

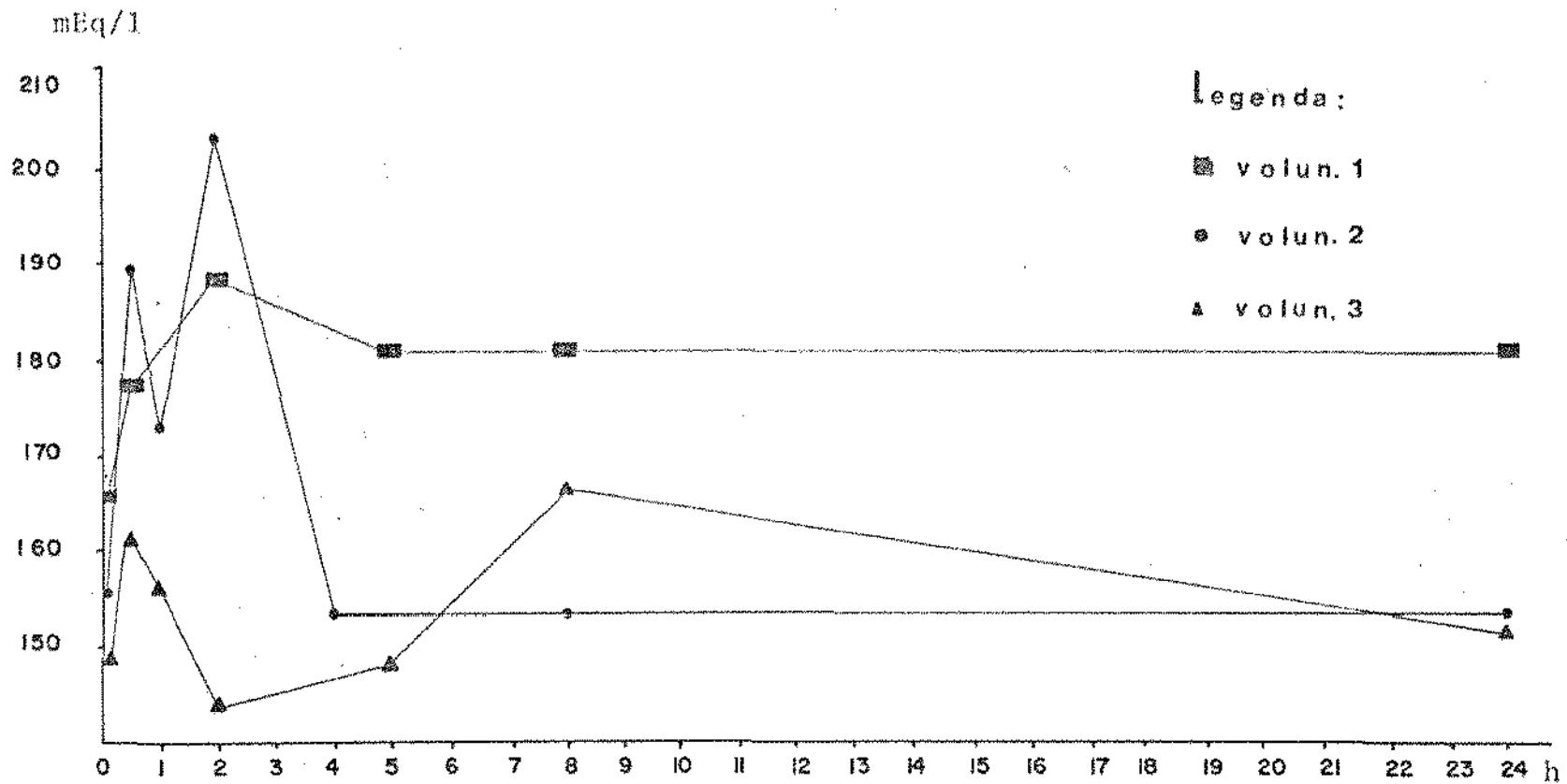


FIGURA 7 - Representação gráfica das concentrações de sódio no soro em miliequivalentes por litro (mEq/l) dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 4, 5, 8 e 24 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

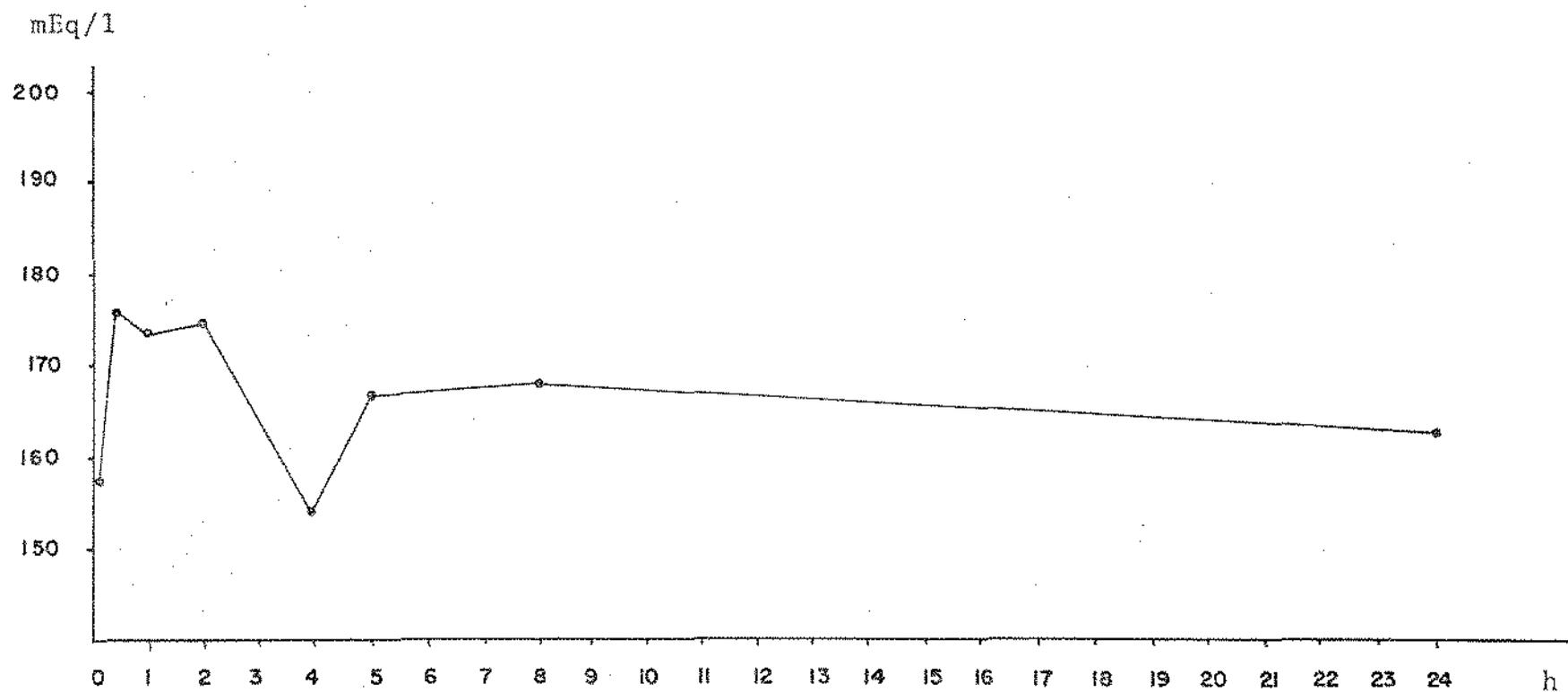


FIGURA 8 - Representação gráfica das médias das concentrações de sódio no soro nos tempos zero e 1/2, 1, 2, 5, 8 e 24 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I, expressos em miliequivalentes por litros (mEq/l).

e 146,08 mEq/l, respectivamente, e após 4 horas da aplicação, determinado no voluntário 2 foi de 153,91 mEq/l e após 5 horas da aplicação, determinados nos voluntários 1 e 3 foram na concentração de 181,74 e 148,69 mEq/l, respectivamente.

Segundo as médias, a concentração de sódio no soro, nos tempos zero, meia, uma, duas, cinco, oito e vinte e quatro horas, foram 157,39 ($\pm 9,17$), 175,65 ($\pm 13,91$), 173,91 ($\pm 15,23$), 174,78 ($\pm 40,59$), 165,21 ($\pm 23,37$), 168,40 ($\pm 13,95$) e 162,32 ($\pm 16,87$) mEq/l, respectivamente, como se observa na figura 8.

d.2) Urina

A concentração de sódio na urina foram determinadas nas amostras de urina de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e nas amostras da 1.^a urina da manhã nos tempos 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel, estão apresentados nas tabelas 8 e 5 (do apêndice) e graficamente representados nas figuras 9 e 10.

A concentração de sódio na urina, conforme se encontra na figura 9, dos voluntários 1, 2 e 3 foram, respectivamente, no dia A.E. na concentração de 164,35, 158,26 e 211,30 mEq/l, no D.E. na concentração de 134,78, 231,30 e 217,39 mEq/l, após 48 horas da aplicação tópica de gel na concentração de 88,69, 220,87 e 168,69 mEq/l, após 72 horas da aplicação na concentração de 247,83, 205,22 e 234,78 mEq/l e a 96 horas após a aplicação na concentração de 229,56, 227,93 e 246,09 mEq/l.

Segundo as médias, a concentração de sódio na urina, nos dias A.E. e D.E. e nos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica foram 177,97 ($\pm 29,02$), 194,49 ($\pm 52,18$), 159,42

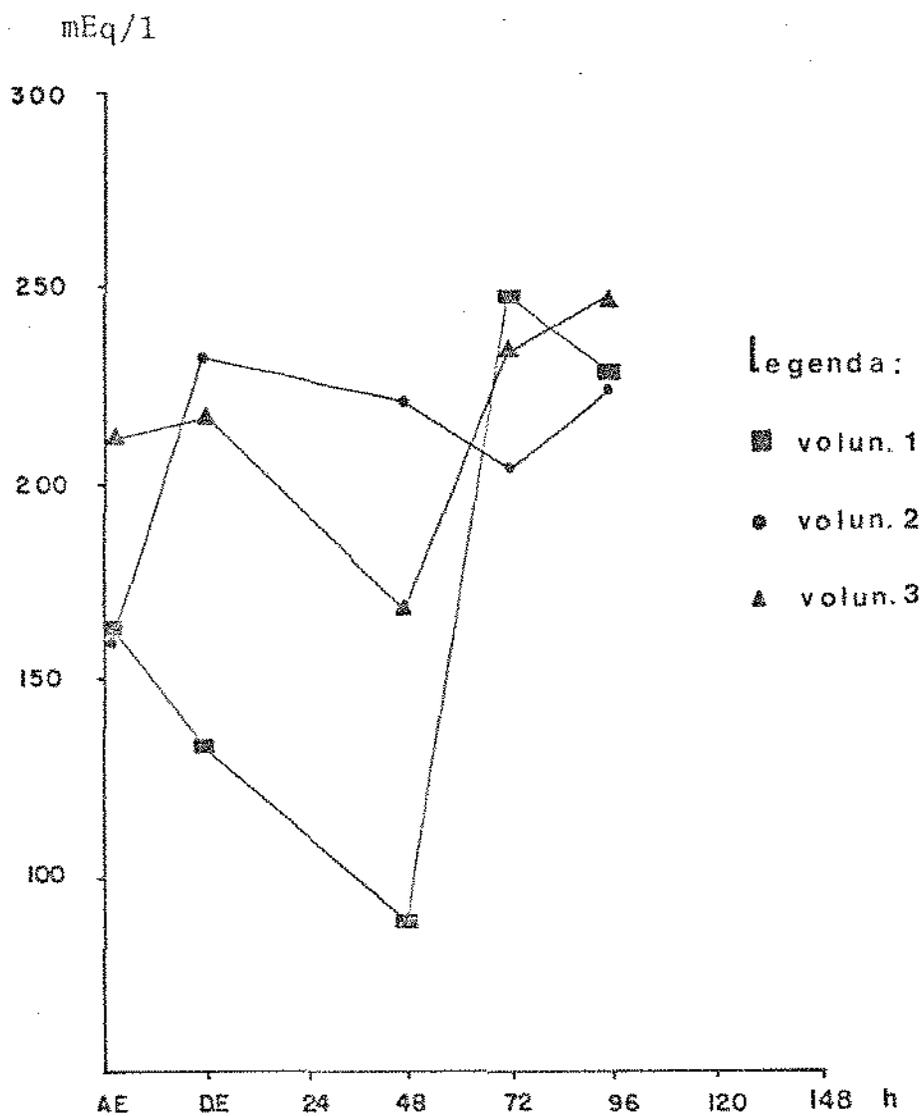


FIGURA 9 - Representação gráfica das concentrações de sódio na urina dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação de gel preconizada, obtidos no Experimento I, expressos em miliequivalentes por litro (mEq/l).

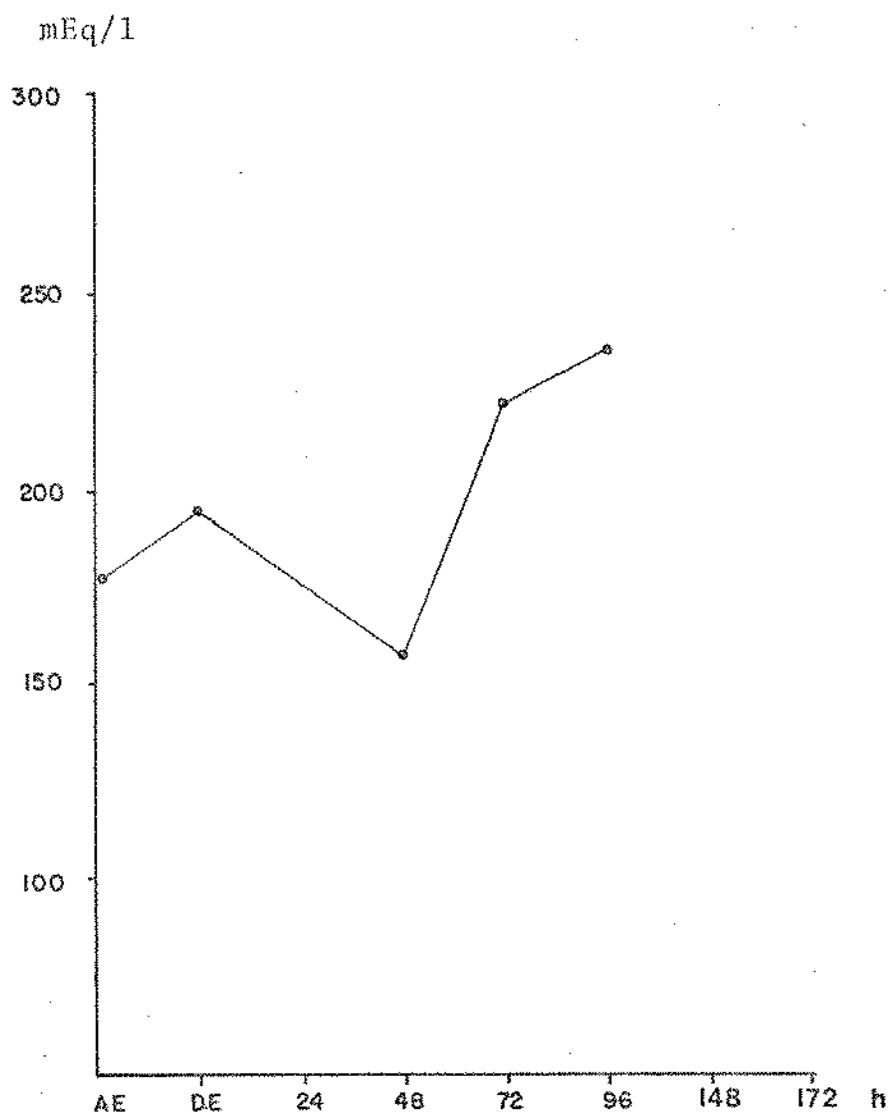


FIGURA 10 - Representação gráfica das médias das concentrações de sódio na urina, em miliequivalentes por litro (mEq/l) dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

($\pm 66,58$), 229,28 ($\pm 21,85$) e 254,49 ($\pm 10,08$) mEq/l, respectivamente, conforme a figura 10.

TABELA 8 - Concentração de sódio total excretado nos dias A.E. e D.E., expressos em miliequivalente por dia.

Voluntários					
	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo(dia)					
A.E. mEq/dia	235,02	156,68	109,88	167,19	$\pm 63,23$
D.E. mEq/dia	153,65	167,69	113,04	144,79	$\pm 28,38$

e) Teor de potássio

e.1) Soro

A concentração de potássio foi determinada nas amostras dos tempos zero, meia, uma, duas, quatro, cinco, oito e vinte e quatro horas após a aplicação de gel, apresentados na tabela 6 do apêndice, e representados graficamente nas figuras 11 e 12.

A concentração de potássio no soro, como pode se observar na figura 11, dos voluntários 1, 2 e 3 foram, respectivamente, nas concentrações de, no tempo zero, 4,43, 4,25 e 4,01 mEq/l; 30 minutos após a aplicação, 4,31, 4,51 e 3,63 mEq/l; 1 hora após a aplicação, 4,25, 4,13 e 3,95 mEq/l; 8 horas após a aplicação, 4,19, 4,01 e 3,95 mEq/l e 24 horas após a aplicação, 4,25, 3,78 e 3,78 mEq/l. E a 2 horas após a aplicação foram determinadas nos voluntários 2 e 3 e se obte

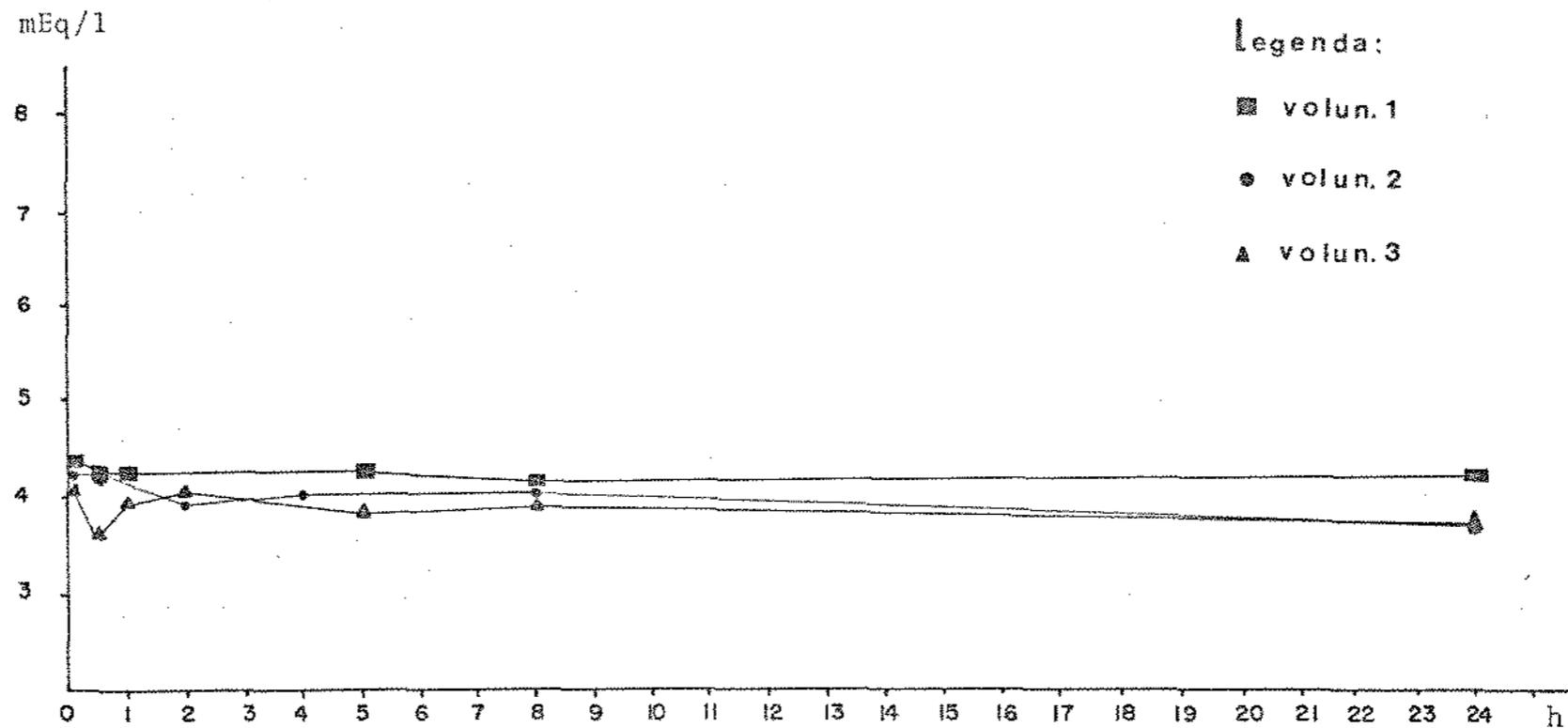


FIGURA 11 - Representação gráfica das concentrações de potássio no soro, em milie quivalentes por litro (mEq/l), dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 4, 5, 8 e 24 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I.

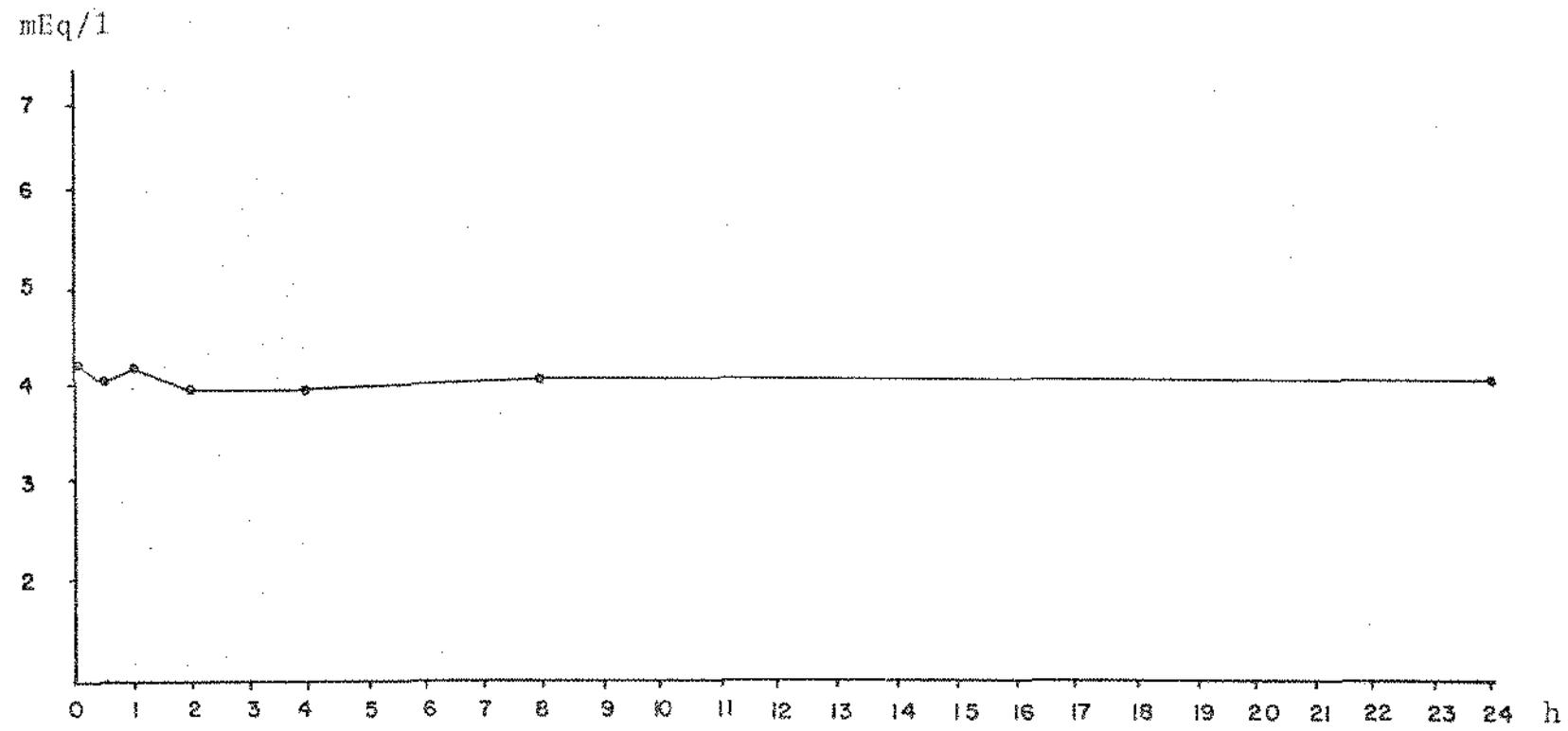


FIGURA 12 - Representação gráfica das médias das concentrações de potássio no soro, dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 5, 8 e 24 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I, expressos em miliequivalentes por litro (mEq/l).

ve a concentração de 5,95 e 4,01 mEq/l, respectivamente; e a 4 horas após, no voluntário 2 a concentração foi de 4,01 mEq/l e a 5 horas após a aplicação nos voluntários 1 e 3 a concentração foi de 4,31 e 3,78 mEq/l respectivamente.

Segundo as médias, as concentrações nos tempos zero, meia, uma, duas, cinco, oito e vinte e quatro horas foram 4,23 ($\pm 0,21$), 4,08 ($\pm 0,39$), 4,11 ($\pm 0,15$), 3,98 ($\pm 0,04$), 4,04 ($\pm 0,37$), 4,05 ($\pm 0,12$) e 4,04 ($\pm 0,44$), conforme se observa na figura 12.

e.2) Urina

A concentração de potássio na urina foi determinada nas amostras de urina de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e nas amostras da 1^a urina da manhã dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação de gel, apresentados nas tabelas 9 e 7 (do apêndice) e graficamente representados nas figuras 13 e 14.

O teor de potássio na urina, como se observa na figura 13, dos voluntários 1, 2 e 3 foram, respectivamente, no dia A.E. na concentração de 21,31, 25,26 e 47,43 mEq/l; no D.E. na concentração de 27,33, 59,95 e 49,36 mEq/l; após 48 horas na concentração de 17,07, 22,77 e 40,72 mEq/l; após 72 horas na concentração de 43,72, 14,41 e 66,15 mEq/l e após 96 horas na concentração de 80,26, 7,05 e 57,79 mEq/l.

Segundo as médias, representadas na figura 14, nos dias A.E. e D.E. e nos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel foram, 31,33 ($\pm 14,08$), 45,54 ($\pm 16,64$), 26,85 ($\pm 12,34$), 41,43 ($\pm 25,95$) e 48,36 ($\pm 37,50$).

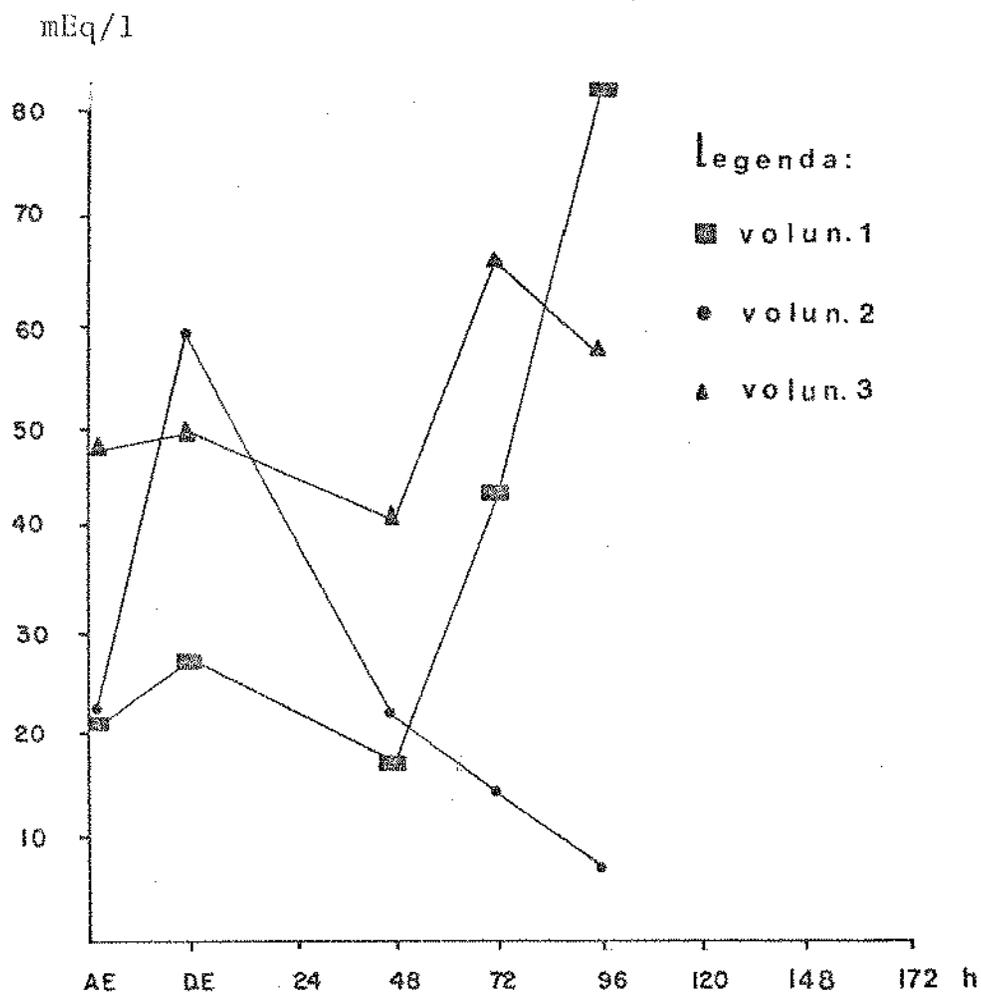


FIGURA 13 - Representação gráfica das concentrações de potássio na urina dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel preconizada, obtidos no Experimento I, expressos em miliequivalentes por litro (mEq/l).

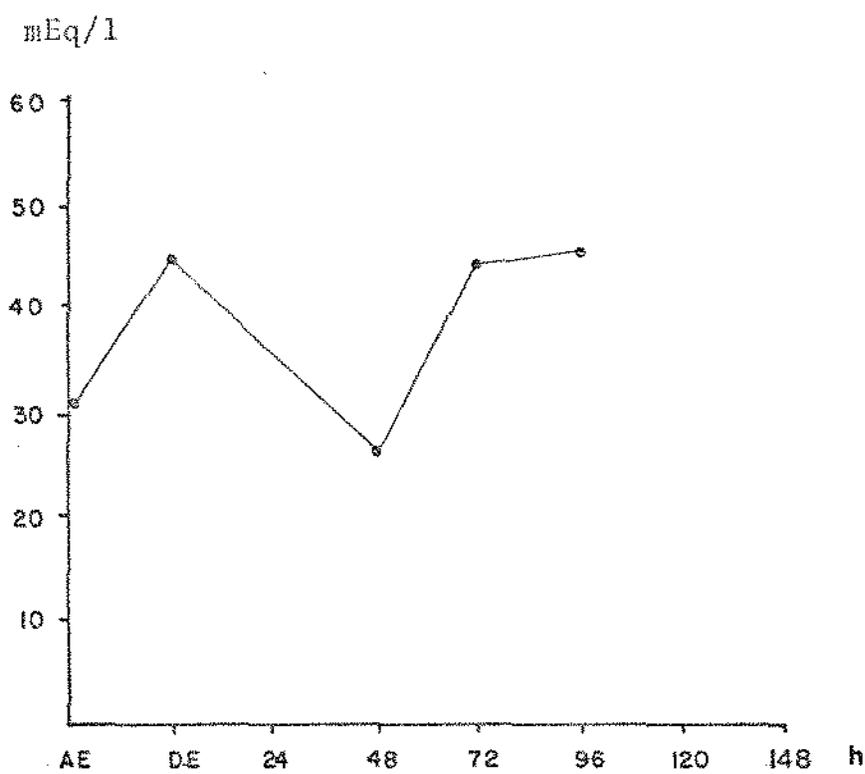


FIGURA 14 - Representação gráfica das médias das concentrações dos dias A.E., D.E. e dos tempos 48, 72 e 96 horas após aplicação tópic^a de gel preconizada, obtidos no Experimento I, expressos em miliequivalentes por litro. (mEq/l).

TABELA 9 - Concentração total de potássio excretado na urina dos dias A.E. e D.E., expressos em miliequivalente por dia (mEq/dia).

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo(dia)					
A.E. mEq/dia	30,47	25,01	24,66	26,71	±3,26
D.E. mEq/dia	31,16	43,46	25,68	33,43	±9,10

EXPERIMENTO II

a) Teor de fluoreto

a.1.) Plasma

A concentração de fluoreto no plasma dos tempos zero, meia, uma, duas, três, oito, vinte e quatro, quarenta e oito, setenta e dois e noventa e seis horas estão apresentados na tabela 16 (do apêndice) e graficamente representados na figura. 15.

Como se observa na figura 15, a concentração de fluoreto no plasma, no tempo zero foi de 14,2 ng/ml, e a após 2 horas de aplicação tópica de gel, atingiu um pico máximo de absorção na concentração de 2180,0 ng/ml, sendo que 8 horas após a aplicação tópica de gel o nível plasmático decresceu para 583,0 ng/ml e a 96 horas após a aplicação tópica de gel para 19,5 ng/ml.

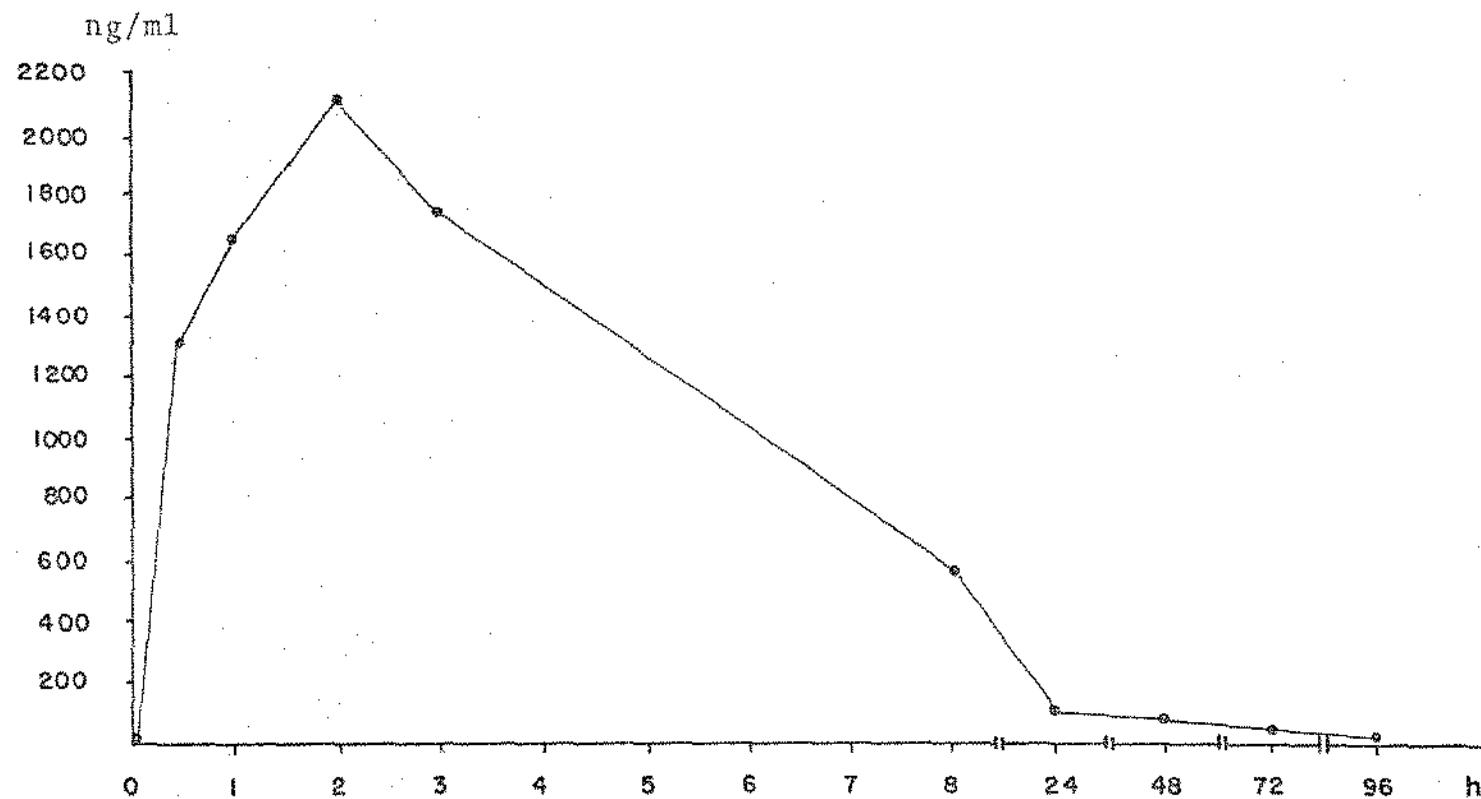


FIGURA 15 - Representação gráfica das concentrações de fluoreto no plasma dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, obtidos no Experimento II, expressos em nanogramas por mililitro (ng/ml).

a.2) Urina

O teor de fluoreto total excretado pela urina dos dias anterior ao experimento (A.E.) e do dia do experimento (D.E.) e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação t \acute{o} pica de gel se encontra na tabela 17 (do apêndice) e graficamente representados na figura 16.

A concentração de fluoreto total excretado pela urina, como se observa na figura 16, no dia A.E. foi de 0,7015 mg e no D.E. 26,7000 mg, sendo que a 96 horas após a aplicação t \acute{o} pica de gel, a concentração da excreção decresceu para 1,0176 mg.

b) Teor de creatinina

b.1) Soro

A concentração de creatinina no soro nos tempos zero e 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação t \acute{o} pica de gel, estão apresentados na tabela 18 do apêndice e graficamente representados na figura 17.

A concentração de creatinina no tempo zero foi de 0,550 mg%, e após 48 horas da aplicação t \acute{o} pica de gel foi de 0,875 mg% e a 96 horas após a aplicação t \acute{o} pica de gel foi de 0,610 mg%, como pode se observar na figura 17.

b.2) Urina

A excreção total de creatinina pela urina nos dias A.E. e D.E. e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação t \acute{o} pica de gel se encontram na tabela 19 do apêndice e graficamente representados na figura 18.

O teor de creatinina na urina de 24 horas do tempo zero foi de 902,75 mg/24 h, e a 48 e 96 horas após a aplicação

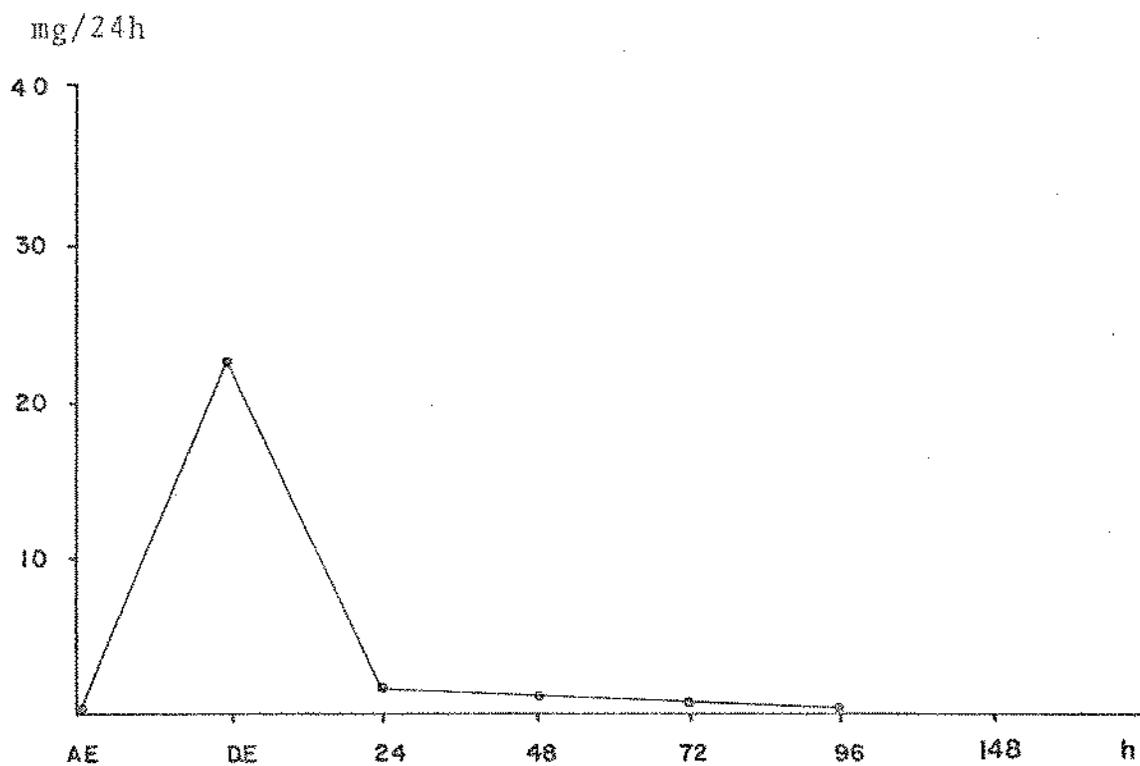


FIGURA 16 - Representação gráfica das concentrações de fluoreto na urina dos dias A.E., D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel com deglutição total, obtidos no Experimento II, expressos em miligramas por 24 horas (mg/24h).

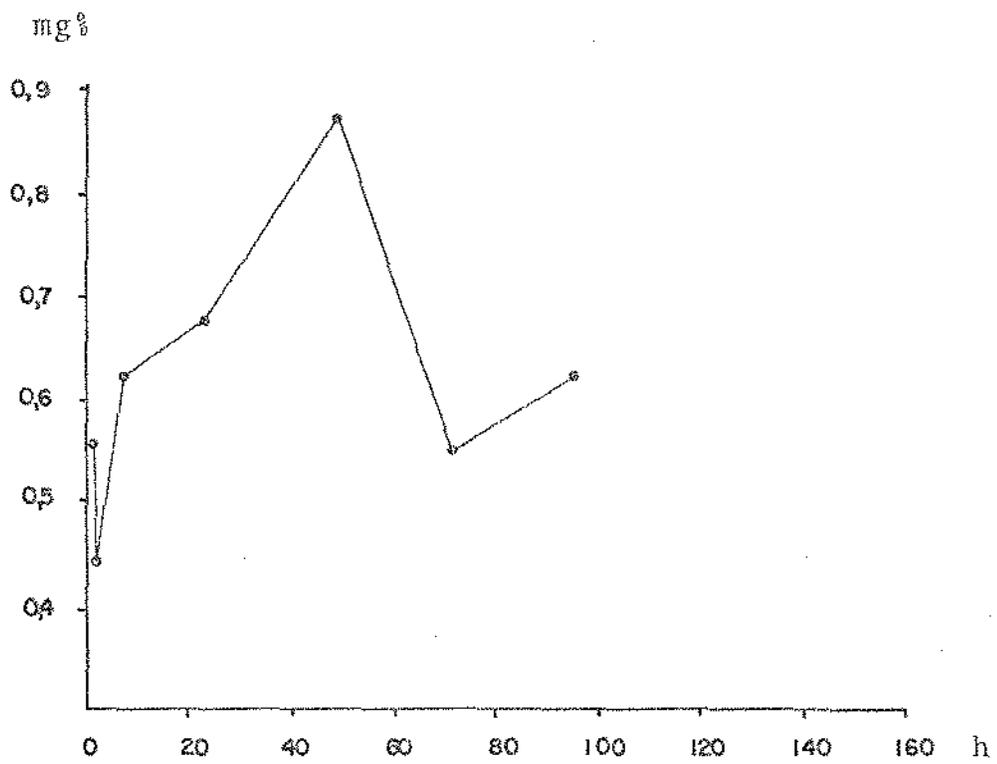


FIGURA 17 - Representação gráfica das concentrações da creatinina no soro nos tempos zero e 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total obtidos no Experimento II, expressos em miligramas por 100 ml (mg%).

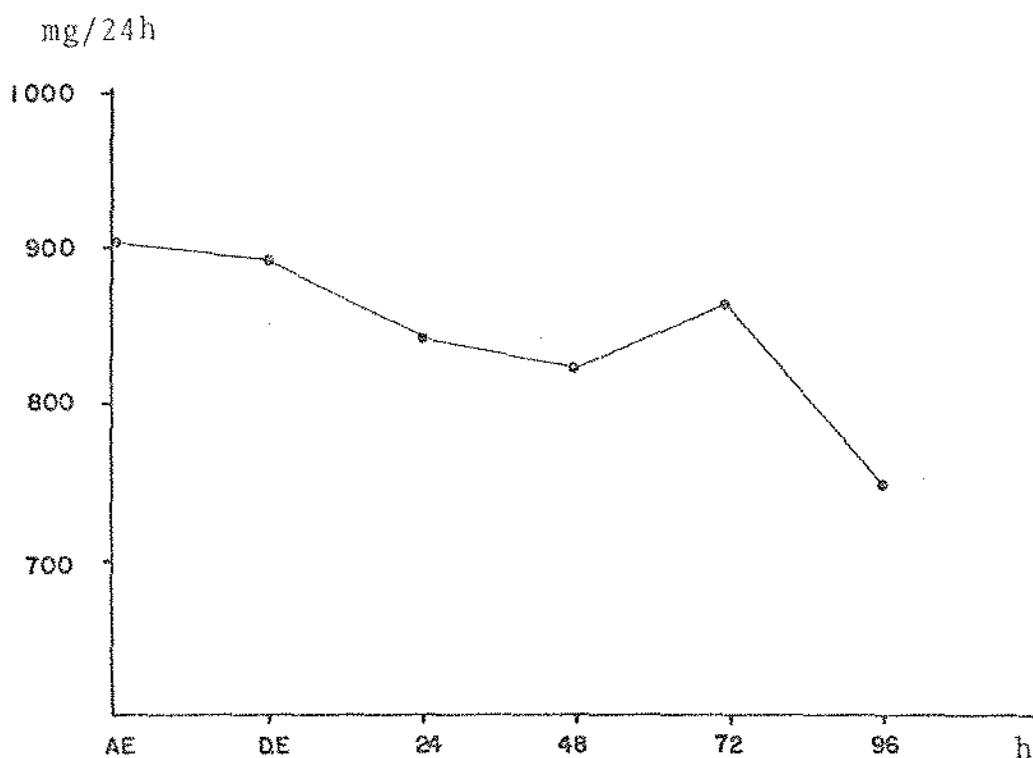


FIGURA 18 - Representação gráfica da excreção total de creatinina pela urina nos dias A.E., D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, obtidos no Experimento II, expressos em miligramas por 24 horas (mg/24 h).

tópica de gel foram de 824,90 e 752,90 mg/24 h, respectivamente, como se observa na figura 18.

c) Teor de uréia

c.1) Soro

A concentração de uréia no soro, dos tempos zero e 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel estão apresentados na tabela 20 do apêndice e representados graficamente na figura 19.

A concentração de uréia no soro no tempo foi de 19,125 mg% e após 48 horas da aplicação tópica de gel se elevou para 25,020 mg% e a 96 horas após decresceu para 11,825 mg%, como se observa na figura 19.

c.2) Urina

O teor de uréia excretado nos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, estão apresentados na tabela 21 do apêndice e representados graficamente na figura 20.

Como se observa na figura 20, o teor de uréia excretado no dia A.E. foi de 14,60 g e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel foram, respectivamente, 20,02, 16,24, 11,98 e 13,13 g.

d) Teor de sódio

d.1) Soro

A concentração de sódio no soro dos tempos zero e meia, 1, 2, 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, estão apresentados na tabela 22 do apêndice e representados graficamente na figura 21.

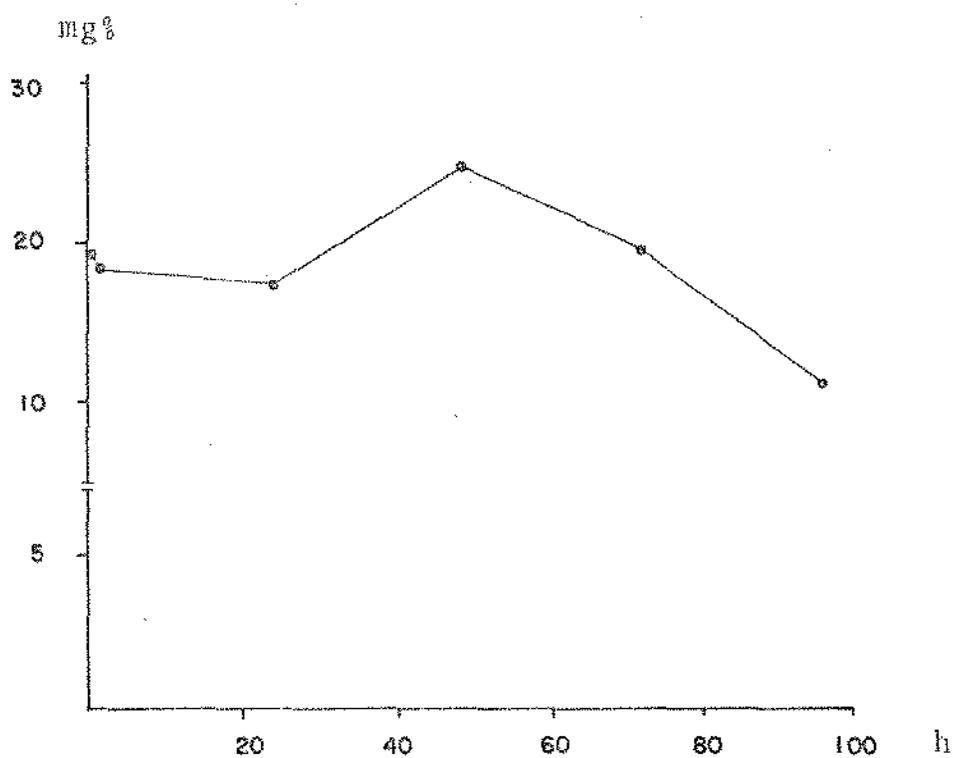


FIGURA 19 - Representação gráfica das concentrações de uréia no soro dos tempos zero e 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, expressos em miligramas por 100 ml (mg%).

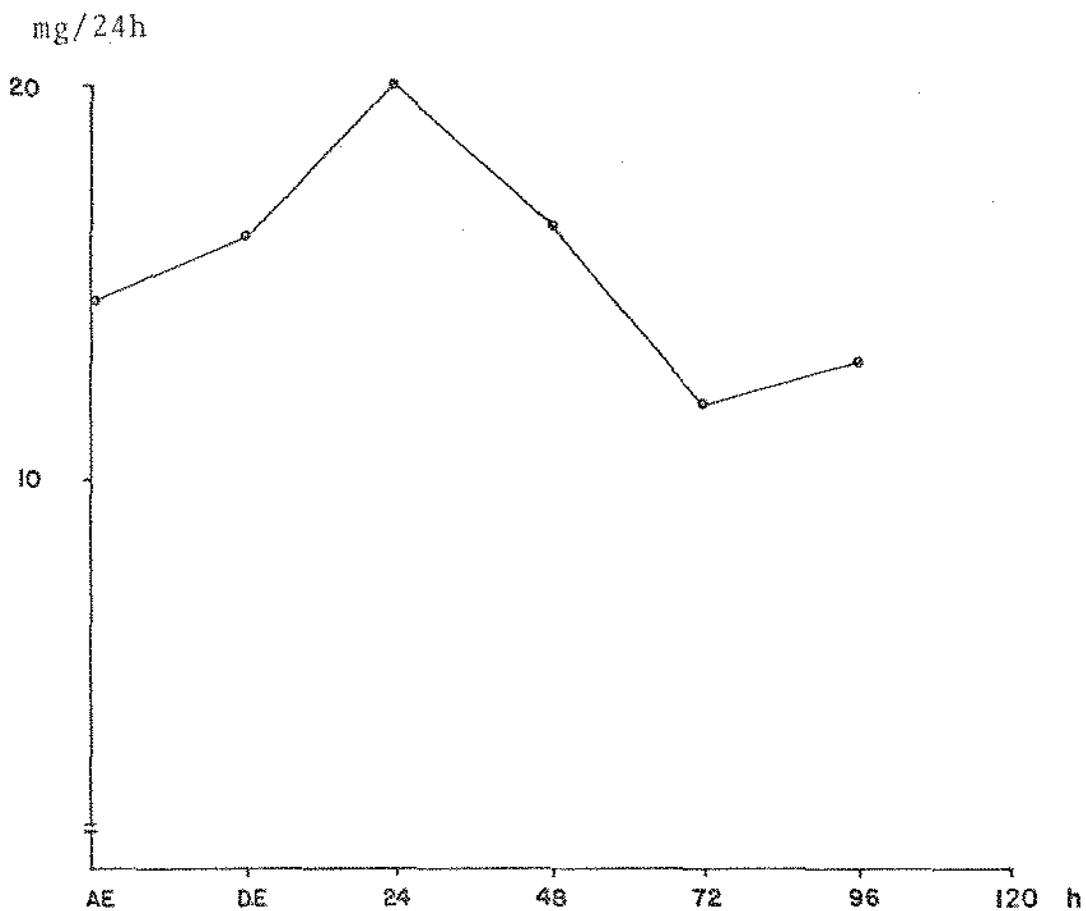


FIGURA 20 - Representação gráfica do teor de uréia excretado pela urina dos dias A.E., D.E. e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, expresso em miligramas por 24 horas (mg/24 h), obtidos no Experimento II.

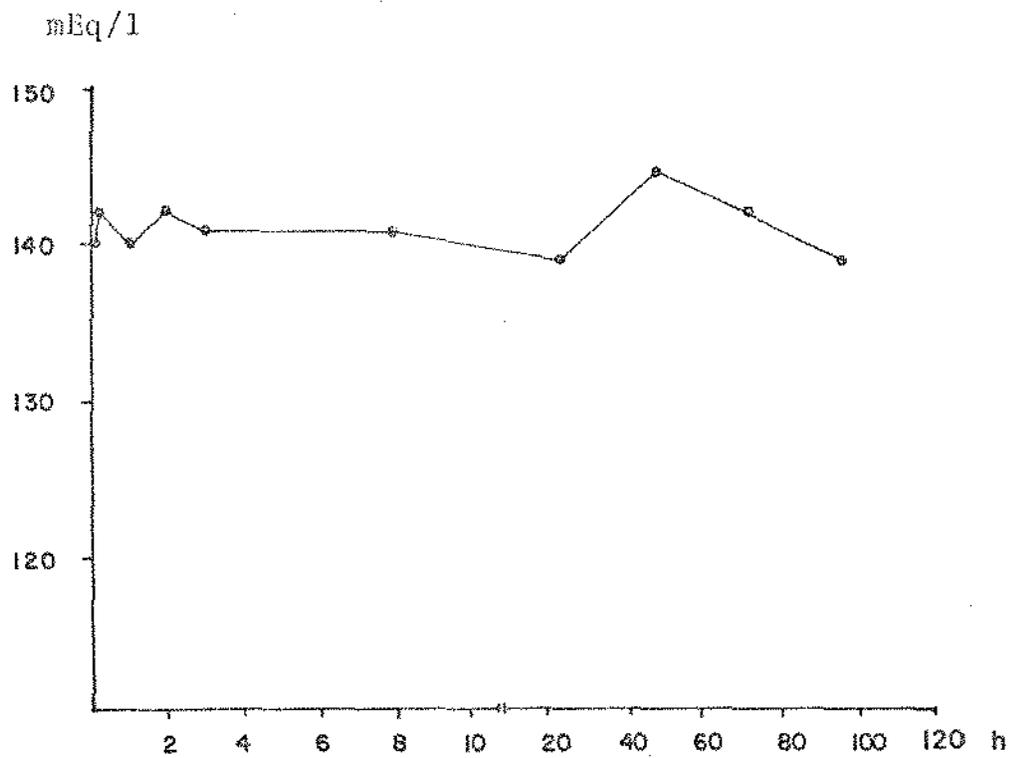


FIGURA 21 - Representação gráfica das concentrações de sódio no soro dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, expressas em miliequivalentes por litro (mEq / l), obtidos no Experimento II.

A concentração de sódio no soro no tempo zero foi de 140 mEq/l, e a 48 e 96 horas após aplicação tópica de gel, foram, respectivamente, 148 e 141 mEq/l, conforme a figura 21.

d.2) Urina

O teor de sódio excretado pela urina dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel se encontram na tabela 23 do apêndice e graficamente representados na figura 22.

Como se observa na figura 22, o teor de sódio excretado no dia A.E. foi de 55,20 mEq e no D.E. foi de 77,25 mEq, e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel foram, respectivamente 125,44, 64,68, 142,50 e 137,80mEq.

e) Teor de potássio

e.1) Soro

A concentração de potássio no soro dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel estão apresentados na tabela 24 do apêndice, e representados graficamente na figura 23.

Como se observa na figura 23, a concentração de sódio no soro foram 3,8; 4,4; 3,9; 4,6; 4,0; 4,1; 4,6; 4,3; 4,2 e 4,4, respectivamente nos tempos zero e 1/2, 1, 2, 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel.

e.2) Urina

O teor de potássio excretado pela urina nos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, se encontram na tabela 25 do apêndice e graficamente representados na figura 24.

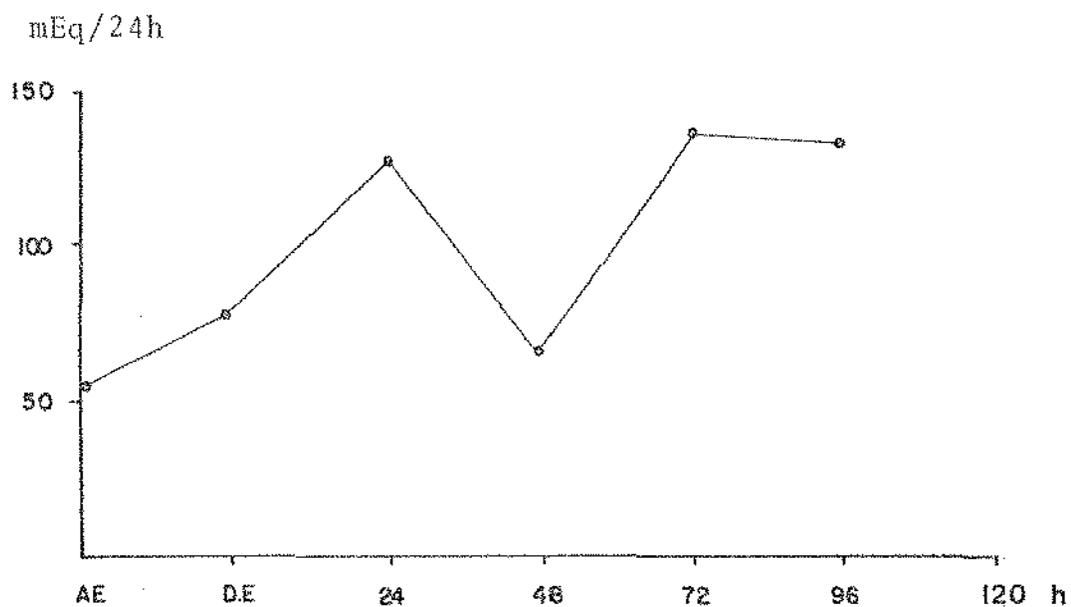


FIGURA 22 - Representação gráfica do teor de sódio excretado pela urina nos dias A.E., D.E. e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, expressos em miliequivalentes por 24 horas (mEq/24h), obtidos no Experimento - II.

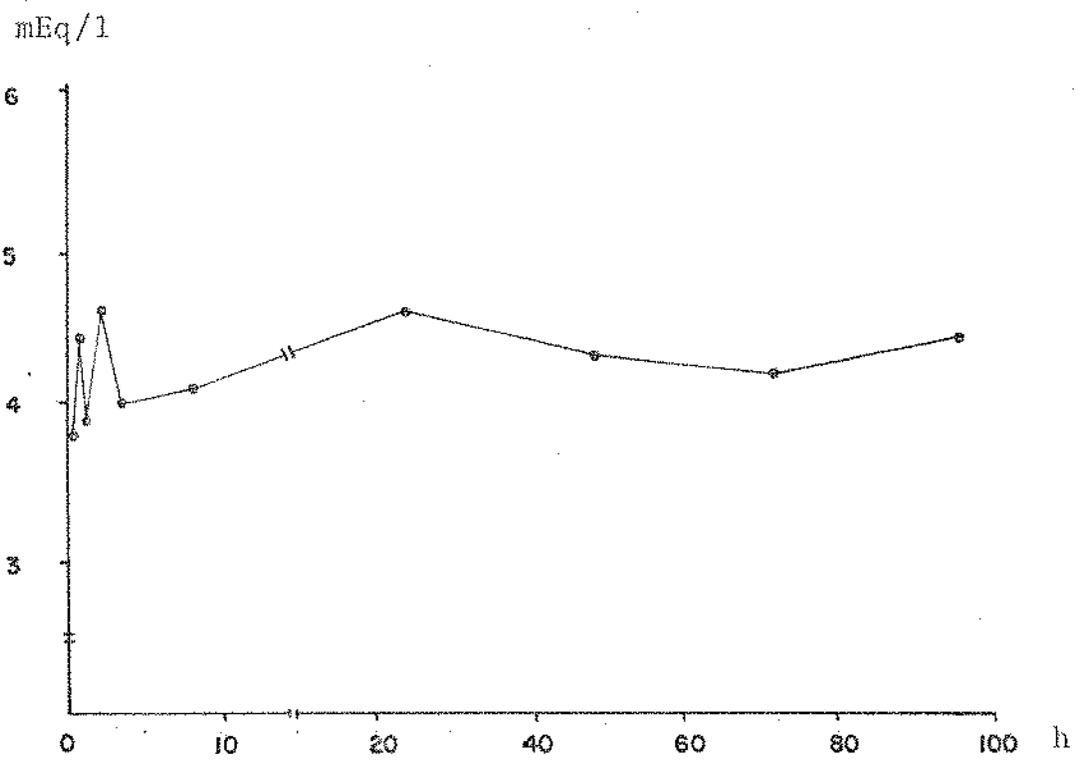


FIGURA 23 - Representação gráfica das concentrações de potássio no soro dos tempos zero e 1/2, 1, 2, 3, 8, 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, obtidos no Experimento II, expresso em miliequivalentes por litro (mEq/l).

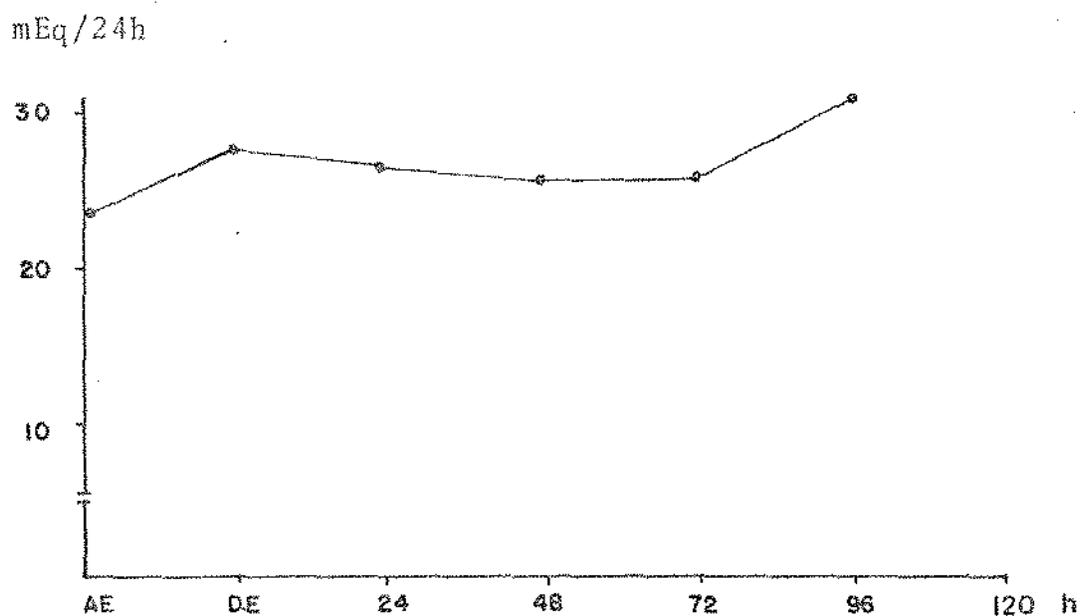


FIGURA 24 - Representação gráfica do teor de potássio excretado pela urina, nos dias A.E., D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, expresso em mili equivalentes por 24 horas (mEq/24h), obtidos no Experimento II.

O teor de potássio excretado, conforme se observa na figura 23, nos dias A.E. e D.E. foram respectivamente, 23,80 e 27,73 mEq e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, foram, 26,85; 25,56; 25,93; 30,10, respectivamente.

f) Depuração da creatinina, uréia e fluoreto

A depuração da creatinina, uréia e fluoreto, nos tempos zero e 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, estão apresentados na tabela 26 do apêndice, e representados graficamente nas figuras 25, 26 e 27, respectivamente.

A depuração da creatinina, conforme se observa na figura 25, do tempo zero foi de 148,18 ml/min. e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel foram, respectivamente, 112,71; 85,00; 141,89 e 111,38 ml/min.

A depuração de uréia no tempo zero foi de 83,64 ml/min. e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel, foram 96,06; 60,95; 56,65 e 88,02 ml/min., respectivamente, como se pode observar na figura 26.

Como se observa na figura 27, a depuração de fluoreto no tempo zero foi de 34,1857 e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel foram, respectivamente, 19,4240; 13,2952; 15,5223 e 36,2946 ml/min.

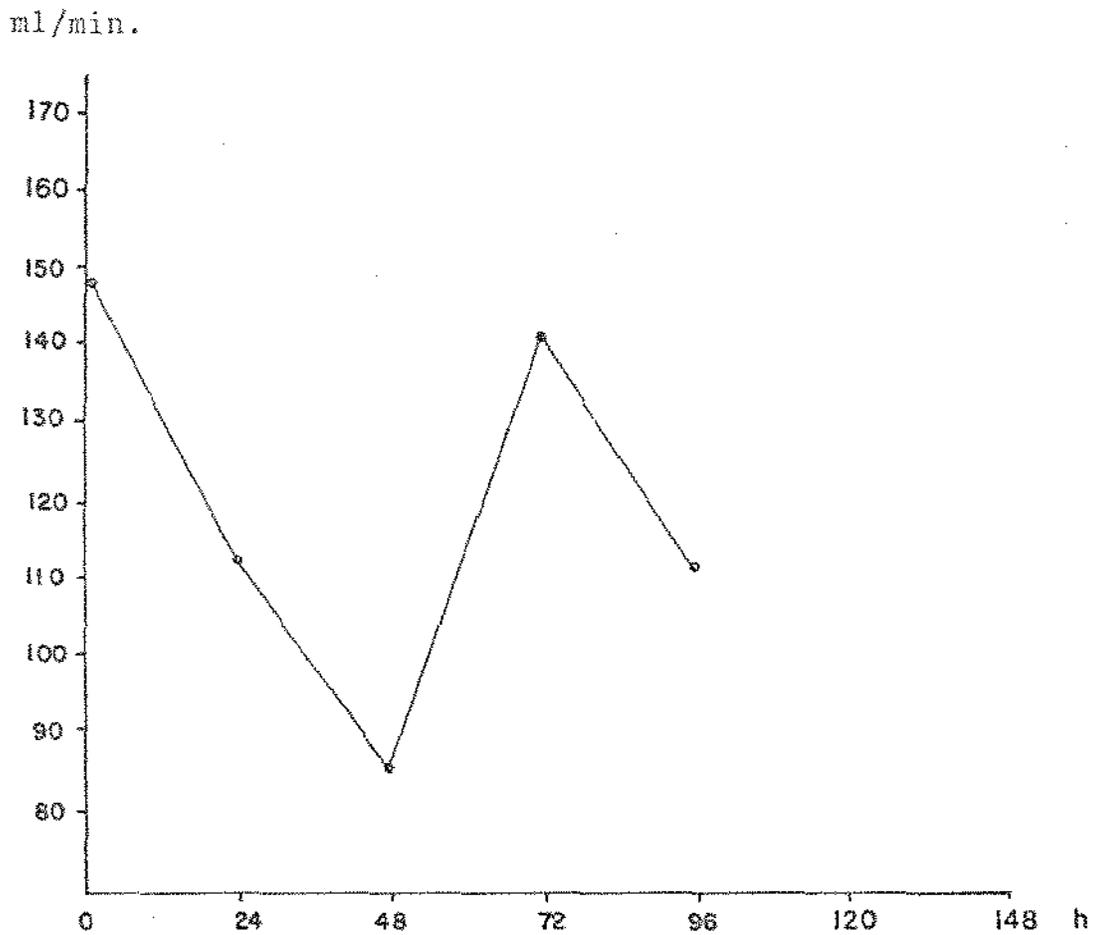


FIGURA 25 - Representação gráfica da depuração de creatinina nos tempos zero e 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, expresso em mililitro por minuto (ml/min), obtidos no Experimento II.

ml/min.

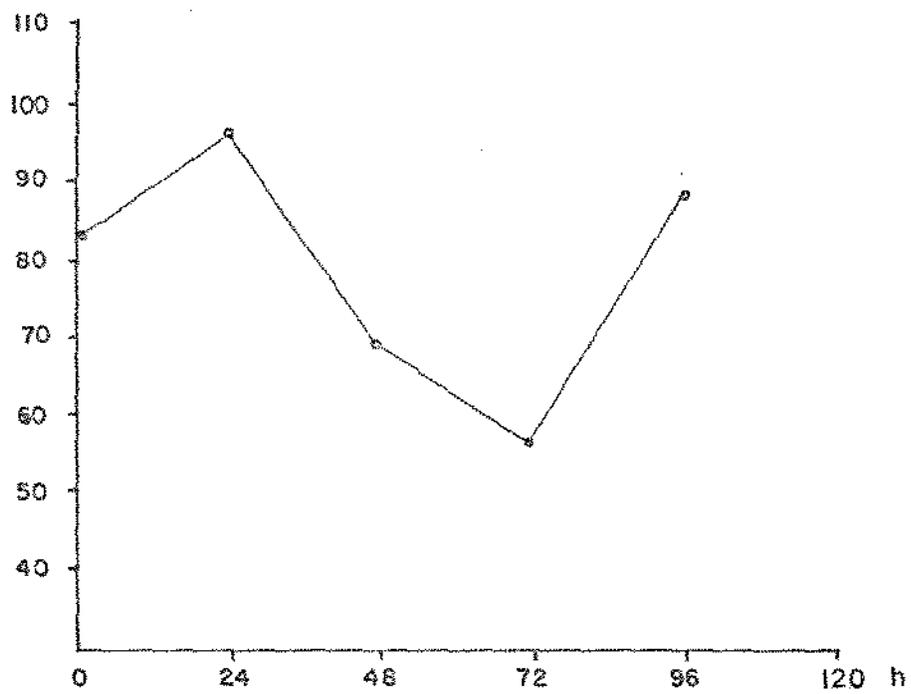


FIGURA 26 - Representação gráfica da depuração de uréia nos tempos zero e 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de - gel com deglutição total, obtidos no Experimento II, expresso em mililitro por minuto (ml/min).

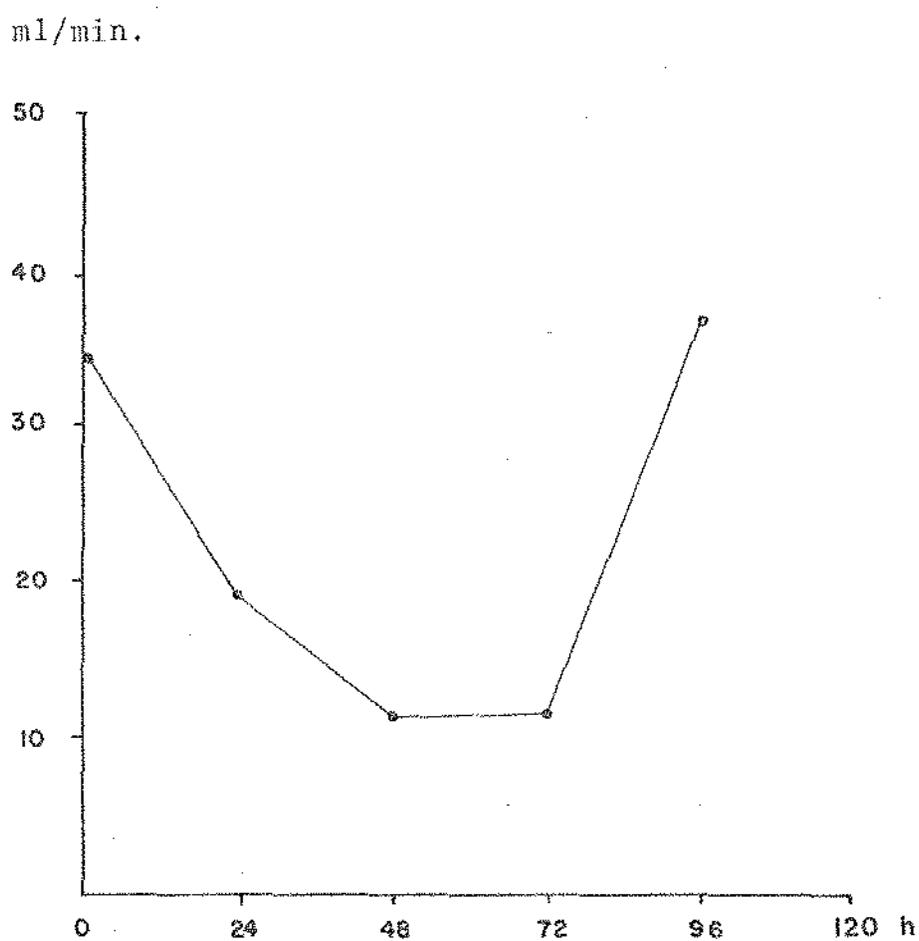


FIGURA 27 - Representação gráfica da depuração de fluoreto nos tempos zero e 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel com deglutição total, obtidos no Experimento II, expressos em mililitro por minuto (ml/min).

4 - DISCUSSÃO

4 - DISCUSSÃO

A absorção de fluoreto por via gastrointestinal, é caracterizada por predominância de absorção pelo intestino através de difusão iônica passiva, enquanto que no estômago há uma pequena absorção devido a formação de HF e este se difunde para corrente sanguínea sendo que a fração de absorção da dose ingerida depende da forma física e da solubilidade do composto administrado. E este fluoreto absorvido atinge os níveis sanguíneos rapidamente ou mais demoradamente dependendo da forma de ingestão, e estes são distribuídos e se incorporam em tecidos calcificados. E sua excreção é realizada em maior proporção pela urina, em cerca de 50% da fração absorvida (EKSTRAND, 1980).

Em nosso trabalho, procuramos determinar os níveis de fluoreto absorvido após a aplicação tópica de fluoreto em forma de gel, pois devido a alta concentração de fluoreto(1,3%) nestes produtos, preocupamo-nos em correlacionar os seus níveis com a nefrotoxicidade do fluoreto já comprovada pelos estudos realizados com anestésicos fluoretados (MAZZE e cols.,

1972).

Para tal, realizamos dois experimentos, sendo que no Experimento I realizamos a aplicação tópica preconizada e no Experimento II realizamos a aplicação tópica rotineira, mas simulando os casos acidentais de deglutição total.

Como se observa na tabela 1, verificamos a capacidade total de preenchimento pelo gel (fluorfosfato acidulado a 1,3%), dos diferentes tamanhos das moldeiras e calculamos o preenchimento de 1/3 de suas capacidades em gel e suas correspondentes quantidades de fluoreto. Considerando que as moldeiras de tamanho grande são utilizadas por adultos com peso corporal médio de aproximadamente 60 kg, assim a quantidade de fluoreto total exposto em pacientes adultos seria aproximadamente de 104 mg, ou 1,73 mg de F⁻/kg de peso corporal. Considerando que as aplicações tópicas em crianças seja mais frequente nas de faixa etária entre 5 a 7 anos, com peso corporal em torno de 25 kg, com uso de moldeiras de tamanho médio, a quantidade de fluoreto total exposto é em torno de 65,39 mg, correspondendo a 2,61 mg de F⁻/kg de peso corporal. Portanto, a quantidade de fluoreto em forma de fluorfosfato acidulado a 1,3%, administrado em adultos por unidade de peso corporal em relação as crianças, é cerca de 50% superior em crianças.

Nos experimentos foram utilizadas moldeiras descartáveis grande, portanto, 8 g de gel correspondendo a 104mg de fluoreto, sendo os voluntários com pesos corporais muito variados entre si, na tabela 2, se encontram quantidades de gel e fluoreto por unidade de peso corporal, que variou em termos de fluoreto de 1,4857 a 2,7368 mg, inversamente proporcional ao peso corporal.

EXPERIMENTO I

Neste experimento, foram utilizados os voluntários 1, 2 e 3 do quadro 1.

Após a aplicação tópica de gel preconizada, conforme as instruções, foram coletadas amostras de sangue de tempos em tempos e amostras de urina, para estudos da absorção, distribuição e eliminação de fluoreto e funções renais.

A absorção de fluoreto após a aplicação tópica de gel, representada graficamente na figura 1, observa-se, que houve uma variação em relação ao voluntário 1 com os demais em relação ao pico de absorção a nível plasmático, sendo que no voluntário 1 o pico plasmático foi atingido 1/2 h após ao tratamento, enquanto que os voluntários 2 e 3 atingiram o seu pico, 1 h após ao tratamento. Concordando com estudos realizados por EKSTRAND e col. (1981) que demonstraram que após a aplicação tópica de gel, o pico de fluoreto plasmático foi atingido entre 1/2 e 1 h após a aplicação. A fração real absorvida, durante o pico plasmático, neste experimento, pelos voluntários 1, 2 e 3 foram respectivamente, 372,70 ng/ml (19,62 μ M/1); 271,00 ng/ml (14,26 μ M/1) e 259,73 ng/ml (14,26 μ M/1), correspondendo a uma elevação de 15,97; 8,58 e 8,17 vezes superior ao seu nível plasmático antes da aplicação tópica de gel (tempo zero). Portanto, aproximadamente 94,11% no voluntário 1, 89,56% no voluntário 2 e 89,09% no voluntário 3 correspondem a fração de fluoreto absorvido durante o pico plasmático. Observando a figura 1, podemos notar que nos voluntários 1 e 2 houve um decréscimo rápido até o tempo de 2 horas após a aplicação, enquanto que no voluntário 3, foi lento, respectivamente, um decréscimo na proporção de 54,17; 46,88 e 14,93%

em relação ao pico plasmático, sugerindo a rápida distribuição e excreção nas primeiras duas horas após a aplicação nos voluntários 1 e 2.

Nas próximas horas o nível de fluoreto plasmático foi decrescendo lentamente e a 8 h após a aplicação houve um decréscimo de 85,85; 79,67 e 71,93% do pico de fluoreto plasmático, respectivamente nos voluntários 1, 2 e 3. E a 24 h após a aplicação com um decréscimo de 91,69; 83,80 e 88,07% do pico de fluoreto plasmático, respectivamente nos voluntários 1, 2 e 3. Portanto, 24 h após a aplicação, respectivamente nos voluntários 1, 2 e 3, cerca de 8,3, 16,20 e 11,93% da fração de fluoreto absorvido ainda estava presente no plasma circulando pelo organismo. Confirmando os estudos de HEINTZE e PETERSON (1979) e AASENDEN e cols. (1968), que verificaram após tratamento com gel, somente após 50 horas houve retorno a valores normais na saliva, e com EKSTRAND (1980) que verificou após 14 horas à aplicação tópica de gel o nível plasmático ainda foi dez vezes superior ao nível controle.

Com cálculos estatísticos, conforme a figura 2, pelas médias obtidas, o pico plasmático de fluoreto foi a 1/2 hora após a aplicação, mas de acordo com análise individual, maior proporção de voluntários atingiu o pico 1 hora após a aplicação tópica de gel, este fato pode ser explicado devido a rápida e grande absorção ocorrida no voluntário 1, que atingiu o pico a 1/2 hora após a aplicação, uma fração superior de 33,32% que os voluntários 2 e 3. Em relação ao tempo zero e o pico plasmático houve uma elevação de 10,42 vezes superior ao tempo zero e correspondendo a 91,24% da fração de fluoreto absorvido proveniente pela aplicação tópica de gel. Após uma hora da aplicação tópica de gel, houve um decréscimo qua-

se insignificante, em torno de 1,11% do pico plasmático, portanto, como se observa na figura 2, pode-se considerar que após atingir o pico, nos próximos 30 minutos o nível de fluoreto continua elevado. Sendo que na próxima hora, o decréscimo foi rápido e elevado, correspondendo a uma proporção de 36,67% do pico plasmático. Portanto, após 2 horas à aplicação tópica de gel, cerca de 36,67% de fluoreto foi distribuído e eliminado pelo organismo, porém pela análise individual, durante este mesmo período a proporção de fluoreto distribuído e eliminado nos voluntários 1 e 2, foram em média, 50,52%. Contudo, após este elevado decréscimo após primeira hora à aplicação tópica de gel, nas próximas horas o declínio foi lento, e a 8 horas após a aplicação tópica de gel, houve um decréscimo de 78,56% do pico plasmático. E a 24 horas após a aplicação tópica, um decréscimo de 87,40% do pico plasmático, portanto, cerca de 12,67 ng/ml (0,67 μ M/l) de fluoreto, aproximadamente 3,84%, proveniente da aplicação tópica de fluoreto em forma de fluorfosfato acidulado em gel, ainda estava presente no plasma circulando pelo organismo, confirmando os estudos de HEINTZE e PETERSON (1979); AASENDEN e cols. (1968) e EKSTRAND (1980).

A quantidade de fluoreto total excretada durante 24 horas após a aplicação tópica de gel, pela urina, como se observa na tabela 3, a quantidade excretada pelo voluntário 1 foi bastante elevada em relação aos voluntários 2 e 3, havendo uma correlação com o pico plasmático atingido pelos mesmos. A excreção de fluoreto pela urina, segundo EKSTRAND e cols. (1980), em adultos cerca de 50-60% da dose de fluoreto ingerido é retido no organismo, mas podendo variar devido as diferenças de clearance renal para o fluoreto e em crianças de a-

cordo com OWEN e cols. (1979) e EKSTRAND (1981), cerca de 85% de fluoreto da dose administrada não foi recuperada na urina, devido a alta retenção pelo esqueleto em crescimento.

Portanto, considerando, de acordo com EKSTRAND e cols. (1980), que a quantidade de fluoreto excretada pelos adultos seja cerca de 40 a 50% da dose ingerida, assim aproximadamente 16,21; 9,50 e 9,01 mg de fluoreto foi ingerido pelos voluntários 1, 2 e 3 respectivamente, lembrando, ainda que após 24 horas à aplicação tópica de gel o nível de fluoreto plasmático ainda não havia retornado ao normal.

Conforme a média, quantidade de fluoreto excretado pela urina após aplicação tópica de fluoreto em gel, foi de $5,2098 \pm 1,81$ mg, durante 24 horas após o tratamento. E segundo SEKI e cols. (1981), uma concentração de 0,0 a 0,8 mg/l de urina, corresponde à uma população normal e acima de 4,0 mg/l de urina, corresponde à uma população com risco de fluorose.

Concentrações de creatinina, uréia, sódio e potássio no soro (tabelas 4 e 6 e figuras 7, 8, 11 e 12) após o tratamento, constatou uma pequena variação sem importância significativa. Sendo que a variação de sódio nas primeiras horas após ao tratamento, foi devido ao sódio presente no produto de aplicação tópica (660 mEq/kg).

Embora, não se tenha constatado qualquer alteração nas funções renais, pelas provas realizadas na urina, verificou-se uma alteração subclínica após 48 horas ao tratamento. Como se pode observar na figura 3 e 4, a concentração de creatinina na urina, de acordo com a média, o decréscimo após 48 horas ao tratamento em relação ao dia anterior ao experimento foi de 33,61% e em relação ao dia do experimento de 29,78%, sendo que 5,48% corresponde ao decréscimo do dia ante

rior ao experimento, para o dia do experimento, porém, este decréscimo ocorreu apenas no voluntário 3 (figura 3). A concentração de uréia na urina, teve um comportamento semelhante à creatinina (figura 5), segundo a média a concentração do dia anterior ao experimento para o dia do experimento, houve uma elevação de 27,61%, e em relação à 48 horas após o tratamento, um decréscimo de 11,66%, mas do dia do experimento em relação à 48 horas após o tratamento um decréscimo de 30,77% (figura 6). As concentrações de sódio e potássio também se alteraram na amostra de urina de 48 horas após o tratamento, como se observa na figura 9 e 10, em média a concentração de sódio decresceu 10,42% em relação ao dia anterior ao experimento e 18,03% em relação ao dia do experimento. E a concentração de potássio na urina, como se observa na figura 13 e 14, teve um decréscimo de 14,30% do dia anterior ao experimento em relação à 48 horas após o tratamento e 41,04% do dia do experimento em relação à 48 horas após o tratamento. Esses resultados vem concordar com aqueles encontrados por MAZZE e cols. (1972), que constataram, ao estudarem em ratos a nefrotoxicidade do fluoreto, alterações na função renal e alterações histológicas no túbulo proximal contornado, com diminuição na concentração de sódio, potássio e nitrogênio ureico na urina, em proporção da concentração de fluoreto no plasma.

Após o estudo da urina no aspecto físico-químico e do sedimento, não se verificou alterações de importância significativa, apenas foi verificada presença de cristais de oxalato de cálcio, tabela 14 do apêndice e todo o estudo se encontra no apêndice.

EXPERIMENTO II

Após o procedimento, foi relatada pela voluntária, que sentiu náuseas e mal-estar, que vem concordar com relatos de BEAL e ROCK (1976).

Devido a este fato houve um retardamento na absorção de fluoreto, como se pode verificar pela figura 15, o pico plasmático foi atingido após 2 horas ao procedimento à uma concentração de 153 vezes superior a taxa normal. E segundo COUSIN e cols. (1973) uma concentração entre 90 a 120 $\mu\text{M}/1, \text{po}$ de causar uma nefrotoxicidade clínica. E a 3 horas após ao procedimento a concentração ainda permaneceu alta, com um decréscimo de apenas 21,10% do pico plasmático. Sendo que a 8 horas após ao procedimento, houve um decréscimo de 73,26%, e a partir deste tempo, o nível de fluoreto plasmático foi decrescendo lentamente, e após 96 horas ao procedimento ainda não havia retornado ao normal, com cerca de 5,22 ng/ml de fluoreto proveniente do gel.

A quantidade de fluoreto total excretado, conforme se observa a figura 16, no dia do experimento, houve uma excreção de 26,70 mg de fluoreto, e ainda após 96 horas ao procedimento continuou sendo excretada. Portanto ao final de 96 horas após ao procedimento, 29,7621 mg de fluoreto administrado foi excretado. Assim, com deglutição real de 100,89 mg de fluoreto durante o procedimento, cerca de 71,1279 mg de fluoreto foi retido no organismo, correspondendo aproximadamente a 70,50% de aproveitamento de fluoreto ingerido.

A concentração de creatinina tanto plasmática como urinária sofreu alteração, como se observa na figura 17, a creatinina no soro, após 48 horas ao procedimento sofreu uma

elevação de 59,09% da taxa normal (tempo zero), e na figura 18, se observa que na urina, após 48 horas ao procedimento, houve um decréscimo de 8,62% em relação ao teor excretado no dia anterior ao experimento. A concentração de uréia também sofreu alteração, tanto no soro como na urina, na figura 19, se observa que, a uréia se elevou 30,82% no soro em relação à taxa do tempo zero, após 48 horas ao procedimento, e na figura 20, se observa que a concentração de uréia na urina sofreu uma grande variação nos tempos 24 e 72 horas após o procedimento, uma elevação de 36,99%, e um decréscimo de 40%, respectivamente. A concentração de sódio no soro, como se observa na figura 21, após as primeiras horas após o procedimento, ocorreu pequenas variações em decorrência do produto conter sódio em sua composição, e a 48 horas após ao procedimento pode-se observar uma elevação significativa, e a concentração na urina conforme se observa na figura 22, ocorreu uma grande elevação, após 24 horas ao procedimento e a 48 horas após ao procedimento um decréscimo significativo. E quanto a concentração de potássio na urina e no soro, praticamente permaneceram inalterados, como se observa as figuras 23 e 24, apenas uma pequena variação no soro, nas primeiras horas após o procedimento, sem importância significativa.

Para complementar os estudos da função renal foram realizadas provas de depuração de creatinina e uréia, representadas pelas figuras 25 e 26 respectivamente. O qual constatou-se alteração acentuada na depuração de creatinina, 48 horas após o procedimento, com um decréscimo de 42,64% de sua capacidade de depuração de creatinina, portanto vindo a confirmar a elevação da taxa de creatinina de 59,09% no soro, após 48 horas ao procedimento, retornando à normalidade logo

nas próximas 12 horas. Enquanto a depuração de uréia sofreu um comprometimento maior pois sua alteração iniciou após 48 horas ao procedimento e retornou a normalidade apenas após 96 horas ao procedimento, com cerca de 29,70% de sua capacidade de depuração normal diminuída, confirmando e justificando a taxa elevada no soro, após 48 horas ao procedimento.

Portanto, essas alterações nas taxas de creatinina, uréia, sódio e potássio plasmático e urinário e alterações nas provas de depuração de creatinina e uréia, verificada após 48 horas ao tratamento, indica um distúrbio no trabalho integrado do sistema glomerulo-tubular que representa a função excretora dos rins, mais precisamente, a alteração dos eletrólitos, sódio e potássio, indica uma disfunção tubular no processo de reabsorção tubular de sódio e reabsorção e secreção tubular de potássio, e a alteração das taxas de creatinina e uréia e das provas de depuração indica uma disfunção glomerular no processo da filtração.

De acordo com os resultados obtidos, as aplicações tópicas, não só em forma de fluorfosfato acidulado em gel, também as diferentes formas de aplicação, considerando as variações de 22,5 - 240 mg de fluoreto aplicado (quadro 2), deve ser tomada a máxima precaução, para evitar os riscos de toxicidade.

QUADRO 2 - Diferentes formas de aplicação tópica de flúor e suas correspondentes concentrações de fluoreto e volume aplicados.

PRODUTO	Conc. F ⁻ (%)	Volume Aplicado (ml)	Qtdd. de F ⁻ Aplicado (mg)
NaF 2%	0,90	2,5	22,5
SnF ₂ 8%	1,92	10,0	192,0
SnF ₂ 10%	2,40	10,0	240,0
Fluoreto Acidulado	1,23	10,0	123,0

5 - CONCLUSÕES

5 - CONCLUSÕES

a) Após a aplicação tópica de fluoreto em gel de acordo com a técnica preconizada, há absorção de fluoreto, atingindo-se uma concentração plasmática máxima de 330,0 ng/ml (17,4 μ M/l) entre 1/2 e 1 hora após o tratamento. Quando a aplicação tópica foi feita seguida da ingestão total do excesso de gel, atingiu-se uma concentração plasmática máxima de 2180,0 ng/ml (114,7 μ M/l);

b) Mesmo seguindo rigorosamente a técnica de aplicação de fluoreto em gel, caracterizou-se bioquimicamente uma nefrotoxicidade subclínica decorridas 48 horas do tratamento;

c) Quando da ingestão total do gel utilizado na aplicação tópica caracterizou-se imediatamente uma toxidez manifestada por ânsia de vômitos, sendo que 48 horas após o tratamento manifestou-se uma nefrotoxicidade comprovada bioquimicamente;

d) Analisando-se o metabolismo do fluoreto quando da ingestão total do gel, verificou-se que 70% do fluoreto utilizado foi aproveitado pelo organismo.

6 - RESUMO

6 - RESUMO

No presente estudo foi verificada a absorção de fluoreto após aplicação de fluoreto na forma de fluorfosfato acidulado em gel (Gel II - Oral B, sabor laranja, Instituto Fleming do Brasil S.A., 1,3 g% e pH 3,46) e sua correlação com nefrotoxicidade. Para tal foram realizados dois experimentos, Experimento I, com aplicação tópica de gel preconizada, o qual o pico plasmático atingido foi uma média de 330,0 ng/ml (17,3 $\mu\text{M}/1$) após 30 minutos ao tratamento e verificou-se uma diminuição na concentração de uréia, creatina, sódio e potássio na urina após 48 horas ao tratamento, enquanto que no soro, após 24 horas ao tratamento não se verificou qualquer alteração. No Experimento II, com aplicação tópica de gel preconizada, mas simulando casos acidentais de deglutição total, houve sintomas de efeito colateral como, náuseas e mal-estar, o qual retardou a absorção de fluoreto, e o pico plasmático foi atingido 2 horas após ao procedimento numa concentração de 2180,00 ng/ml (114,7 $\mu\text{M}/1$), o qual se constatou alterações após 48 horas ao procedimento, com aumento de creatinina, uréia

e sódio no soro, e uma diminuição de creatinina, uréia e sódio na urina e uma diminuição na capacidade de depuração para creatinina e uréia.

Essas alterações nas taxas de creatinina, uréia, sódio e potássio plasmático e urinário e alterações nas provas de depuração de creatinina e uréia, indica um distúrbio no trabalho integrado do sistema glomérulo-tubular que representa a função excretora dos rins.

7 - SUMMARY

7 - SUMMARY

The relation between plasma fluoride concentration and nephrotoxicity was studied in humans adults after topical application of fluoride gel. Fluoride gel was applied in four volunteers, three of them spat the remaining gel in the mouth and the fourth swallowed it. The peak of plasma fluoride was reached 30 min. after the topical application in the subjects who spat the fluoride excess, with a mean value of 330.0 ng/ml (17.3 μ M/l). When the gel was ingested, the peak occurred after 2 h with a plasma concentration of 2,180.0 ng/ml (114.7 μ M/l). In both tested conditions, nephrotoxicity was characterized by serum and urine alterations in urea, creatinine and sodium concentrations. Furthermore, the subject who ingested the gel presented side-effects such as nausea and illness. These results suggested that topical fluoride gel application produce changes in renal function.

3 - BIBLIOGRAFIA

8 - BIBLIOGRAFIA

- AASENDEN, R.; BRUDEVOLD, F. & RICHARDSON, B.: Clearance of fluoride from the mouth after topical treatment or the use of a fluoride mouthrinse. Archs. oral Biol., 13: 625-36, 1968.
- BEAL, J.F.; ROCK, W.P.: Fluoride gels. A laboratory and clinical investigation. Br. dent. J., 140: 307-10, 1976.
- BIBBY, B.J.: Preliminary report on the use of sodium fluoride application in carie prophylaxis. J. dent. Res., 21: 314, 1942.
- BRUDEVOLD, F. & De PAOLA, P.F.: Studies on topically applied acidulated phosphate fluoride at Forsyth Dental Center. Dent. Clin. N. Amer., p. 299-308, 1966.
- _____ ; SAVORY, A.; GARDNER, D.E.; SPINELLI, N. & SPEIRS, R.: A study of acidulated fluoride solution. I. In vitro effects on enamel. Arch. oral Biol., 8: 167-77, 1963.
- COUSINS, M.J. & MAZZE, R.I.: Methoxyflurane nephrotoxicity: A study of dose response in man. JAMA, 225(13): 1611-6, 1973.

- COUSINS, M.J.; MAZZE, R.I.; KOSEK, J.C.; HITT, B.A. and LOVE, F.V.: The etiology of methoxyflurane nephrotoxicity. J. Pharmacol. Exp. Ther., 190: 530-41, 1974.
- EKSTRAND, J. & KOCK, G.: Systemic fluoride absorption following fluoride gel application. J. dent. Res., 59(6): 1067, 1980.
- _____ ; _____ ; LINDGREN, L.E. & PETERSON, L.G.: Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults. Caries Res., 15: 213-20, 1981.
- _____ ; _____ ; & PETERSON, L.G.: Plasma fluoride excretion in children following application of the fluoride containing Varnish Duraphat. Caries Res., 14: 185-9, 1980.
- FRASCINO, J.A.; O'FLAHERTY, J.; OLMO, C. & RIVERA, S.: Effect of inorganic fluoride on the renal concentrating mechanism. Possible nephrotoxicity in man. J. Lab. Clin. Med., 79(2): 192-203, 1972.
- HEINTZE, V. & PETERSON, L.G.: Accumulation and clearance of fluoride in human mixed saliva after different topical fluoride treatments. Swedish dental Journal, 3: 141-8, 1979.
- HOCK, J.; GERBER, C.; RHEAUME, M. & HELLDEN, L.: Blood and urine fluoride concentrations associated with topical fluoride applications on dog gingiva. J. dent. Res., 60(8) : 1427-31, 1981.
- HOROWITZ, H.H.: Abusive use of fluoride. J. Colo. St. dent. Ass., 56: 15-6, 1978.
- HOROWITZ, H.S.: Prevenção em Odontologia - Conceitos atuais para a prevenção da cárie dental. (Curso realizado no Congresso Paulista de Odontologia, 10., São Paulo, 1982).

JÄRNBERG, P.O.; EKSTRAND, J. & IRESTEDT, L.: Renal fluoride excretion and plasma fluoride levels during and after enflurane anesthesia dependent on urinary pH. *Anesthesiology* 54: 48-52, 1981.

_____ ; _____ ; _____ & SANTENSSON, J.: Fluoride kinetics and renal function during enflurane anesthesia. *Acta anaesth. Scand. Suppl.* 71, 20-3, 1979.

JOHANSEN, E. & OLSEN, T.O.: Topical fluorides in the prevention and arrest of dental caries, in continuing evaluation of the use of fluorides. *AAAS Selected Symp.*, 11, capter 3, 1979.

KNUTSON, J.M. & ARMSTRONG, W.D.: The effect of topically applied sodium fluoride on dental caries experience. *Publ. Health Rep.*, 58: 1701-15, 1943.

LeCOMPTE, E.J. & WHITFORD, G.M.: The biologic availability of fluoride from alginate impressions and APF gel applications in children. *J. dent.Res.*, 60(4): 776-80, 1981.

LOESCH, W.J. & PINK, T.: Reduction of decay following 1 week unsupervised application of neutral fluoride gel (1,2% F) in rampant caries in children. *Abstrat n° 564. J. dent. Res.*, 59: 408 spec. iss A, 1980.

MAZZE, R.I.: Methoxyflurane nephroptaty. *Environ. Health Perspect*, 15: 111-9, 1976.

_____ ; CALVERLEY, K.R. & SMITH, N.: Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anaesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 46: 265-71, 1977.

_____ ; COUSINS, M.J. & KOSEK, J.C.: Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats. *Anesthesiology*, 36(6):571-87, 1972.

- MAZZE, R.I.; TRUDELL, J.R. & COUSINS, M.J.: Methoxyflurane metabolism and renal disfunction: Clinical correlation in man. *Anesthesiology*, 35: 247-52, 1971.
- MEYERS, H.M.: Fluorides and dental fluorosis. *Manogr. oral Sci.*, 7: 15-20, 1978.
- MOODY, G.J. & THOMAS, J.D.R.: Seletive ion sensitive eletrodes. *Watford, Engl. Merrow*, p.52-5, 1971.
- OHMORI, I.; BRUDEVOLD, F. & GRØN, P.: Acquisition of fluoride by intact surface enamel from acid fluoride phosphate solutions. *J. dent. Res.*, 43: 869, 1964.
- OWEN, D.; MORRIS, M.; ADAIR, J. & BAKKER, V.: Manitoring ingestion and urinary excretion of topical fluoride. *Abstrat n° 1256. J. dent. Res.*, 58: 405 spec. iss. A, 1979.
- PANEIJER, J.H.N.; BRUDEVOLD, F. & HUNT, E.E.Jr.: A study of acidulated fluoride solutions. III. The cariostatic effect of repeated topical sodium fluoride applications with and without phosphate: a pilot study. *Auch. oral Biol.*, 8:183 5, 1963.
- ROLDI, C.R.: Absorção e excreção de fluoreto, ã partir da ingestão de dentifrícios fluoretados nacionais. Tese de mestrado, FOP-UNICAMP, Piracicaba, SP., 1981.
- SEKI, C.T.; BUSCHINELLI, J.T.P.; FERREIRA, L.L.; MATALLO, M.R. V. e MORITA, S.M.: Comunicação sobre fluorose (Trabalho apresentado no II Congresso A.N.M.T., Belo Horizonte, 1981) *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 48-9, 1981.
- SINGER, A.; JOLLY, S.S.; VOGEL, J.J.: Determination of fluoride content of urine by eletrode potencial measurements. *J. Lab. Clin. Med.*, 74: 354-8, 1969.

- STOELTING, R.K. & PETERSON, G.: Methoxyflurane anaesthesia in pediatric patients: Evaluation of anesthetic metabolism - and renal function. *Anesthesiology*, 41(1): 26-9, 1975.
- 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 fosfate solution. A two year experience. *Arch. oral Biol.*, 8: 179-82, 1963.
- WHITFORD, G.M.: Fluoride: Mechanisms of action, efficacy, and safety. *Dental Caries Prevention in Public Health Programs. Proceedings of a Conference.* Edited by Alice M. Horowitz - and Hilah B. Thomas, NIH Publication n° 81-2235, Bethesda, Maryland, USA, August, 1981.

APÊNDICE

APÊNDICE

TABELA 1 - Concentração de fluoreto no plasma, em nanogramas por mililitro (ng/ml), antes e nos tempos após a aplicação tópica de gel.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo (h)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)	
0	23,3	31,6	31,8	28,9	$\pm 4,8$
1/2	396,0	302,6	291,5	330,0	$\pm 54,4$
1	330,0	335,5	313,5	326,4	$\pm 11,4$
2	181,5	178,2	267,3	209,0	$\pm 50,5$
4	-	123,2	-	123,2	-
5	135,3	-	112,2	123,8	$\pm 16,33$
8	56,1	68,2	88,0	70,8	$\pm 16,1$
24	32,9	54,4	37,4	41,6	$\pm 11,4$

TABELA 2 - Concentração de creatinina na urina, em miligramas por 100 ml (mg%) das amostras de urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após aplicação tópica de gel.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempo					
A.E. mg%	190,36	136,91	315,42	214,23	$\pm 91,62$
D.E. mg%	213,99	159,81	233,64	202,48	$\pm 38,24$
T48 mg%	133,68	137,85	155,14	142,22	$\pm 11,38$
T72 mg%	231,61	142,05	219,62	197,76	$\pm 48,62$
T96 mg%	335,75	103,27	270,09	236,37	$\pm 120,0$

TABELA 3 - Concentração de uréia na urina, em gramas por 100 ml (g%) das amostras de urina dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após aplicação tópica de gel.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempos					
A.E. g%	2,10	2,05	0,75	1,63	$\pm 0,765$
D.E. g%	1,90	2,10	2,25	2,08	$\pm 0,176$
T ₄₈ g%	1,05	1,52	1,75	1,44	$\pm 0,357$
T ₇₂ g%	2,90	2,65	2,25	2,60	$\pm 0,328$
T ₉₆ g%	3,80	1,50	2,85	2,72	$\pm 1,156$

TABELA 4 - Concentração de sódio no soro, em miliequivalente por litro (mEq/l), antes e nos tempos após a aplicação tópica de gel.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempos					
0	166,96	156,52	148,69	157,39	$\pm 9,17$
1/2	175,65	189,56	161,74	175,65	$\pm 13,91$
1	189,56	173,04	159,13	173,91	$\pm 15,23$
2	-	203,48	146,08	174,78	$\pm 40,59$
4	-	153,91	-	153,91	-
5	181,74	-	148,69	165,21	$\pm 23,37$
8	181,74	153,91	169,56	168,40	$\pm 13,95$
24	181,74	153,91	151,30	162,32	$\pm 16,87$

TABELA 5 - Concentração de sódio na urina, dos dias A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expresso em miliequivalente por litro (mEq/l).

Voluntários					
	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempos					
A.E. mEq/l	164,35	158,26	211,30	177,97	$\pm 29,02$
D.E. mEq/l	134,78	231,30	217,39	194,49	$\pm 52,18$
T48 mEq/l	88,69	220,87	168,69	159,42	$\pm 66,58$
T72 mEq/l	247,83	205,22	234,78	229,28	$\pm 21,83$
T96 mEq/l	229,56	227,83	246,09	234,49	$\pm 10,08$

TABELA 6 - Concentração de potássio no soro, em miliequivalente por litro (mEq/l), antes e nos tempos após a aplicação tópica de gel.

Voluntários	1	2	3	\bar{x}	σ
Tempos (h)					
0	4,43	4,25	4,01	4,23	$\pm 0,21$
1/2	4,31	4,31	3,63	4,08	$\pm 0,39$
1	4,25	4,13	3,95	4,11	$\pm 0,15$
2	-	3,95	4,01	3,98	$\pm 0,04$
4	-	4,01	-	4,01	-
5	4,31	-	3,78	4,04	$\pm 0,37$
8	4,19	4,01	3,95	4,05	$\pm 0,12$
24	4,25	3,78	3,78	4,04	$\pm 0,44$

TABELA 7 - Concentração de potássio na urina, em miliequivalente por litro (mEq/l) dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após a aplicação de gel.

Voluntários					
Tempos	1	2	3	\bar{x}	σ
A.E. mEq/l	21,31	25,26	47,43	31,33	$\pm 14,08$
D.E. mEq/l	27,33	59,95	49,36	45,54	$\pm 16,64$
T48 mEq/l	17,07	22,77	40,72	26,85	$\pm 12,34$
T72 mEq/l	43,72	14,41	66,15	41,43	$\pm 25,95$
T96 mEq/l	80,26	7,05	57,79	48,36	$\pm 37,50$

a) Perfil da Urinálise Tipo I (I)

a.1) Estudo físico-químico

Após a análise físico-químico das urinas encontramos os seguintes dados, conforme os itens relacionados abaixo:

a.1.1) Aspecto

A análise realizada segundo o aspecto e os dados obtidos estão apresentados na tabela 8.

TABELA 8 - Estudo físico, segundo o aspecto das urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após a aplicação tó

gica de gel. (l = limpido; t = turvo e lt = ligei-
ramente turvo).

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96	120
Voluntários							
1	l	lt	l	l	t	l	lt
2	l	lt	lt	t	lt	l	l
3	t	t	t	t	t	lt	lt

a.1.2) Volume

O volume de urina colhido para a análise, estão apresentados na tabela 9.

TABELA 9 - Volume das amostras colhidas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após a aplicação tópica de gel, expresso em mililitro (ml).

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96	120
Voluntários							
1	1430	1140	59	59	60	65	63
2	990	725	55	60	62	57	55
3	520	520	50	50	59	60	55

a.1.3) Densidade

A densidade das urinas, estão na tabela 10.

TABELA 10 - Densidade das urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a aplicação de gel.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96	120
Voluntários							
1	1013	1020	1021	1003	1021	1021	1007
2	1015	1017	1021	1015	1018	1008	1014
3	1019	1020	1022	1020	1019	1022	1026

a.1.4) pH

O pH das urinas foram determinados e se encontram na tabela 11.

TABELA 11 - pH das urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a aplicação de gel.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96	120
Voluntários							
1	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
2	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
3	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0

a.1.5) Proteína, glicose, corpo cetônico, sangue oculto e pigmento biliar.

Após a análise de todas as amostras de urina dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72, 96 e 120 horas após a aplicação de gel, o resultado obtido foi a ausência de proteína, glicose, corpo cetônico, sangue oculto e pigmento biliar.

a.1.6) Urobilinogênio

A concentração de urobilinogênio na urina das amostras dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72, 96 e 120 horas foram normais.

a.2) Estudo do sedimento urinário

a.2.1) Leucócitos

A concentração de leucócitos na urina, estão a presentados na tabela 12.

TABELA 12 - Concentração de leucócitos na urina dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após a aplicação tópica de gel, expresso em unidades de leucócitos por mililitro de urina.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96	120
Voluntários							
1	2.750	5.000	2.750	1.250	10.750	4.250	8.750
2	1.500	5.000	2.000	1.250	2.000	1.000	2.500
3	17.500	9.000	2.750	3.000	5.000	3.750	6.250

a.2.2) Hemácias

A concentração de hemácias nas urinas, estão a presentados na tabela 13.

TABELA 13 - Concentração de hemácias nas urinas dos dias A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em unidades de hemácias por mililitro de urina.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96	120
Voluntários							
1	1.000	2.000	2.000	2.000	-	1.000	2.000
2	1.000	5.000	2.000	2.000	1.000	1.000	1.000
3	7.000	18.000	10.000	8.000	5.000	3.000	3.000

a.2.3) Cilindros

Após os estudos das amostras das urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72, 96 e 120 horas constatou-se a ausência de cilindros.

a.2.4) Outros elementos

a.2.4.1) Sais

Após o estudo do sedimento urinário, em algumas amostras constatou-se a presença de sais, onde estão relacionados na tabela 14.

TABELA 14 - Cristais de oxalato de cálcio, de ácido úrico e urato de amônio das urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após a aplicação tópica de gel. (- = ausente; + = alguns e ++ = frequentes).

Tempo	Vol. 1			Vol. 2			Vol. 3		
	Ox. de Ca ⁺⁺	Ac. Úrico	Urato de NH ₃	Ox. de Ca ⁺⁺	Ac. Úrico	Urato de NH ₃	Ox. de Ca ⁺⁺	Ac. Úrico	Urato de NH ₃
A.E.	-	-	-	-	-	-	+	-	-
D.E.	-	-	-	++	-	++	++	++	++
24	-	-	-	++	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	++	++	-	+	-	-	++	-	-
96	+	-	-	-	-	-	-	-	-
120	-	-	-	-	-	-	+	-	-

a.2.4.2) Filamentos de muco e células epiteliais de descamação.

Os resultados obtidos do estudo dos sedimentos urinários em relação aos filamentos de muco e células epiteliais de descamação, estão apresentados na tabela 15.

TABELA 15 - Filamentos de muco e células epiteliais de descamação nas urinas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após aplicação tópica de gel. (- = ausente ; + = raros; ++ = abundantes).

Vol.	Filamentos de muco			Células epiteliais de descamação		
	1	2	3	1	2	3
Tempos						
A.E.	+	+	-	+	+	++
D.E.	++	-	-	+	-	++
24	+	+	++	+	+	+
48	+	+	++	+	+	+
72	+	+	++	-	+	++
96	++	+	++	+	+	+
120	++	-	++	+	+	-

TABELA 16 - Concentração de fluoreto no plasma em nanogramas por mililitro (ng/ml), antes e nos tempos após a aplicação tópica de gel.

Tempo	F ⁻ ng/ml
0	14,2
1/2	1.300,0
1	1.630,0
2	2.180,0
3	1.720,0
8	583,0
24	103,0
48	74,0
72	56,1
96	19,5

TABELA 17 - Teor de fluoreto total excretado pela urina durante o dia A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expresso em miligramas por 24 horas (mg/24h).

Tempos (h)	mg/24 h
A.E.	0,7015
D.E.	26,7000
24	2,8812
48	1,4168
72	1,2540
96	1,0176

TABELA 18 - Concentração de creatinina no soro, antes e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em miligramas por 100 ml (mg%).

Tempo (h)	mg%
0	0.550
3	0.450
8	0.625
24	0.675
48	0.875
72	0.550
96	0.610

TABELA 19 - Teor de creatinina excretada nos dias A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel expressos em miligramas por 24 horas (mg/24 h).

Tempo	mg/24 h
A.E.	920,75
D.E.	894,54
24	842,80
48	824,90
72	864,50
96	752,60

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

TABELA 20 - Concentração de uréia no soro dos tempos zero e dos tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em miligramas por 100 ml de soro (mg%).

Tempo (h)	mg%
0	19,125
3	18,695
24	17,870
48	25,020
72	19,740
96	11,825

TABELA 21 - Teor de uréia excretado pela urina nos dias A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expresso em miligramas por 24 horas (mg/24h).

Tempo	g/24 h
A.E.	14,60
D.E.	16,04
24	20,02
48	16,54
72	11,98
96	13,13

TABELA 22 - Concentração de sódio no soro nos tempos zero e tempos após a aplicação tópica de gel expressos - em miliequivalentes por litro (mEq/l).

Tempo	mEq/l
0	140
1/2	142
1	140
2	142
3	141
8	141
24	139
48	148
72	142
96	141

TABELA 23 - Teor de sódio excretado pela urina dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em miliequivalentes por 24 horas (mEq / 24 h).

Tempo	mEq/24 h
A.E.	52,20
D.E.	77,25
24	125,44
48	64,68
72	142,50
96	137,80

TABELA 24 - Concentração de potássio no soro, antes e de tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em miliequivalentes por litro (mEq/l).

Tempo	mEq/l
0	3,8
1/2	4,4
1	3,9
2	4,6
3	4,0
8	4,1
24	4,6
48	4,3
72	4,2
96	4,4

TABELA 25 - Teor de potássio excretado na urina nos dias A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em miliequivalentes por 24 horas (mEq/24 h).

Tempo (h)	mEq/24 h
A.E.	23,80
D.E.	27,73
24	26,85
48	25,56
72	25,93
96	30,10

TABELA 26 - Depuração de creatinina, uréia e fluoreto, antes e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expressos em mililitros por minuto (ml/min.).

Tempo	Creatinina ml/min.	Uréia ml/min.	Fluoreto ml/min.
0	148,18	83,64	34,19
24	112,71	96,06	19,42
48	85,00	60,95	13,29
72	141,89	56,65	15,52
96	111,38	88,02	36,29

a) Perfil da Urinálise Tipo I (II)

a.1) Estudo físico-químico

a.1.1) Aspecto

Os dados segundo o aspecto estão apresentados na tabela 27.

TABELA 27 - Aspecto das urinas dos dias A.E. e D.E. e de tempos após a aplicação tópica de gel (l = limpido ; t = turvo e lt = ligeiramente turvo).

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96
Voluntários						
4	t	lt	lt	t	t	lt

a.1.2) Volume

O volume de urina de 24 horas colhido nos dias A.E. e D.E. e nos tempos 24m 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel, estão apresentados na tabela 28.

TABELA 28 - Volume urinário referente aos dias A.E. e D.E. e nos tempos após a aplicação tópica de gel, expresso em mililitro.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96
Voluntários						
4	575	990	980	770	950	1060

a.1.3) Densidade

A densidade das urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e nos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após a aplicação tópica de gel estão apresentados na tabela 29.

TABELA 29 - Densidade das urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após aplicação tópica de gel.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96
Voluntários						
4	1019	1014	1015	1014	1012	1013

a.1.4) pH

O pH das urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel estão apresentados na tabela 30.

TABELA 30 - pH das urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após aplicação tópica de gel.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96
Voluntários						
4	6,0	6,0	6,0	6,0	7,0	7,0

a.1.5) Proteína, glicose, corpo cetônico, sangue oculto e pigmento biliar.

Nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel estavam ausentes, a proteína, a glicose, o corpo cetônico, o sangue oculto e os pigmentos biliares.

a.1.6) Urobilinogenio

A concentração de urobilinogenio nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel, estavam normais.

a.2. Estudo do sedimento urinário

a.2.1) Leucócitos

A concentração de leucócitos na urina de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel, estão apresentados na tabela 31.

TABELA 31 - Concentração de leucócitos nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos após aplicação tópica de gel, expressos em unidades de leucócitos por mililitro.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96
Voluntários						
4	5.000	3.000	3.000	3.000	1.250	1.000

a.2.2) Hemácias

A concentração de hemácias nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel estão apresentados na tabela 32.

TABELA 32 - Concentração de hemácias nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e nos tempos após aplicação tópica de gel, expresso em unidades de hemácias por mililitro.

Tempos	A.E.	D.E.	24	48	72	96
Voluntários						
4	4.000	3.000	1.000	1.000	1.000	2.000

a.2.3) Cilíndros

Nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tópica de gel, constatou-se a ausência de cilíndros.

a.2.4) Outros elementos

a.2.4.1) Sais

Constatou a presença de alguns cristais de oxalato de Ca^{++} nas urinas de 24 horas após a aplicação tópica de gel.

a.2.4.2) Filamentos de muco e células epiteliais de descamação

Nas urinas de 24 horas dos dias A.E. e D.E. e dos tempos 24, 48, 72 e 96 horas após aplicação tó-pica de gel, foram encontrados algumas células epiteliais de descamação e raros filamentos de muco.