

BRUNO LUIZ LESSA BELLÉ

**ANÁLISE DA SEGURANÇA QUANTO À INGESTÃO DE FLUORETO  
POR APLICAÇÃO TÓPICA PROFISSIONAL OU AUTOAPLICAÇÃO**

Campo Grande  
2012

BRUNO LUIZ LESSA BELLÉ

**ANÁLISE DA SEGURANÇA QUANTO À INGESTÃO DE FLUORETO  
POR APLICAÇÃO TÓPICA PROFISSIONAL OU AUTOAPLICAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Zárate

Campo Grande  
2012

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**BRUNO LUIZ LESSA BELLÉ**

**ANÁLISE DA SEGURANÇA QUANTO À INGESTÃO DE FLUORETO POR  
APLICAÇÃO TÓPICA PROFISSIONAL OU AUTOAPLICAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Zárate

Resultado \_\_\_\_\_

Campo Grande (MS), \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ .

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, por todo amor e carinho dedicados e por serem o meu exemplo de vida, me apoiando em cada momento difícil e comemorando cada nova conquista. Obrigado por tudo!

## **AGRADECIMENTOS**

- A Deus, que nos guia e ilumina, obrigado por mais uma graça alcançada.
- Ao meu pai, Dr. Luiz Carlos, meu grande inspirador, pelo companheirismo e amizade sempre presentes em nosso convívio diário.
- A minha mãe, Professora Mestre Fátima, que doou não somente seu conhecimento, bem como, toda sua atenção e paciência, muito obrigado por estar sempre ao meu lado em cada capítulo da minha vida.
- Ao Professor Doutor Paulo Zárate, pela confiança, paciência e tempo despendidos na condução deste trabalho, meus maiores e sinceros agradecimentos. Obrigado pelo privilégio em tê-lo, novamente, como mestre e orientador.
- Ao meu irmão, João, aos meus amigos e, em especial, à minha noiva Tainá por sempre me oferecer compreensão, apoio e estímulo e dos quais talvez me tenha valido em demasia, subtraindo irrecuperáveis horas de atenção e convívio.
- Aos alunos e professores da UFMS e do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste que colaboraram para a conclusão do presente estudo, especialmente, aos professores Daisilene Castilho, Cibele Zárate, Edílson Zafalon, Luiz Massaharu e Alessandro De Carli, pela convivência e pelo apoio prestado.
- Aos alunos, professores e técnicos que trabalharam ao meu lado no Laboratório de Bioquímica da FOP-UNICAMP, sou eternamente grato por toda atenção despendida, em especial, aos professores Jaime Aparecido Cury e Lívia Tenuta e aos técnicos José Alfredo e Waldomiro.
- Aos alunos voluntários, pais e responsáveis pela atenção, humildade e confiança dispensadas. Um agradecimento especial à diretora Maria Lúcia, professores e funcionários da escola municipal por todo auxílio e acolhimento.

*“Pouca coisa é necessária para transformar  
inteiramente uma vida: amor no coração  
e sorriso nos lábios.”  
(Martin Luther King)*

## RESUMO

**Bellé BLL. Análise da segurança quanto à ingestão de fluoreto por aplicação tópica profissional ou autoaplicação.** Campo Grande; 2012. [Dissertação – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul].

Muitas pesquisas vêm sendo norteadas na busca pelo equilíbrio entre disponibilizar o fluoreto ( $F^-$ ) na cavidade bucal, promovendo o benefício anticárie, e minimizar sua ingestão, reduzindo o risco aos seus efeitos deletérios. Tanto a aplicação tópica de flúor profissional (ATFP) com o fluorfosfato acidulado (FFA), como a escovação com gel fluoretado (EGF) ou autoaplicação, são indicados a indivíduos com alto risco de cárie. No entanto, tendo-se em vista a alta concentração do FFA (1,23%  $F^-$ ), ambos trazem risco à intoxicação aguda. O objetivo deste estudo clínico cruzado foi verificar a segurança quanto ao uso do FFA por meio da ATFP e EGF, além de comparar a quantidade de FFA ingerido, monitorando a concentração de  $F^-$  na saliva e na urina antes e após os procedimentos. Foram selecionados 18 escolares ( $n=18$ ), na faixa etária de seis anos, residentes no município de Campo Grande (MS), que fazem uso de água fluoretada. Para a determinação do teor de fluoreto nas amostras de saliva e urina, foi utilizado o método do eletrodo específico, utilizando-se um eletrodo íon seletivo (Orion Research, 9609 BNWP), acoplado a um analisador de íons (Orion Star A214). A análise da creatinina (Creat) foi utilizada no intuito de validar as coletas de 24 h de urina. Para a determinação da Creat urinária foi utilizado o método de reação cinética de dois pontos, pelo sistema Creatinina K – Cat. 96 (Labtest<sup>®</sup>); o aparelho empregado foi o Analisador Automático Labmax<sup>®</sup> 240 (Labtest<sup>®</sup>). Para a análise estatística, foram utilizados os testes de Friedman, Kruskal-Wallis e ANOVA de uma via, com nível de significância de 5 %. Os resultados mostraram que ao realizarem a ATFP e a EGF, as crianças ingeriram, respectivamente,  $0,15 \pm 0,04$  e  $0,17 \pm 0,06$  mg  $F^-$ /kg de peso corporal. Não foi observada diferença significativa na concentração de  $F^-$  na saliva, quando da realização da ATFP e EGF. Quanto ao teor de flúor excretado na urina, para a ATFP, os valores foram de  $0,52 \pm 0,18$  mg  $F^-$ /dia, valores semelhantes à EGF ( $0,59 \pm 0,35$ ,  $p > 0,05$ ) e ambos, estatisticamente diferentes ao controle ( $0,38 \pm 0,18$ ,  $p < 0,05$ ). Concluiu-se que a aplicação tópica de flúor, utilizando um veículo de alta concentração, na ATFP ou EGF, é segura quanto ao risco à intoxicação aguda, observados o cumprimento dos protocolos clínicos e as quantidades do produto utilizado.

Palavras-chave: cárie dentária, urina, fluoreto de fosfato acidulado

## **ABSTRACT**

**Bellé BLL. Analysis of the safety in fluoride intake by professional topical application or self-application.** Campo Grande; 2012. [Thesis – Federal University of Mato Grosso do Sul].

Many researches have been conducted to find the balance between providing fluoride ( $F^-$ ) in the oral cavity, promoting anticaries benefit, and minimizing its intake, reducing risk to deleterious effects. Both professional topical application with acidulated phosphate fluoride (APF), and the brushing with fluoride gel or self-application are indicated to high-risk decay patients. However, considering the high concentration of APF (1,23%  $F^-$ ) both carry a risk for acute intoxication. The aim of this clinical crossover study was to assess safety, regarding APF administration by professional topical application and self-application, comparing fluoride intake and monitoring saliva and urine  $F^-$  concentration before and after procedures. We selected 18 schoolchildren ( $n = 18$ ), six-year-olds, living in Campo Grande (MS), intaking fluoridated water. The  $F^-$  analyses was carried out using specific electrode method with an ion selective electrode (Orion Research, 9609 BNWP) coupled to an ion analyzer (Orion Star A214). The analysis of creatinine (Creat) was used in order to validate 24 h urine samples. The Creat urinary determination method used was reaction two points kinetics reaction, system Creatinine K - Cat 96 (Labtest<sup>®</sup>); the instrument was Auto-Analyzer<sup>®</sup> Labmax 240 (Labtest<sup>®</sup>). For statistical analysis, we used the Friedman test, Kruskal-Wallis and the one way ANOVA, 5% significance level. When conducting professional topical application and self-application, children ingested, respectively,  $0,15 \pm 0,04$  and  $0,17 \pm 0,06$  mg  $F^-$ /Kg of body weight. There was no significant difference in saliva  $F^-$  concentration. Regarding  $F^-$  urinary excretion, professional topical application values were  $0,52 \pm 0,18$  mg  $F^-$ /day, similar to self-application ( $0,59 \pm 0,35$ ,  $p > 0,05$ ) and both statistically different from control ( $0,38 \pm 0,18$ ,  $p < 0,05$ ). It was concluded that topical fluoride application is safe regarding the risk of acute intoxication, provided that strict clinical protocols and the amount of product used are followed.

Keywords: dental caries, urine, acidulated phosphate fluoride

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Quantidade de fluoreto ingerido ( $\text{mg F}^-/\text{Kg}$ ) por crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos de aplicação tópica de fluoreto ( $n=18$ ).....43
- Tabela 2 – Concentração de fluoreto ( $\mu\text{g F}^-/\text{mL}$ ) na saliva de crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos tópicos de utilização de fluoreto ( $n=18$ ).....44
- Tabela 3 – Quantidades de fluoreto ingerido e excretado pela urina e creatinina urinária, por crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos de utilização tópica de fluoreto ( $n=18$ )..... 46
- Tabela 4 – Quantidades de fluoreto ingerido e excretado pela urina por crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos de utilização de fluoreto ( $n=18$ )..... 46

## LISTA DE FIGURAS

Fluxograma 1 – Delineamento do estudo.....	37
Esquema 1 – Sequência de aferições de peso dos materiais e volume da expectoração para a ATFP.....	38
Gráfico 1 – Fluoreto ingerido por crianças de seis anos de idade após realização de três métodos de aplicação tópica de fluoreto.....	44
Gráfico 2 – Variação da concentração de fluoreto na saliva de crianças de seis anos de idade, em diferentes tempos, após a realização de três métodos tópicos de utilização de fluoreto.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATFP	Aplicação Tópica de Flúor Profissional
Ca	Cálcio
CaF <sub>2</sub>	Fluoreto de Cálcio
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CPO-D	Cariado, Perdido, Obturado - Dente
Creat	Creatinina
DES-RE	Desmineralização-Remineralização
DPT	Dose Provavelmente Tóxica
EGF	Escovação com Gel Fluoretado
ESC	Escovação com Dentifrício Fluoretado
EUA	Estados Unidos da América
F <sup>-</sup>	Íon Fluoreto
FFA	Fluorofosfato Acidulado
FFEU	Fração de Fluoreto Excretada na Urina
FFR	Fração de Fluoreto Retida
FOP	Faculdade de Odontologia de Piracicaba
g	Gramma
h	Hora
HF	Ácido Fluorídrico
kg	Quilograma
L	Litro
MFP	Monofluorofosfato de Sódio
min	Minuto
mL	Mililitro
mg F <sup>-</sup> /dia	Miligramma de Fluoreto por Dia
mg F <sup>-</sup> /kg/dia	Miligramma de Fluoreto por Quilo de Peso Corporal por Dia
mV	Milivoltagem
MS	Mato Grosso do Sul
NaF	Fluoreto de Sódio
NIH	<i>National Institutes of Health</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Potencial Hidrogeniônico
ppm	Parte por Milhão
P	Peso
PE	Produto da Expectoração
PES	Produto da Escovação
s	Segundo
SP	São Paulo
t	Tempo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TISAB	<i>Total Ionic Strength Adjustor Buffer</i>
TFID	Total de Fluoreto Ingerido Diariamente
UFMS	Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
$\mu\text{g}$	Micrograma
$\mu\text{mol}$	Micromol

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual
±	Mais ou Menos
$p$	Probabilidade (do $p$ valor)
$r$	Coefficiente de Correlação Linear
®	Marca Registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
<b>2.1 Fluoretos e redução de cárie dentária</b> .....	18
<b>2.2 Toxicologia e metabolismo dos fluoretos</b> .....	21
2.2.1 <u>Ingestão e absorção dos fluoretos</u> .....	23
2.2.2 <u>Interação dos fluoretos na saliva</u> .....	25
2.2.3 <u>Excreção do fluoreto na urina</u> .....	30
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	35
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	36
4.1 Aspectos éticos.....	36
4.2 Sujeitos da pesquisa.....	36
4.3 Delineamento do estudo.....	37
4.4 Aplicação Tópica de Flúor Profissional (ATFP).....	38
4.5 Escovação com gel fluoretado (EGF).....	39
4.6 Grupo controle (fase de controle).....	39
4.7 Coletas das amostras de saliva.....	40
4.8 Coletas das amostras de urina.....	40
4.9 Análises laboratoriais.....	41
4.9.1 <u>Concentração de fluoreto</u> .....	41
4.9.2 <u>Concentração de creatinina (Creat)</u> .....	42
4.10 Análise estatística.....	42
<b>5 RESULTADOS</b> .....	43
5.1 Aspectos gerais.....	43
5.2 Fluoreto ingerido.....	43
5.3 Concentração de fluoreto na saliva.....	44
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	47
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	53
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	54
<b>APÊNDICES</b> .....	66
<b>ANEXO</b> .....	72

## 1 INTRODUÇÃO

Se por um lado o avanço técnico-científico tenta solucionar questões de alta complexidade, propondo soluções que envolvam nanotecnologia e manipulação de células tronco, por outro, continuam as pesquisas direcionadas a antigos problemas de saúde, como por exemplo, a cárie dentária.

O termo cárie dentária é usado para descrever os sinais e sintomas de uma dissolução química das estruturas dentais, causada pelos inúmeros eventos metabólicos ocorridos no biofilme, ou placa, que cobrem uma superfície dental (FEJERSKOV *et al.*, 2011).

Nos últimos anos foram observadas significativas reduções na incidência e prevalência de cárie em diversos países do mundo. No entanto, esse declínio tem ocorrido de maneira desigual, associado principalmente às disparidades socioeconômicas, às diferenças regionais e à polarização da cárie, onde um elevado índice CPO-D<sup>1</sup> (cariado, perdido, obturado - dente) é observado em um reduzido percentual da população (NARVAI *et al.*, 2006).

A utilização do fluoreto, como agente terapêutico, é considerada uma das medidas de maior impacto no controle da cárie dentária (BRATTHAL *et al.*, 1996; CURY, 2001). Dentre suas diversas formas de utilização destacam-se os dentifrícios e a água fluoretada, recomendados como base fundamental ao planejamento dos programas preventivos, independente do risco à doença. A administração em altas concentrações, na forma de gel, bochechos e vernizes fluoretados são indicados especialmente aos indivíduos considerados de alto risco à doença, atuando, portanto, como coadjuvantes aos dentifrícios e à água (CDC, 2001; ANUSAVICE, 2005).

A administração de fluoretos em altas concentrações é a medida profilática mais utilizada na prática clínica (RILEY *et al.*, 2010). O principal benefício esperado estaria relacionado à formação local de depósitos de fluoreto de cálcio (CaF<sub>2</sub>) que agiriam como um reservatório à liberação lenta do íon fluoreto (F<sup>-</sup>). Esses reservatórios de F<sup>-</sup> proporcionariam níveis mais elevados nos fluidos orais durante

---

<sup>1</sup> Índice de cárie dentária para dentes permanentes. Para o cálculo, tendo-se como unidade o indivíduo, soma-se o total de dentes cariados, perdidos e obturados.

períodos mais longos, interferindo assim no processo de desmineralização, induzindo à remineralização da superfície dentária (RØLLA; SAXEGAARD, 1990).

Em muitos países, os géis fluoretados têm sido amplamente utilizados individualmente nos consultórios odontológicos e/ou coletivamente nas escolas, através das autoaplicações supervisionadas. Tais métodos estariam associados a uma redução média de 28% no índice CPO-D, tendo sua eficácia diretamente relacionada ao aumento da frequência e quantidade utilizadas durante o tratamento. Dentre as formas de gel disponibilizadas comercialmente, o gel de Flúor-Fosfato-Acidulado (FFA), na concentração de 12.300 ppm F<sup>-</sup>, destaca-se por ser amplamente avaliado e utilizado na prática clínica (MARINHO *et al.*, 2008a).

Embora a eficácia e segurança quanto ao uso dos fluoretos fundamente-se em um relevante aporte científico na literatura mundial, o controle da cárie tem sido acompanhado por um aumento na incidência de fluorose dental. Logo, essa constatação municia àqueles que se posicionam radicalmente contra o uso dos fluoretos, o que justifica a necessidade de novas investigações confrontando o risco de intoxicação frente aos benefícios proporcionados (CANGUSSU *et al.*, 2002).

Em relação à toxicidade crônica, duas anomalias ou condições clínicas de interesse são observadas, a fluorose óssea e a fluorose dentária (CDC, 1999; SAMPAIO, 2008). A fluorose dentária é caracterizada como uma hipomineralização na subsuperfície do esmalte (FEJERSKOV *et al.*, 1974), relacionada à ingestão de fluoreto por um longo período, durante as fases de maturação e desenvolvimento dentário (AOBA; FEJERSKOV, 2002).

Tendo em vista a reduzida frequência de suas aplicações, o gel de FFA apresenta um risco mínimo à fluorose dental. A administração realizada conforme as técnicas preconizadas para Aplicação Tópica de Flúor Profissional (ATFP) ou autoaplicação, seriam suficientes para eliminar quaisquer possibilidades de intoxicação crônica pelo gel (CDC, 2001).

A intoxicação aguda está associada à ingestão de uma única e elevada dose de F<sup>-</sup>. Por tratar-se de um quadro agudo, a manifestação dos sinais e sintomas ocorre em poucos minutos. Na maioria dos casos ocorrem náuseas e dores epigástricas, frequentemente acompanhadas por hematêmese e cefaleia. Enquanto isso, nos quadros mais extremos, distúrbios eletrolíticos (hipocalcemia e hipercalemia) acabam por desencadear a diminuição nas funções renais e cardiorrespiratórias. Se não forem realizadas medidas emergenciais satisfatórias, a

depressão dos sinais vitais é seguida por acidose metabólica e respiratória, confusão mental e perda da consciência e, em alguns casos, ocorre o óbito do indivíduo (WHITFORD, 1996).

A Dose Provavelmente Tóxica (DPT), que equivale à dose mínima à qual poderia ocorrer a manifestação dos primeiros sinais clínicos, estaria estimada em torno de 5,0 mg F<sup>-</sup>/kg de massa corpórea, sendo que doses acima de 15 mg F<sup>-</sup>/kg poderiam resultar em acidentes fatais (BAYLESS; TINANOFF, 1985).

Levando-se em consideração a alta concentração do FFA, tanto a ATFP quanto a autoaplicação trazem risco por intoxicação aguda (WHITFORD, 1987). Por estar associada a procedimentos coletivos, muitas vezes supervisionados por pessoal técnico, espera-se maior dificuldade no controle e padronização da autoaplicação quando comparada à ATFP, um procedimento clinicamente controlado (RIPA, 1990).

A ATFP pode ser realizada diretamente em moldeiras ou sob isolamento relativo, utilizando-se cotonetes<sup>®</sup>, pincéis ou bolinhas de algodão para aplicação. Comparando a retenção de F<sup>-</sup> na cavidade oral proporcionada por algumas técnicas de ATFP, LeCompte e Doyle (1982) observaram que entre as técnicas mais utilizadas, a aplicação sob isolamento relativo apresentou melhores resultados que o uso de moldeiras pré-fabricadas, além de permitir um maior controle operatório quanto à ingestão de F<sup>-</sup>, aumentando a segurança do procedimento.

Uma das formas mais utilizadas de autoaplicação, a Escovação com Gel Fluoretado (EGF) é considerada um método prático e com grande aceitação entre as crianças e seus responsáveis. Devido à sua grande aplicabilidade, a EGF destaca-se em termos de Saúde Pública por ser propícia aos procedimentos coletivos (PINTO, 1993).

Atualmente, grande parte das pesquisas direcionadas aos fluoretos fundamenta-se na determinação de parâmetros seguros quanto à sua administração. Inserido nesse contexto, o uso de biomarcadores tem sido utilizado visando o monitoramento à exposição dos fluoretos, quer seja através dos níveis plasmáticos, excreção na urina, unhas e cabelos, como também concentrações de F<sup>-</sup> nos fluidos orais como saliva, biofilme e fluido gengival (WHITFORD, 1994; PESSAN *et al.*, 2005).

A biodisponibilidade dos fluoretos nos fluidos orais constitui um mecanismo fundamental no controle da cárie (FEJERSKOV *et al.*, 1981). Já a urina apresenta-se

como um importante biomarcador de exposição, por relacionar a excreção de fluoreto à dose ingerida diariamente (VILLA *et al.*, 2010).

Logo, utilizar a urina como um parâmetro de exposição ao  $F^-$  e a saliva como um parâmetro de biodisponibilidade, estaria de acordo com o desafio estabelecido em comparar risco e benefício na utilização dos fluoretos. Entretanto, não há uma investigação comparando a segurança da ATFP com a EGF, em termos de ingestão e eliminação de  $F^-$  por crianças, cujo peso corporal pode dispô-las à maior risco de intoxicação aguda.

Fundamentado nessas informações, este estudo clínico cruzado, controlado, realizado em escolares de seis anos de idade do município de Campo Grande (MS), teve como objetivo avaliar a ingestão, os níveis salivares e o teor de fluoreto excretado na urina, comparando a segurança na administração de um gel de FFA, por dois métodos, a ATFP e a EGF.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Fluoretos e redução de cárie dentária

Em 2006, Narvai *et al.* publicaram um estudo no qual mencionavam que a cárie dentária constitui um importante problema de saúde pública em várias localidades do mundo, inclusive no Brasil. Atualmente, nenhuma investigação sustenta que essa conjuntura tenha se alterado.

Com base nos dados obtidos no SB Brasil 2010 - Pesquisa Nacional de Saúde Bucal, a média do índice CPO-D observada aos 12 anos de idade foi de 2,07. Apesar da redução de 26,2% em relação ao levantamento epidemiológico anterior, o SB Brasil 2003 - Condições de Saúde Bucal na População Brasileira 2002-2003, o país ficou aquém da meta estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o ano de 2010 (CPO-D médio < 1,0). A análise das estimativas revelou, ainda, expressivas diferenças regionais nas médias do índice. As regiões Norte (com 3,16), Nordeste (2,63) e o Centro-Oeste (2,63) apresentaram números significativamente superiores às regiões Sul (2,06) e Sudeste (1,72), corroborando a hipótese de que o declínio da cárie continua ocorrendo de maneira desigual no Brasil (BRASIL, 2004; BRASIL, 2011).

O uso dos fluoretos exerceu um papel fundamental na redução dos índices de cárie em todo mundo. No Brasil, a fluoretação das águas de abastecimento público e o uso dos dentifrícios fluoretados destacam-se como os principais métodos utilizados, pois devido sua abrangência populacional, tornaram-se medidas essenciais aos programas de prevenção e controle da doença (CURY *et al.*, 2004).

O fluoreto inibe a progressão das lesões cariosas, principalmente, por proporcionar resistência e interferir na dissolução do esmalte. Uma elevada concentração de F<sup>-</sup> na apatita do esmalte inibe o processo de desmineralização do tecido, enquanto a alta concentração de cálcio iônico, fosfato, hidroxila (pH alto) ou F<sup>-</sup> na saliva, também prevenirá sua dissolução, induzindo à remineralização. Destaca-se, também, o papel fundamental exercido pelos depósitos de fluoreto de cálcio (CaF<sub>2</sub>) (FEATHERSTONE, 1999; CURY, 2001). Tal capacidade é atribuída ao efeito de pequenas e prolongadas elevações nos níveis de F<sup>-</sup> na placa e saliva, que

mesmo em níveis críticos de pH, promovem a redução na desmineralização e induzem à remineralização do esmalte (LYNCH *et al.*, 2004).

Embora sejam classificados conforme o método de liberação de  $F^-$ , tópico ou sistêmico, há evidência científica de que mesmo os métodos sistêmicos, como o sal e a água fluoretados, promovam um maior benefício por meio do efeito tópico, ao retornarem à cavidade bucal (FEATHERSTONE, 1999). Dentre as principais formas de administração tópica de fluoretos, destacam-se o uso dos enxaguatórios bucais, vernizes, dentifrícios e géis fluoretados (MARINHO *et al.*, 2008b).

De acordo com Elwood *et al.* (2011), não existe um método definitivo de liberação de  $F^-$  apropriado para todos os indivíduos, sendo que fatores locais e individuais, além dos riscos, benefícios e custo-efetividade devem ser considerados na elaboração dos programas de saúde bucal. Além disso, a combinação dos métodos e o uso de fluoretos de alta concentração, como o flúor-gel, estariam recomendados, fundamentalmente, aos pacientes com alto risco à cárie.

Esta indicação está embasada nos numerosos estudos laboratoriais, clínicos e epidemiológicos, desenvolvidos nas últimas décadas, que proporcionaram um significativo respaldo científico quanto à utilização do gel à base de fluorfosfato acidulado<sup>1</sup> (FFA) no controle da cárie dentária (NEWBRUN, 2011).

A concentração do gel de FFA é um importante fator a ser considerado. Wiegand *et al.* (2005) compararam um gel de FFA de alta concentração (1,25%) à um gel de baixa concentração (0,15%) e observaram que quanto maior a concentração, menor a desmineralização da superfície do esmalte.

Em relação à redução no índice CPO-D, proporcionada por tratamentos com diferentes formas de aplicação tópica de  $F^-$ , Bruun *et al.* (1982) analisaram os resultados de diversos estudos clínicos, com um acompanhamento mínimo de dois anos. Os pesquisadores observaram reduções de 23-36% entre os tratamentos, com os melhores resultados obtidos na escovação supervisionada com dentifrício (36%) e na ATFP com FFA (34%); a escovação não supervisionada com dentifrício proporcionou o menor benefício (23%). A ATFP com solução neutra de fluoreto de sódio (NaF) 2% promoveu uma redução de 25%, enquanto os enxaguatórios (NaF 0,2%) e as gomas de mascar uma redução aproximada de 28%.

---

<sup>1</sup> Solução gel de NaF 1,23% acidulado em ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ) 0,1 M.

O efeito de aplicações tópicas semestrais de FFA foi observado por Pinto (1993). Após um ano de acompanhamento, constatou-se que a realização de aplicações tópicas semestrais de gel de FFA (12.300 ppm F<sup>-</sup>) possibilitou uma diminuição na incidência de cárie em regiões com e sem F<sup>-</sup> na água de consumo público, podendo o método ser considerado seguro por não ocasionar reações tóxicas imediatas ou mediatas nas crianças. Em localidades sem fluoretação da água, a redução na incidência de cárie foi de 35% em crianças de seis anos de idade, enquanto nas localidades com F<sup>-</sup> na água, o declínio foi de 29%.

Lagerweij e Ten Cate (2002), em um estudo *in situ*, compararam o uso de dentifrícios fluoretados (1.450 ppm F<sup>-</sup>) ao uso combinado de uma autoaplicação diária de FFA (12.500 ppm F<sup>-</sup>), durante quatro semanas. A experiência mostrou um aumento na incorporação de F<sup>-</sup> ao esmalte ( $p < 0,001$ ) e uma maior remineralização na camada superficial das lesões cáries ( $p < 0,05$ ) no grupo em que o FFA foi utilizado como adjuvante, mensurado pela técnica de microrradiografia.

Além da prevenção de lesões incipientes, o uso do FFA demonstrou efetiva capacidade no controle de lesões ativas de cárie dental, conforme observado em um programa de tratamento individualizado, baseado na orientação de higiene oral, uso de dentifrícios e EGF. Os resultados obtidos corroboram a recomendação do controle das lesões cáries por meio de tratamentos não invasivos, uma vez que do total de 80 superfícies com lesões cáries, apenas três permaneceram ativas dois anos após o tratamento proposto (MALTZ *et al.*, 2003).

Stokes *et al.* (2011) observaram os efeitos de um programa de prevenção à cárie, baseado na EGF, em pacientes considerados de alto risco à doença. Após dois anos, os pesquisadores observaram redução de 30% no índice CPO-D no grupo que realizou a EGF duas vezes por semana, quando comparado àqueles que mantiveram os hábitos normais de higiene bucal.

Apesar de haver um consenso em relação à efetividade dos fluoretos na prevenção e no controle da cárie dentária (NIH, 2001), a administração inadequada dos produtos fluoretados pode resultar em efeitos colaterais indesejados, diretamente proporcionais à quantidade e frequência de F<sup>-</sup> ingerido (AOBA; FEJERSKOV, 2002).

## 2.2 Toxicologia e metabolismo dos fluoretos

A toxicologia dos fluoretos pode ser diferenciada em duas modalidades: aguda, relacionada à ingestão de alta concentração de  $F^-$  em uma única dose, podendo resultar em acidentes fatais; e a crônica, que corresponde a fluorose dentária e a fluorose óssea (CDC, 1999; SAMPAIO, 2008).

A fluorose dentária é caracterizada como uma hipomineralização na subsuperfície do esmalte, relacionada à ingestão de  $F^-$  durante as fases de maturação e desenvolvimento dentário (FEJERSKOV *et al.*, 1974). Em relação ao efeito entre dose e resposta, o parâmetro mais utilizado para discutir o uso de fluoretos, quanto à fluorose dental, foi sugerido por Burt (1992). Segundo o autor, uma dose entre 0,05 e 0,07 mg  $F^-$ /kg de peso corporal/dia (mg  $F^-$ /kg/dia) deveria ser respeitada como dose limite na ingestão diária de  $F^-$ , no intuito de prevenir o desenvolvimento da fluorose dental esteticamente comprometedora.

Além dos casos endêmicos, relacionados às altas concentrações de  $F^-$  na água de consumo humano, é fundamental que se considere a associação entre água e dentifrícios fluoretados, uma vez que essa seria a principal explicação para o aumento na incidência de fluorose dental (PENDRYS *et al.*, 1996; NEWBRUN, 2010).

Logo, para reduzir a ingestão de fluoretos e minimizar o risco à fluorose, pequenas quantidades, além da escovação supervisionada, deveriam ser recomendadas para crianças menores de seis anos de idade. Deve-se ressaltar que estas crianças ainda não possuem um controle satisfatório da deglutição, especialmente aquelas com menos de três anos, mais suscetíveis à manifestação de uma fluorose esteticamente significativa (FRANZMAN *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2008).

Já a fluorose óssea refere-se a uma condição clínica de maior severidade que a fluorose dental. Esta alteração é diretamente associada a uma ingestão de elevadas doses de  $F^-$  por períodos prolongados. Apesar de não possuir um momento específico de suscetibilidade, tal anomalia apresenta níveis de prevalência muito inferiores quando comparada à fluorose dental (SAMPAIO, 2008).

Além disso, os relatos encontrados na literatura sugerem que os fluoretos interferem muito pouco ou, aparentemente, não interferem na resistência óssea. Quanto à intoxicação aguda, o quadro clínico desenvolve-se rapidamente após a

ingestão de uma elevada dose de  $F^-$ . A sintomatologia acomete principalmente o sistema gastrointestinal, causando dores epigástricas, náuseas, vômito e, em alguns casos, excessiva salivação, sudorese, cefaleia e diarreia. Quando doses potencialmente letais são ingeridas, podem aparecer sinais miopatológicos, como espasmos, tetania e convulsões. Na sequência, podem ser observadas alterações no sistema cardiovascular, tais como, arritmia cardíaca, queda súbita da pulsação e da pressão arterial. Finalmente, as funções renais e respiratórias são afetadas, ocorrendo acidose respiratória e metabólica, seguidos por confusão mental e perda de consciência. Medidas emergenciais tornam-se extremamente necessárias à estabilização e reversão do quadro de intoxicação (WHITFORD, 1996).

Em relação à Dose Provavelmente Tóxica (DPT), os sintomas gastrointestinais são associados à ingestão de aproximadamente 5 mg  $F^-$ /kg de massa corpórea. Sinais mais severos são descritos acima desse limite. No entanto, os dados sobre a dose provavelmente letal ao ser humano variam muito na literatura e poucos estudos relacionam um valor exato para isso. Estima-se que acima de 15 mg  $F^-$ /kg de massa corpórea, os sinais vitais sejam afetados, podendo evoluir ao óbito do paciente (BAYLESS; TINANOFF, 1985).

Em um estudo experimental em animais, Whitford *et al.* (1990) avaliaram a toxicidade de várias formas de administração de NaF e monofluorofosfato de sódio (MFP). Os resultados obtidos sugeriram que a letalidade das doses independe da composição química ou do veículo (água ou dentífrico) utilizado, estando relacionada diretamente à quantidade de  $F^-$  ingerida.

Alguns cuidados devem ser adotados durante a administração de produtos com altas concentrações de  $F^-$  para minimizar a quantidade ingerida. É fundamental, por exemplo, que haja a expectoração do produto remanescente na cavidade oral, tanto pra os procedimentos de ATFP quanto à EGF. Além disso, a quantidade utilizada e o uso de sugadores, no caso da ATFP, também aumentariam a segurança dos procedimentos (LECOMPTE; DOYLE, 1982; EISEN; LECOMPTE, 1985; LECOMPTE, 1987).

Considerando-se as principais vias de absorção e excreção dos fluoretos no organismo, o tratamento para intoxicação aguda consistiria na tentativa de minimizar a absorção pelo trato gastrointestinal com a indução de vômito e ingestão de altas quantidades de cálcio (*e.g.*: leite e gluconato de cálcio). Nos casos mais graves (doses acima de 15 mg  $F^-$ /kg), a internação hospitalar com monitoramento dos sinais

vitais, a administração de soluções intravenosas para reversão do quadro (ex.: gluconato de cálcio, glicose, lactato de sódio ou bicarbonato de sódio) e o uso de diuréticos devem ser considerados, uma vez que a urina é a principal via de excreção do  $F^-$  pelo organismo (BAYLESS; TINANOFF, 1985).

### 2.2.1 Ingestão e absorção dos fluoretos

Ao ser ingerido, o  $F^-$  é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. A maior parte do  $F^-$  é absorvida no estômago, sendo que a taxa de absorção de  $F^-$  estará diretamente relacionada a diversos fatores, como o conteúdo e composição estomacal, mais especificamente, ao pH e dieta (MARTHALER, 1999).

Além da presença de alimentos no estômago, outro fator determinante é a composição da dieta, ou ainda, a ingestão do  $F^-$  com outros alimentos. Alguns alimentos contendo altas concentrações de cátions reativos ao  $F^-$ , como o cálcio, alumínio e magnésio, levariam à formação de complexos insolúveis. Uma vez que a absorção do  $F^-$  pelo organismo é proporcional à solubilidade do mesmo, a formação desses complexos insolúveis resultaria em uma menor absorção de  $F^-$  no trato gastrointestinal (TRAUTNER; EINWAG, 1989; CURY *et al.*, 2005).

Devido à polaridade do  $F^-$ , muito de sua capacidade de difusão no organismo deve-se à formação do ácido fluorídrico (HF). A polaridade da molécula de HF facilita sua absorção pelas células e quanto menor o pH, maior a formação de HF e migração do  $F^-$  para a corrente sanguínea, aumentando assim sua toxicidade. Após a absorção estomacal, o  $F^-$  passa a ser lentamente absorvido no intestino delgado, predominantemente na forma iônica (MESSER; OPHAUG, 1993).

Em seguida, os níveis plasmáticos de  $F^-$  aumentam rapidamente, atingindo um pico entre 20 e 60 min pós-ingestão, sendo o plasma considerado a mais importante via de distribuição do  $F^-$  ao organismo, tanto aos tecidos moles quanto aos tecidos mineralizados. Aproximadamente 50% do  $F^-$  absorvido acabam excretados pela urina nas primeiras 24 h, enquanto a maior parte do remanescente associa-se aos tecidos calcificados (EKSTRAND, 1996; WHITFORD, 1996).

É importante ressaltar que não existe um mecanismo de homeostasia de  $F^-$  no organismo. As concentrações encontradas no plasma dependem diretamente da quantidade ingerida, havendo um equilíbrio relativo entre essas variáveis e o  $F^-$  associado aos tecidos mineralizados (ELWOOD *et al.*, 2011).

Após sua ingestão, o retorno do  $F^-$  à cavidade bucal ocorre pela saliva e, principalmente, via fluido gengival, o qual apresenta uma concentração semelhante a do plasma sanguíneo. No entanto, assim como na superfície do esmalte, a saliva total apresenta teores variáveis e mais elevados, influenciados por fatores exógenos, *e.g.*, alimentos, água e produtos odontológicos (WHITFORD *et al.*, 1999). Deve-se destacar que a presença do  $F^-$  nos fluidos orais, mesmo em baixas concentrações iônicas, constitui um mecanismo fundamental no controle da cárie dentária (FEJERSKOV *et al.*, 1981).

Quanto à ingestão de  $F^-$  proveniente das diversas fontes de exposição, estima-se que a dose diária ingerida pela dieta esteja situada entre 20 e 45%, enquanto aproximadamente 55 a 80% decorrem da ingestão dos dentífricos (GUHA-CHOWDHURY *et al.*, 1996; ROJAS-SANCHEZ *et al.*, 1999; PAIVA *et al.*, 2003).

Borysewicz-Lewicka *et al.* (2007) avaliaram a quantidade de  $F^-$  ingerido em procedimentos de EGF em crianças de duas faixas etárias, sete e onze anos de idade, somando-se o produto da expectoração, o produto do enxágue bucal e da lavagem das escovas. Entre 76,2% e 93,3% do gel de FFA administrado foi recuperado da cavidade oral, onde resultados similares foram encontrados em ambos os grupos. Os autores concluíram que o total de  $F^-$  ingerido após a EGF estaria situado dentro dos limites considerados aceitáveis quanto ao risco de intoxicação aguda.

Opydo-Szymaczek e Opydo (2010) compararam a quantidade de  $F^-$  ingerido após a administração de produtos com alta concentração de  $F^-$  (espuma – NaF 2%, flúor-gel à 1,25% e dentífrico - Duraphat 5.000<sup>®</sup>, Colgate, 1,1% NaF) em diferentes técnicas de aplicação (EGF, escovação com dentífrico e ATFP utilizando moldeiras). Na EGF e na escovação não foram observadas diferenças entre os produtos utilizados (flúor-gel ou dentífrico). Quanto à ATFP, a quantidade de  $F^-$  ingerido após a utilização da espuma foi menor que a ingestão pelo flúor-gel ( $p < 0,01$ ). Os procedimentos de ATFP resultaram em maiores quantidades de  $F^-$  ingerido, quando comparados aos demais ( $p < 0,05$ ). Vale ressaltar que diferentes quantidades de  $F^-$  foram utilizadas durante os procedimentos analisados: 0,6 g para EGF flúor-gel; um grama para escovação com dentífrico; oito e três gramas para ATFP flúor-gel e dois gramas para ATFP espuma.

### 2.2.1 Interação dos fluoretos na saliva

O consumo frequente de carboidratos fermentáveis influencia significativamente na dinâmica da cárie dentária. Logo, a limpeza (*clearence*) salivar representa um importante mecanismo de diluição e eliminação de açúcares da cavidade bucal. Além disso, outras propriedades salivares como a capacidade tampão, proteínas salivares, composição inorgânica e a presença de  $F^-$  interferem diretamente no desenvolvimento da cárie dentária (BARDOW *et al.*, 2011).

Barone e Nancollas (1978) observaram que a presença de  $F^-$  na concentração de 0,1-1,0 ppm  $F^-$  tende a promover o desenvolvimento de fluorapatita, além de favorecer a deposição de fosfato de cálcio na superfície do esmalte, o que estaria de acordo com as teorias atuais sobre os fluoretos.

Há provas contundentes de que o  $F^-$  em baixas concentrações pode ter um efeito profundo sobre o processo de desmineralização e remineralização (DES-RE) do esmalte dentário, por mais de 12 h após sua administração. Lynch *et al.* (2004), em um estudo *in vitro*, analisaram a interferência de variadas concentrações de  $F^-$  no processo DES-RE e observaram que níveis salivares, à partir de 0,014 ppm  $F^-$ , poderiam reduzir significativamente a desmineralização (19,7%,  $p < 0,05$ ), enquanto o  $F^-$  encontrado na placa promoveria a remineralização. É importante ressaltar que nos níveis salivares entre 0,2 e 2 ppm  $F^-$  não foram encontradas diferenças significantes quanto à redução na dissolução do esmalte, 49% e 56%, respectivamente, quando comparados ao controle.

Em um estudo *in vitro*, Gibbs *et al.* (1995) testaram a influência de diferentes concentrações de  $F^-$  em lesões cariosas na subsuperfície do esmalte. Os pesquisadores estabeleceram que, sob condições favoráveis, concentrações de  $F^-$  situadas entre 0,058 ppm  $F^-$  e 1,38 ppm  $F^-$  induziriam a incorporação de cálcio e a consequente remineralização das lesões. Em relação à reincorporação do cálcio ( $Ca^{++}$ ), os valores oscilaram entre 31,2  $\mu g Ca^{++}/mm^2$  e 115,1  $\mu g Ca^{++}/mm^2$ , respectivamente, havendo diferenças entre as concentrações de  $F^-$  ( $p < 0001$ ). Na desmineralização, diferenças significantes não foram observados entre os intervalos mencionados, 0,058 ppm  $F^-$  e 1,38 ppm  $F^-$ .

Além da concentração de  $F^-$  nos fluidos corporais, os únicos eventos quantificáveis por meios químicos, após as aplicações tópicas de  $F^-$ , são a formação e a dissolução do  $CaF_2$ . Os depósitos de  $CaF_2$  agem como um reservatório do qual o

F<sup>-</sup> é gradualmente liberado. Quanto maior a concentração de F<sup>-</sup> (acima de 100 ppm F<sup>-</sup>), maior a quantidade de CaF<sub>2</sub> formado. Assim que ocorre a dissolução do CaF<sub>2</sub>, os traços químicos do tratamento desaparecem, restando apenas um resultado a ser observado: a redução na incidência de cárie dentária nos meses subsequentes (TEN CATE *et al.*, 2011).

Após a exposição aos fluoretos, a concentração de F<sup>-</sup> na saliva diminui rapidamente em função do *clearance* salivar, influenciado por fatores como o volume de saliva residual e, após a deglutição, a taxa de fluxo salivar e o acesso aos diferentes sítios locais (EKSTRAND, 1997; VOGEL *et al.*, 2000).

Whitford *et al.* (1999) compararam os níveis de F<sup>-</sup> encontrados na saliva, plasma sanguíneo e saliva excretada pelo ducto parotídeo. Observou-se que os níveis salivares de F<sup>-</sup> podem ser influenciados por fatores externos como a diminuição de  $7,86 \pm 2,75$  para  $5,92 \pm 2,15$   $\mu\text{mol F}^-/\text{L}$ , após o enxágue da cavidade bucal, enquanto os níveis de F<sup>-</sup> no plasma e na saliva do ducto parotídeo não foram alterados. Além de se observar uma forte correlação entre as variáveis ( $r = 0,916$ ,  $p < 0,0001$ ), verificou-se também que o fluxo salivar não influenciou os níveis de F<sup>-</sup> do ducto parotídeo.

Oliveby *et al.* (1989) avaliaram os níveis de F<sup>-</sup> excretados na saliva estimulada e não estimulada, até duas horas pós-ingestão de uma pequena quantidade de F<sup>-</sup> (1 mg). As concentrações de F<sup>-</sup> encontradas na saliva refletiram proporcionalmente as variações observadas no plasma sanguíneo, apresentando, no entanto, menores níveis. Para a saliva não estimulada, o pico de concentração de F<sup>-</sup> foi de 55 min e para a saliva estimulada, 50 min. Após duas horas, a fração de F<sup>-</sup> excretado na saliva, correspondente à dose ingerida, foi de  $0,05 \pm 0,02\%$  para a saliva não estimulada, enquanto o valor de  $0,18 \pm 0,09\%$  foi observado na saliva estimulada. Os autores concluíram que o volume de fluxo salivar foi significativo apenas para a saliva estimulada ( $r = 0,98$ ,  $p < 0,01$ ).

Avaliando a concentração de F<sup>-</sup> na saliva após tratamentos com diferentes formas de aplicação tópica de F<sup>-</sup>, Bruun *et al.* (1982) observaram três diferentes curvas nos níveis salivares conforme o veículo utilizado. Os valores basais de F<sup>-</sup> na saliva variaram entre 0,02 e 0,05 ppm F<sup>-</sup>. Quando administrado através de dentifrícios, gomas de mascar e comprimidos, os valores iniciais oscilaram entre 26-86 ppm F<sup>-</sup> nos primeiros três minutos, com os níveis basais sendo restaurados entre uma e duas horas após; o enxágue bucal com solução de NaF 0,2% resultou em

níveis elevados de  $F^-$  (Produto da expectoração = 720 ppm  $F^-$ ), reduzido a 6,0 ppm  $F^-$  após 30 min e dissipado após três horas. A ATFP com FFA 1,23% e solução de NaF 2% mantiveram significativos níveis de  $F^-$  uma hora após a aplicação (10 ppm  $F^-$ ), mantendo-se elevados até onze horas após a administração. Na ATFP com FFA, o aumento de  $F^-$  nos níveis salivares foi observado até 22 h pós-tratamento, retornando aos níveis basais após 30 h.

Em um estudo que relacionou o uso de dentifrícios contendo NaF (1.000 ppm  $F^-$  e 1.500 ppm  $F^-$ ) e MFP (1.000 ppm  $F^-$  e 1.500 ppm  $F^-$ ), Fukushima *et al.* (2000) não encontraram diferenças significantes entre a concentração de  $F^-$  na saliva de adultos e crianças. Quanto ao tipo e concentração dos agentes, diferenças foram observadas nos momentos iniciais do experimento. Ao comparar os níveis de  $F^-$  existentes na saliva de adultos que utilizaram dentifrício contendo MFP com 1.000 ou 1.500 ppm  $F^-$ , observou-se uma concentração maior de  $F^-$  na saliva quando se utilizou o dentifrício com 1.500 ppm  $F^-$ , mas esta diferença só foi significante nos tempos 0 e 3 min ( $p < 0,05$ ). Os dentifrícios à base de MFP 1.500 ppm  $F^-$  apresentaram melhores resultados no tempo 0 min,  $84,68 \pm 40,46$  frente à  $51,3 \pm 20,51$  ppm  $F^-$  do NaF ( $p < 0,05$ ). Entre MFP e NaF (1000 ppm  $F^-$ ), só houve diferença no tempo 0 ( $p < 0,05$ ), embora os valores encontrados na saliva tenham sido maiores em todos os tempos, quando se utilizou o NaF. No entanto, os autores consideraram não haver uma real importância clínica para estas pequenas variações, uma vez que em todos os casos, a concentração de  $F^-$  encontrada na saliva foi sempre superior a 0,99 ppm  $F^-$ , o que seria suficiente para conferir proteção anticárie.

Vogel *et al.* (2000) avaliaram a concentração de  $F^-$  na saliva, na placa e no fluido da placa, após o bochecho com soluções à base de MFP e NaF, contendo 228 ppm  $F^-$ . No comparativo dos resultados entre NaF e MFP, foram observadas diferenças estatisticamente significantes no fluido da placa nos tempos de 30 min ( $148 \pm 77$  NaF;  $99 \pm 73$   $\mu\text{mol } F^-/\text{L}$  MFP), 60 min ( $43 \pm 25$  NaF;  $31 \pm 21$   $\mu\text{mol } F^-/\text{L}$  MFP) e 120 min ( $25 \pm 13$  NaF;  $16,6 \pm 7,5$   $\mu\text{mol } F^-/\text{L}$  MFP) ( $p < 0,05$ ). Na placa, foram observadas diferenças em 30 min ( $23 \pm 17$  NaF;  $10,7 \pm 7,9$   $\mu\text{g } F^-/\text{g}$  MFP), 60 min ( $21 \pm 20$  NaF;  $10,1 \pm 8,8$   $\mu\text{g } F^-/\text{g}$  MFP) e 120 min ( $11,6 \pm 12,3$  NaF;  $5,8 \pm 5,5$   $\mu\text{g } F^-/\text{g}$  MFP) ( $p < 0,05$ ). Na saliva, apenas no tempo de 60 min foi observada diferença ( $11,2 \pm 4,5$  NaF;  $6,7 \pm 2,2$   $\mu\text{mol } F^-/\text{L}$  MFP).

Apesar de alguns autores preconizarem a superioridade do NaF, é provável que as diferenças encontradas entre o NaF e o MFP tenham pouco significado clínico. No entanto, é de fundamental importância que independente da fórmula, os dentifrícios fluoretados sejam amplamente testados, no intuito de verificar a real quantidade de F<sup>-</sup> solúvel disponibilizada (ELWOOD *et al.*, 2011).

O período em que ocorre a ingestão dos fluoretos e as refeições realizadas também exercem significativa influência na absorção e no retorno do F<sup>-</sup> à cavidade bucal. Tal fato foi relatado por Cury *et al.* (2005) ao avaliarem níveis salivares pós-ingestão de duas soluções preparadas a partir de dentifrícios (550 ppm F<sup>-</sup> e 1.100 ppm F<sup>-</sup>), em três situações diferentes: jejum, 15 min após o café da manhã e 15 min após o almoço. Os autores observaram que após a ingestão de dentifrícios, a biodisponibilidade foi de 22-28% após o café e 35-39% após o almoço, quando comparadas ao jejum, considerado como 100% para efeitos comparativos. Igualmente, o tempo de concentração máxima de F<sup>-</sup> na saliva foi de 45 min pós-ingestão dos dentifrícios, para ambos os grupos.

Olympio *et al.*, em 2007, testaram a concentração de F<sup>-</sup> na saliva e sua biodisponibilidade após o uso de diferentes dentifrícios fluoretados. Os resultados demonstraram que um dentifrício com pH acidulado e menor concentração de F<sup>-</sup> (550 ppm F<sup>-</sup>, pH 5,5) seria capaz de aumentar as concentrações de F<sup>-</sup> na saliva, além de retardar o *clearance* salivar de F<sup>-</sup>, tendo resultados semelhantes a um dentifrício com pH neutro e maior teor de F<sup>-</sup> (1.100 ppm F<sup>-</sup>, pH 6,5). Em todos os tempos do estudo (0, 3, 6, 9, 15, 30, 45, 60 min), os maiores níveis salivares foram observados quando o dentifrício com 1.100 ppm F<sup>-</sup> (pH 5,5) foi utilizado, seguido pelos dentifrícios com 1.100 ppm F<sup>-</sup> (pH 6,5) e 550 ppm F<sup>-</sup> (pH 5,5). Os menores níveis de F<sup>-</sup> na saliva foram observados com os dentifrícios 500 ppm F<sup>-</sup> (pH 6,9) e 275 ppm F<sup>-</sup> (pH 5,5), que apresentaram resultados equivalentes. Os níveis basais de F<sup>-</sup> na saliva variaram entre 0,01 e 0,02 µg F<sup>-</sup>/mL, sendo que após 60 min foram encontrados valores próximos aos níveis basais para todos os produtos testados, 0,02 - 0,06 ± µg F<sup>-</sup>/mL.

Uma vez que, uma menor concentração de F<sup>-</sup> na saliva poderia resultar em uma menor eficácia no controle da cárie dentária, Nagpal e Damle (2007) avaliaram duas concentrações de dentifrícios (500 ppm F<sup>-</sup> e 1.100 ppm F<sup>-</sup>) nos tempos 0 (imediatamente após), 15, 30 e 60 min após a escovação. O nível basal observado variou entre 0,26 ± 0,02 ppm F<sup>-</sup>/mL. Para todos os tempos, foram observadas

diferenças significantes ( $p < 0,0001$ ) entre os dois dentifrícios, sendo que as maiores concentrações resultaram do uso do dentifrício contendo 1.100 ppm  $F^-$ .

Em 2008, Melo *et al.* realizaram um estudo no qual avaliaram a concentração salivar de  $F^-$  após a utilização de duas diferentes concentrações de dentifrício (500 ppm  $F^-$  e 1.100 ppm  $F^-$ ) por um período de sete dias. Em todas as amostras, a média da concentração de  $F^-$  salivar foi significativamente maior quando se empregou o dentifrício de 1.100 ppm  $F^-$ , inclusive antes da escovação (*baseline*) ( $p < 0,05$ ). Quanto ao *baseline*, a concentração média de  $F^-$  salivar foi de  $0,19 \pm 0,07 \mu g F^-/mL$  e  $0,02 \pm 0,02 \mu g F^-/mL$ , para 1.100 ppm  $F^-$  e 500 ppm  $F^-$ , respectivamente. No tempo 15 min, foram observados  $0,41 \pm 0,15 \mu g F^-/mL$  e  $0,09 \pm 0,08 \mu g F^-/mL$ . No tempo 30 min,  $0,40 \pm 0,14 \mu g F^-/mL$  e  $0,09 \pm 0,06 \mu g F^-/mL$ . Finalmente, no tempo 45 min, os níveis salivares encontrados foram de  $0,24 \pm 0,06 \mu g F^-/mL$  e  $0,09 \pm 0,03 \mu g F^-/mL$ , para 1.100 ppm  $F^-$  e 500 ppm  $F^-$ . Apesar das diferenças observadas, os resultados sugeriram que mesmo os dentifrícios de baixa concentração ocasionaram aumentos significativos na concentração de flúor salivar imediatamente após a escovação.

Barros *et al.* (2008) compararam os níveis salivares entre dois produtos fluoretados indicados para ATFP, gel e espuma de FFA na concentração de 1,23%. Após ATFP utilizando o flúor-gel, a quantidade de ppm  $F^-$  na saliva variou de 11,12 a 98,14 ppm  $F^-$ , em cinco minutos, e de 2,64 a 63,42, após 15 min da aplicação; nos intervalos de 30 e 60 min foram encontradas concentrações de ppm  $F^-$  variando de 0,38 a 19,11 e de 0,25 a 8,27, respectivamente. Ao comparar os resultados entre ATFP gel e ATFP espuma, os autores notaram diferenças após cinco e quinze minutos de sua aplicação ( $p < 0,05$ ), sendo que o gel apresentou maiores concentrações, porém, não significativas nos demais tempos. Por observarem efeitos similares aos dois produtos, tanto na incorporação quanto na disponibilidade no esmalte, os autores sugeriram o uso da espuma de FFA no intuito de aumentar a segurança na ATFP.

Comparando a aplicação de produtos com altas concentrações de  $F^-$  e suas diferentes técnicas de aplicação (EGF, escovação com dentifrício e ATFP) Opydo-Szymaczek e Opydo (2010) observaram uma correlação direta entre o nível de  $F^-$  salivar e a concentração dos produtos odontológicos utilizados. O nível basal de  $F^-$  na saliva variou entre 0,07 e 0,08 ppm  $F^-$ . Para o tempo de 0-15 min, os valores encontrados foram de  $16,62 \pm 6,66$  ppm  $F^-$  para escovação com dentifrício fluoretado,  $56,92 \pm 24,31$  para EGF e variou entre  $72,89 \pm 44,96$  e  $116,32 \pm 49,17$

ppm  $F^-$  aos diferentes métodos de ATFP (flúor-gel e espuma). No comparativo dos resultados, diferenças ( $p < 0,05$ ) foram observadas apenas após 120 min das aplicações, onde os menores valores foram observados após a escovação com o dentífrico quando comparado aos demais métodos.

Após circular pelo organismo, via plasma sanguíneo, uma parte significativa dos fluoretos associa-se aos tecidos calcificados, enquanto quase todo o restante acaba excretado pela urina (MARTHALER, 1999). Nos tecidos dentários, a dentina apresenta concentrações similares à dos ossos, o principal reservatório de  $F^-$  no organismo. Já as camadas superficiais do esmalte dentário refletem diretamente às mudanças ocorridas no meio bucal, enquanto nas camadas mais profundas, o esmalte se relaciona aos níveis de exposição durante a odontogênese (WEATHERELL *et al.*, 1977; WHITFORD, 1994).

### 2.2.2 Excreção do fluoreto na urina

Pessan *et al.*, em 2005, mencionaram que devido aos padrões éticos em pesquisa, que tornariam inadequada a dosagem dos níveis plasmáticos de  $F^-$  nas crianças, considerando apropriada a indicação da urina como biomarcador de exposição aos fluoretos, tanto para estudos epidemiológicos, quanto para estudos comparativos entre diferentes fontes de  $F^-$ .

A excreção urinária é a principal via de eliminação do  $F^-$  pelo organismo, uma vez que o  $F^-$  fecal corresponde a menos de 10% do Total de Fluoreto Ingerido Diariamente (TFID) (EKSTRAND *et al.*, 1984; WHITFORD, 1996). Para estimar a quantidade de  $F^-$  retido pelo organismo é necessário relacionar o TFID aos valores excretados na urina por um período de 24 h, uma vez que os estudos que associam a Fração de Fluoreto Excretada na Urina (FFEU) ao TFID corroboram a existência de uma forte correlação entre tais variáveis (VILLA *et al.*, 1999; VILLA *et al.*, 2000; FRANCO *et al.*, 2005; ZOHOURI *et al.*, 2006; VILLA *et al.*, 2010).

Tal qual ocorre na absorção gástrica, o pH é um dos fatores determinantes na excreção urinária. No entanto, esta relação ocorre de maneira contrária à observada na absorção. Na presença de um pH alcalino, uma quantidade maior de  $F^-$  será excretado, uma vez que quase todo  $F^-$  estará presente na forma iônica, permanecendo dentro do túbulo renal. Quando o pH da urina estiver ácido, um aumento na difusão do HF do túbulo para o fluido intersticial (reabsorção) seria

esperado e, conseqüentemente, uma menor quantidade de  $F^-$  seria excretada (WHITFORD, 1990).

A taxa de filtração glomerular e a variação no fluxo urinário também afetam diretamente o *clearance* renal do  $F^-$ . Logo, a excreção do  $F^-$  poderia ser aumentada ou diminuída por mudanças decorrentes no pH do fluido tubular e/ou no fluxo urinário. Tal constatação torna-se extremamente relevante nos casos de intoxicação aguda, uma vez que, tanto o aumento do fluxo urinário quanto o aumento do pH deveriam ser estimulados para aumentar a excreção do  $F^-$  (EKSTRAND, 1996; WHITFORD, 1996).

Baez *et al.* (2000) avaliaram a relação entre quantidade de  $F^-$  excretado na urina e os três diferentes períodos do dia: manhã, tarde e noite, em crianças de comunidades rurais no Texas (EUA), com idade entre quatro e seis anos. Os pesquisadores observaram as maiores médias de excreção para os períodos da tarde e da manhã, respectivamente. As menores taxas da excreção noturna foram associadas ao baixo fluxo urinário no período. A excreção urinária média foi de 36,4  $\mu g F^-/h$  de manhã, 45,6  $\mu g F^-/h$  à tarde, e 17,5  $\mu g F^-/h$  durante a noite. Baseado nas 15 h de urina coletada, os autores estimaram que a média da excreção diária de  $F^-$  seria de 749  $\mu g F^-$ .

Estudos similares, avaliando a FFEU, também foram utilizados em comunidades onde a fluoretação do sal é utilizada nos programas de prevenção à cárie dentária, com o intuito de verificar a biodisponibilidade dos fluoretos através do método. Baez *et al.* (2010) analisaram o teor de  $F^-$  excretado na urina de crianças, com idade entre três e cinco anos, na Jamaica, país com um programa nacional de fluoretação do sal (250 mg  $F^-/kg$ ). A excreção urinária média de  $F^-$  foi de 271  $\mu g F^-/24 h$  na área urbana e 330  $\mu g F^-/24 h$  na zona rural.

Acevedo *et al.* (2007) observaram a concentração de  $F^-$  urinário em crianças venezuelanas em duas localidades, Caracas e San Juan de los Morros, onde a fluoretação do sal (60 - 90 mg  $F^-/kg$ ) é o método sistêmico utilizado. Em Caracas, a quantidade média de  $F^-$  excretado na urina foi de  $0,67 \pm 0,40$  mg  $F^-/L$ ,  $0,57 \pm 0,34$  mg  $F^-/L$  e  $0,76 \pm 0,27$  mg  $F^-/L$ , para crianças nas idades de três, quatro e cinco anos, respectivamente. Para as crianças de San Juan de los Morros, os resultados foram de  $0,69 \pm 0,33$  mg  $F^-/L$ ,  $0,65 \pm 0,20$  mg  $F^-/L$  e  $0,63 \pm 0,36$  mg  $F^-/L$  mg  $F^-/L$ , respectivamente.

A análise da creatinina (Creat) nas amostras de urina foi utilizada no estudo de Zohouri e Rugg-Gunn (2000), uma vez que a Creat urinária serviria como um critério para a validação da coleta total para os volumes de urina 24 h. Para a validação das amostras, o parâmetro utilizado foi obtido através da fórmula:

$$\text{mg Creat urinária/kg por dia} = 15 + (0,5 \times \text{idade}) \pm 3$$

sendo que a Creat urinária estimada para a idade de quatro anos de idade estaria situada entre 14 e 20 mg/kg por dia. A ingestão média de F<sup>-</sup> a partir de todas as fontes foi de 0,426 ± 0,126 mg F<sup>-</sup>/dia e a excreção urinária média de F<sup>-</sup> foi de 0,339 ± 0,100 mg F<sup>-</sup>/dia. A relação entre ingestão e excreção urinária foi equivalente a 80%.

A quantidade total de Creat excretada na urina em 24 h é relativamente constante, sendo que os valores de um dia ao outro e dentro das 24 h não apresentam grandes variações. Logo, se uma amostra de urina estiver muito concentrada ou diluída, os níveis de Creat apresentariam valores fora dos padrões considerados normais, sendo que os teores de Creat poderiam ser utilizados para identificar amostras de urina incompletas, diluídas ou saturadas, consideradas inadequadas para obtenção de resultados confiáveis (MARTHALER, 1999).

Székely *et al.* (2008) compararam dois métodos para análise da FFEU: a) coleta de uma amostra no período matutino; b) uma coleta por um período de 16 h, subdividido em dois turnos de oito horas. A relação entre F<sup>-</sup> de uma amostra de urina e Creat também foi observada através da fórmula:

$$\text{F}^- \text{ excretado diariamente (mg F}^- \text{/dia)} = [\text{Q (mg F}^- \text{/L / g Creat/L)} + 0,13]/3,59$$

( $r = 0,94$ ,  $p < 0,001$ ). A estimativa do total de F<sup>-</sup> ingerido diariamente foi obtida dividindo-se o total de F<sup>-</sup> excretado diariamente por 0,35 (VILLA *et al.*, 2000; FRANCO *et al.*, 2005). Baseado na FFEU, o TFID foi estimado em torno de 0,040 ± 0,021 mg F<sup>-</sup>/kg/dia ao método (a) e 0,043 ± 0,022 mg F<sup>-</sup>/kg/dia ao método (b) e 0,040 ± 0,021 mg F<sup>-</sup>/kg/dia quando usada a relação entre F<sup>-</sup> e Creat. Diante dos resultados obtidos, os autores sugeriram a aplicação desses métodos alternativos em estudos epidemiológicos populacionais, com maior amostragem, em comunidades onde não ocorram picos de ingestão de fluoretos.

A validação das amostras de urina foi relacionada por Maguire *et al.* (2007) em um estudo que comparou as diferenças da FFEU na presença ou ausência de  $F^-$  na água. Os pesquisadores utilizaram dois parâmetros, o teor de Creat excretada em 24 h (REMER *et al.*, 2002) e a taxa de fluxo urinário (MARTHALER, 1999). Valores de Creat menores que 11,3 mg Creat/kg/dia coincidindo com taxas de fluxo urinário menores que 9,0 mL/h corresponderiam à amostras incompletas de urina 24 h. Os resultados encontrados sugeriram não haver diferenças significantes na retenção de  $F^-$  pelo organismo, quando avaliada a presença ou ausência de  $F^-$  na água (MAGUIRE *et al.*, 2007).

Observando a excreção urinária de  $F^-$  em localidades com diferentes concentrações de  $F^-$  na água de consumo público (0,5-1,0 ppm  $F^-$ , 1,1-1,5 ppm  $F^-$  e maior que 1,5 ppm  $F^-$ ), Fortes *et al.* (2008) relataram uma leve tendência, embora não significativa, quanto ao aumento da excreção urinária de  $F^-$  e as diferentes concentrações de  $F^-$  na água. Outra variável analisada foi a relação entre excreção urinária de  $F^-$  e a utilização de dentifrício fluoretado (1.500 ppm  $F^-$ ) durante uma semana. Ao comparar o período em que se utilizou o dentifrício ao período em que foi utilizado um dentifrício não fluoretado (placebo), os autores não encontraram diferenças significantes para essa variável.

Villa *et al.* (2008; 2009) analisaram a relação entre FFEU e a presença natural ou artificial de  $F^-$  na água de consumo. Além da padronização das refeições, os voluntários foram instruídos a ingerir apenas a água fornecida pelos pesquisadores. A média da Fração de  $F^-$  Retida (FFR) pelo organismo foi de aproximadamente 22%, sendo que tanto para FFR, quanto para fluoretação das águas, não foram observadas diferenças significantes.

Através da comparação de diversos levantamentos recentes que relacionaram TFID, excreção urinária de  $F^-$  e suas variáveis, Villa *et al.* (2010) estimaram que independente do TFID, a média da FFR no organismo está situada em torno de  $55\% \pm 3\%$  para crianças e  $36\% \pm 2\%$  para adultos. Para valores de TFID maiores que 0,5 mg  $F^-$ /dia para crianças e 2,0 mg  $F^-$ /dia para adultos, a estimativa de FFR tende a alcançar valores constantes, independentemente de quão alto o TFID seja. A diferença entre a FFR entre crianças e adultos explica-se pela maior presença de sítios de deposição de fluoretos nos tecidos duros das crianças, quando comparados aos adultos. Os autores sugeriram ainda que tal correlação é mais adequada aos hábitos de vida das populações ocidentais, especialmente

quanto à alimentação, e podem diferir de estudos realizados em regiões como Ásia e Oriente Médio, onde prevalecem as dietas vegetarianas, o que afetaria o pH (elevação do pH) e, conseqüentemente, a concentração de  $F^-$  na urina.

Além de mostrar-se um biomarcador confiável quanto à exposição aos fluoretos, a urina demonstrou ser capaz de detectar rápidas mudanças nos padrões de ingestão de  $F^-$ , uma vez que a descontinuidade na ingestão de fluoretos provenientes da água e dentifrícios reflete uma rápida diminuição na FFEU, elevando-se tão logo seja retomada a exposição (MARTINS *et al.*, 2011).

Partindo deste princípio, Olympio *et al.* (2009) testaram a variação na excreção urinária de  $F^-$  após a aplicação de 2 tipos de vernizes fluoretados, Duofluorid XII<sup>®</sup> (2,92%  $F^-$ , FGM<sup>®</sup>) e Duraphat<sup>®</sup> (2,26%  $F^-$ , Colgate<sup>®</sup>). Os autores observaram que o método mostrou-se sensível ao experimento, uma vez que a quantidade de  $F^-$  excretado pela urina identificou um aumento no dia do teste, retornando aos valores basais do grupo controle nas 24 h seguintes. Quando o Duraphat<sup>®</sup> foi usado, um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) na média da excreção urinária de  $F^-$  foi observada ( $0,626 \pm 0,187$  mg  $F^-$ /dia), quando comparado aos níveis basais ( $0,279 \pm 0,077$  mg  $F^-$ /dia) e ao dia subsequente à aplicação ( $0,259 \pm 0,097$  mg  $F^-$ /dia). Para o Duofluorid XII<sup>®</sup>, apenas um ligeiro aumento no valor médio da quantidade de  $F^-$  excretado foi observado ( $0,363 \pm 0,146$  mg  $F^-$ /dia), o que não o fez diferir do valor basal ( $0,282 \pm 0,113$  mg  $F^-$ /dia) e do dia subsequente ( $0,276 \pm 0,111$  mg  $F^-$ /dia).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Verificar a segurança, em termos de intoxicação aguda, da utilização do gel de fluorfosfato acidulado (FFA) utilizado por meio de Aplicação Tópica de Flúor Profissional (ATFP) e Escovação com Gel Fluoretado (EGF).

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Comparar a quantidade de gel de FFA possivelmente ingerido durante ATFP e EGF em crianças de seis anos de idade;
- b) Monitorar a concentração de fluoreto na saliva e na urina das crianças submetidas à ATFP e EGF.

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 Aspectos éticos**

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Parecer nº 01493912.0.0000-0021 – ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP).

As crianças selecionadas participaram do estudo mediante o devido esclarecimento aos pais e/ou responsáveis legais, e após a anuência dos mesmos por via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - APÊNDICE A).

### **4.2 Sujeitos da pesquisa**

O estudo foi realizado com escolares matriculados em uma escola municipal, localizada no Distrito Sanitário Leste, da zona urbana do município de Campo Grande (MS), que possui água fluoretada (0,7 ppm F<sup>-</sup>) (BELLÉ *et al.*, 2009).

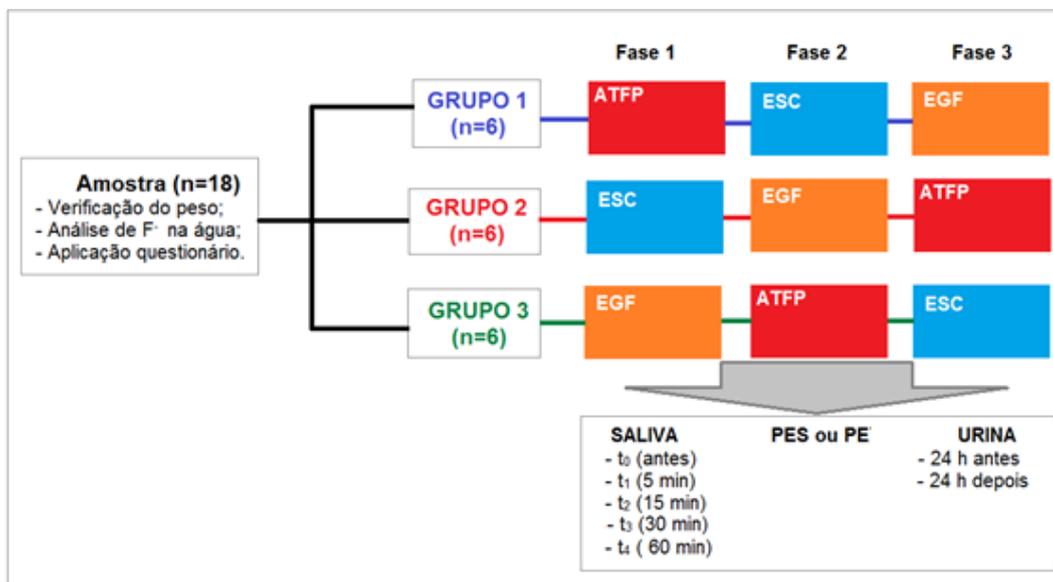
Os critérios de exclusão da amostra foram a idade, as crianças deveriam possuir seis anos de idade durante todo o período experimental; crianças submetidas a procedimento coletivo ou profissional de aplicação tópica de F<sup>-</sup>, três meses antes e durante o estudo; uso de medicamentos no período das coletas e crianças portadoras de doenças sistêmicas (alterações de desordem de fluxo urinário ou digestivo), que poderiam interferir nos resultados.

De um total de 118 alunos, matriculados no primeiro ou no segundo ano do ensino fundamental, foram pré-selecionados 28 voluntários após explanação realizada aos pais e/ou responsáveis e a anuência dos mesmos pelo TCLE. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, oito voluntários foram excluídos pelo critério de idade e dois relataram doenças sistêmicas que poderiam interferir no resultado final. Assim sendo, 18 escolares (n=18), dez meninas e oito meninos, foram selecionados à fase experimental.

### 4.3 Delineamento do estudo

O estudo foi experimental, cego e cruzado. Os voluntários foram divididos aleatoriamente em três grupos e passaram pelas três fases do estudo, de maneira alternada, com no mínimo sete dias de intervalo entre as fases experimentais (CURY *et al.*, 2005; MELO *et al.*, 2008; LOPES *et al.*, 2008; OLYMPIO *et al.*, 2007; OLYMPIO *et al.*, 2009; NAUMOVA *et al.*, 2012), conforme o Fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Delineamento do estudo



PES – produtos da escovação. PE – produtos da expectoração. ESC – escovação com dentífrico fluoretado

Com o intuito de limitar a ingestão de fluoretos apenas à dieta e aos procedimentos realizados, foram fornecidos aos voluntários, dentífricos não fluoretados (preparados por Colgate-Palmolive, São Bernardo do Campo, SP, Brasil). As crianças, frente aos responsáveis, foram orientadas a utilizar apenas o dentífrico não fluoretado durante todo o período do estudo.

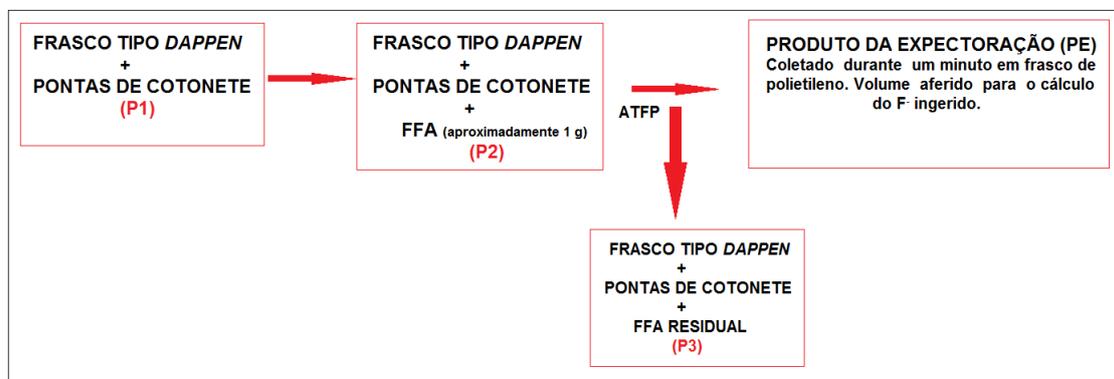
O uso dos dentífricos sem F<sup>-</sup> iniciou-se com pelo menos uma semana de antecedência à fase experimental (*wash-out* mínimo de sete dias) (EKSTRAND, 1997; CURY *et al.*, 2005; BARROS *et al.*, 2008). Em conjunto ao dentífrico, foram entregues escovas dentais e sempre que necessária, foi realizada a reposição desses materiais.

Os pais ou responsáveis, juntamente com os voluntários, responderam um questionário relatando os hábitos e o histórico de saúde bucal (APÊNDICE B). Também foi solicitada a coleta da fonte de água potável dos respectivos domicílios, a fim de determinar a concentração de  $F^-$  na água ingerida pelas crianças. O peso corporal das crianças foi verificado nos dias dos procedimentos experimentais; para o cálculo das estimativas foram utilizadas as médias do peso.

#### 4.4 Aplicação Tópica de Flúor Profissional (ATFP)

Para a ATFP foi utilizado o gel de FFA, à base de NaF, concentração de 12.300 ppm  $F^-$ , conforme informação do fabricante (Flúor Gel<sup>®</sup>, DFL, Brasil). Empregou-se o protocolo descrito por LeCompte e Doyle (1982), adaptado ao tempo de aplicação de um minuto (DELBEM; CURY, 2002; VILLENA *et al.*, 2009). Previamente à ATFP, fez-se profilaxia com pasta profilática sem fluoreto, unicamente com a finalidade de remoção de *débris*. A aplicação foi realizada na sequência: arcada superior, hemiarcada inferior esquerda e hemiarcada inferior direita. Durante todo o procedimento, manteve-se o campo seco com isolamento relativo e sugador. O FFA foi aplicado com pontas de cotonetes<sup>®</sup> (Johnson e Johnson, Brasil), aferidos os pesos do gel e materiais, conforme esquema abaixo:

Esquema 1 – Sequência de aferições de peso dos materiais e volume da expectoração para a ATFP.



O uso de sugadores e a expectoração do excesso de FFA aumentam a segurança no procedimento e reduzem significativamente o risco à intoxicação

aguda (LECOMPTE *et al.*, 1987). O conjunto *dappen*, cotonete e FFA residual (P3) foi utilizado a fim de se estimar a quantidade de FFA (em g) utilizado na ATFP. Todos os pesos foram aferidos em balança de precisão (Adventurer AR2140, Ohaus Corp., NJ, EUA), com legibilidade de 0,0001 g.

Finalizada a ATFP, nenhum enxágue da boca foi realizado. O excesso de FFA foi eliminado por meio da expectoração. A criança foi acompanhada por 60 minutos, tempo durante o qual se procederam as coletas da saliva para determinação da concentração de  $F^-$ .

#### **4.5 Escovação com gel fluoretado (EGF)**

As escovações com gel fluoretado (EGF) foram realizadas com escovas dentais infantis, padronizadas e utilizadas exclusivamente nos procedimentos experimentais. Utilizou-se o mesmo gel de FFA utilizado na ATFP.

Foi depositado sobre a escova um grama de gel de FFA, com o peso sendo aferido em balança de precisão (NORDSTRÖM; BIRKHED, 2010). Após a pesagem da escova contendo o gel, as crianças escovaram os dentes sob supervisão. A escovação foi realizada durante um minuto; decorrido esse tempo, a criança foi orientada a cuspir durante um minuto, em frasco de polietileno. Em seguida, foi aferido o volume desse conteúdo, chamado de produto da expectoração. A escova foi lavada com o volume de 20 mL de água destilada e deionizada. Juntou-se esse conteúdo ao produto da expectoração e denominou-se o conjunto de produtos da escovação (PES), o qual a concentração de  $F^-$  foi utilizada no cálculo do  $F^-$  ingerido.

Finalizada a EGF, nenhum enxágue da boca foi realizado. O excesso de FFA foi eliminado por meio da expectoração. A criança foi acompanhada por 60 minutos, tempo durante o qual se procederam as coletas da saliva para determinação da concentração de  $F^-$ .

#### **4.6 Grupo controle (fase de controle)**

Para o controle, implantou-se uma fase na qual os voluntários fizeram escovação com dentifrício fluoretado (ESC). Foram seguidas as mesmas recomendações da EGF quanto à escova, quantidade do produto e coleta dos produtos da expectoração e escovação. Foi oferecido dentifrício fluoretado na

concentração de 1.450 ppm  $F^-$ , composto por NaF e sílica (Colgate Total 12 Advanced Fresh<sup>®</sup>, Colgate-Palmolive).

O tempo de ESC também foi de um minuto, sendo realizado o enxágue da cavidade bucal durante 10 s, com 10 mL de água destilada e deionizada e o produto recolhido em frascos de polietileno, visando à estimativa do  $F^-$  ingerido (ISSA; TOUMBA, 2004; KOGA *et al.*, 2007; PESSAN *et al.*, 2010; ZERO *et al.*, 2010).

Para determinação do produto da escovação, foi somado o produto da expectoração, do enxágue bucal e da lavagem da escova dental. Após aferir o volume do produto da escovação, o material foi encaminhado para análise do teor de  $F^-$ , visando o cálculo do  $F^-$  ingerido (GUHA-CHOWDHURY *et al.*, 1996).

#### 4.7 Coletas das amostras de saliva

A coleta de saliva não estimulada foi realizada durante três minutos contínuos, para cada tempo, em frascos de polietileno, sendo anotado o volume total (OLYMPIO *et al.*, 2007; FUKUSHIMA *et al.*, 2011). Todos os frascos contendo saliva foram mantidos permanentemente fechados e congelados, até o momento das análises.

A coleta foi realizada nos seguintes tempos:

- $t_0$  ou *baseline* - imediatamente antes do procedimento;
- $t_1$  - cinco minutos após o procedimento;
- $t_2$  - quinze minutos após;
- $t_3$  - trinta minutos após;
- $t_4$  - uma hora após o procedimento.

#### 4.8 Coletas das amostras de urina

Foi utilizado o protocolo descrito por Villa *et al.* (1999). A coleta foi realizada pelo período de 48 h, correspondentes às 24 h anteriores ao procedimento e 24 h imediatamente posteriores ao procedimento. As coletas iniciavam por volta das oito horas da manhã, encerrando-se no mesmo período do dia seguinte. A primeira amostra de urina do dia anterior ao procedimento (*baseline*) não foi incluída nos frascos.

As coletas de urina 24 h iniciavam após o esvaziamento da bexiga, uma vez que essa urina foi produzida durante o período noturno, refletindo o teor de  $F^-$  ingerido no dia anterior. Portanto, a partir do esvaziamento da bexiga, seria obtido o momento exato para iniciar a contagem das 24 h correspondentes à coleta (MARTHALER, 1999).

Após o período matutino, os frascos eram entregues aos responsáveis, para que fosse coletada a urina do restante do dia, incluindo-se a primeira urina do dia seguinte. O mesmo procedimento foi adotado no dia do experimento.

Após se verificar o volume total de urina excretada no período, o conteúdo dos frascos era homogeneizado e uma alíquota de 50 mL era reservada para a análise do teor de  $F^-$  e Creat. Todos os frascos contendo urina foram mantidos permanentemente fechados e refrigerados, até o momento das análises. A quantidade de  $F^-$  excretada na urina foi calculada através da relação entre teor de  $F^-$  nas amostras e volume total de urina 24 h.

## 4.9 Análises laboratoriais

### 4.9.1 Concentração de fluoreto

Todas as análises foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), em Piracicaba (SP).

Para a determinação do teor de fluoreto, foi utilizado o método do eletrodo específico, onde um eletrodo íon seletivo (Orion Research, Cambridge, MA, EUA 9609 BNWP), acoplado a um analisador de íons (Orion Star A214, EUA), fornece um valor de milivoltagem (mV), correspondente à diferença de potencial entre líquido contido no interior do eletrodo e a solução analisada (MARTÍNEZ-MIER *et al.*, 2011).

O aparelho é previamente calibrado a partir de soluções padrão de  $F^-$  (Orion 940907, Boston, MA, EUA), onde a curva de calibração é realizada em triplicata. As análises foram validadas de acordo com padrões internos (CURY *et al.*, 2005).

As amostras são preparadas nas mesmas condições dos padrões, adicionando-se a solução tampão TISAB II (*Total Ionic Strength Adjustor Buffer II*) às amostras de água e urina, com leitura em duplicata; e solução padrão TISAB III às amostras de saliva, produto da expectoração (PE) e produto da escovação (PES).

Os resultados obtidos de mV foram lançados em planilha eletrônica (Excel, Microsoft®) e convertidos em  $\mu\text{g F}^-/\text{mL}$ .

A metodologia descrita também foi utilizada para determinação do teor de fluoreto dos produtos utilizados na fase experimental, dentífrico fluoretado e gel de FFA, por meio de diluição para posterior análise (CURY *et al.*, 2010).

#### 4.9.2 Concentração de creatinina (Creat)

A análise da Creat foi utilizada no intuito de validar as coletas de 24 h de urina, uma vez que se as amostras não possuísem o volume total de urina 24 h poderiam distorcer os resultados obtidos, alterando, assim, o resultado final do estudo (MARTHALER, 1999; REMER *et al.*, 2002).

Após a leitura de  $\text{F}^-$ , as amostras foram encaminhadas ao Laboratório Multilab®, em Campo Grande (MS), onde foram realizadas as análises. O Laboratório Multilab® possui Acreditação pelo Sistema Nacional de Acreditação da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, o que certifica relatórios de ensaios calibrados e metrologicamente confiáveis.

Para a determinação da creatinina na urina foi utilizado o método de reação cinética de dois pontos, pelo sistema Creatinina K – Cat. 96 (Labtest®). O aparelho empregado foi o Analisador Automático Labmax® 240 (Labtest®).

#### **4.10 Análise estatística**

Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn para quantidade de  $\text{F}^-$  ingerido e concentração de  $\text{F}^-$  na saliva; teste de Friedman e pós-teste de Dunn para quantidade de  $\text{F}^-$  excretado, Creat urinária e concentração de  $\text{F}^-$  na saliva após a realização dos três métodos (ATFP, EGF e ESC). Para a quantidade total de  $\text{F}^-$  ingerido após os procedimentos foi realizado ANOVA de uma via. Foi adotado nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Aspectos gerais

Os dados coletados mediante a aplicação dos questionários revelaram que as crianças possuíam, em média, seis anos e nove meses e peso médio corporal de  $24,3 \pm 4,1$  kg. Todos os voluntários relataram fazer o uso de dentifrícios fluoretados e metade ( $n=9$ ) realizava três escovações diárias. Quanto ao consumo de água, 89% ( $n=16$ ) relataram ingerir água proveniente de torneiras e bebedouros; o restante ingere água proveniente de poços artesianos.

Quanto à concentração de fluoreto na água de consumo, 89% das amostras apresentaram  $0,72 \pm 0,14$  ppm  $F^-$ . O gel de FFA (Flúor Gel<sup>®</sup>, DFL, Brasil) e o dentifrício (Colgate Total 12 Advanced Fresh<sup>®</sup>, Colgate-Palmolive) apresentaram, respectivamente, as concentrações de 10.890 ppm  $F^-$  e 1.405 ppm  $F^-$ .

### 5.2 Fluoreto ingerido

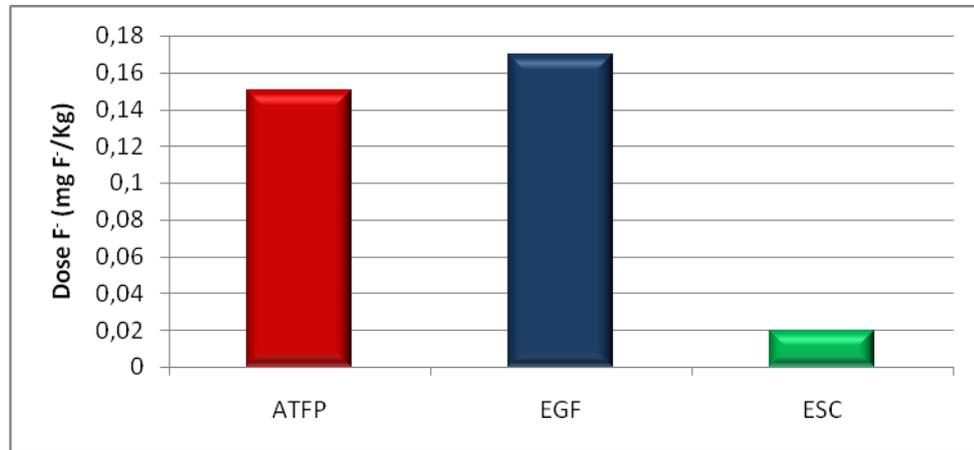
Os cálculos referentes à quantidade de fluoreto ingerido pelas crianças durante os três métodos aplicados e as doses de fluoreto, às quais as crianças estiveram expostas, estão descritos no Apêndice C. Os resultados referentes a essas quantidades são mostrados na Tabela 1 e ilustrados no Gráfico 1.

Tabela 1 – Quantidade de fluoreto ingerido (mg  $F^-$ /Kg) por crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos de aplicação tópica de fluoreto ( $n=18$ )

Métodos	Quantidade $F^-$ (mg $F^-$ /Kg)	<i>p</i>
ATFP	$0,15 \pm 0,04^a$	
EGF	$0,17 \pm 0,06^a$	$< 0,0001$
ESC	$0,02 \pm 0,01^b$	

Valores indicam a média e desvio padrão da quantidade de  $F^-$  ingerido por quilo de peso. Teste de Kruskal-Wallis. Pós-teste de Dunn. Letras distintas indicam diferença significativa entre os tratamentos. ATFP – Aplicação Tópica de Flúor Profissional. EGF – escovação com gel fluorado. ESC – escovação com dentifrício fluoretado.

Gráfico 1 – Fluoreto ingerido por crianças de seis anos de idade após realização de três métodos de aplicação tópica de fluoreto.



### 5.3 Concentração de fluoreto na saliva

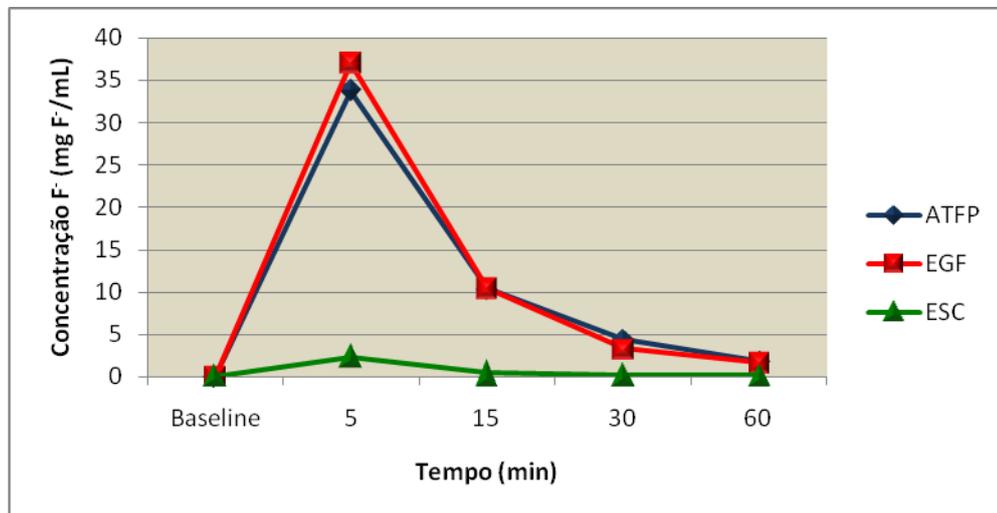
Na Tabela 2 são mostrados os resultados referentes à concentração de fluoreto na saliva dos voluntários, antes e após a realização dos três métodos avaliados, nos diferentes tempos de coleta. Esses resultados são ilustrados no Gráfico 2.

Tabela 2 – Concentração de fluoreto ( $\mu\text{g F/mL}$ ) na saliva de crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos tópicos de utilização de fluoreto (n=18)

Métodos	Baseline	T <sub>1</sub> (5')	T <sub>2</sub> (15')	T <sub>3</sub> (30')	T <sub>4</sub> (60')	p
ATFP	0,01±0,01 <sup>Aa</sup>	33,67±21,39 <sup>Ba</sup>	10,35±6,74 <sup>Ba</sup>	4,40±3,10 <sup>Ca</sup>	1,85±1,14 <sup>Aa</sup>	<0,0001
EGF	0,01±0,01 <sup>Aa</sup>	37,02±21,09 <sup>Ba</sup>	10,40±11,11 <sup>Ba</sup>	3,26±2,14 <sup>Ca</sup>	1,71±1,56 <sup>Aa</sup>	<0,0001
ESC	0,02±0,01 <sup>Aa</sup>	2,31±1,34 <sup>Bb</sup>	0,51±0,56 <sup>Bb</sup>	0,20±0,16 <sup>Cb</sup>	0,12±0,09 <sup>Ab</sup>	<0,0001

Valores indicam a média e desvio-padrão da concentração de fluoreto nos diferentes tempos. Teste de Friedman e Kruskal-Wallis. Pós-teste de Dunn. Nível de significância 5%. Nas linhas, letras maiúsculas distintas indicam diferença significativa. Nas colunas, letras minúsculas distintas indicam diferença significativa.

Gráfico 2 – Variação da concentração de fluoreto na saliva de crianças de seis anos de idade, em diferentes tempos, após a realização de três métodos tópicos de utilização de fluoreto.



A fim de se conhecer a quantidade de fluoreto excretada após a realização da ATFP, EGF e ESC, foi coletada a urina dos voluntários pelo período de 48 h, sendo o 1º dia referente às 24 h anteriores ao experimento e o 2º dia correspondente às 24 h imediatamente após os procedimentos.

A análise dos resultados mostrados na Tabela 3 mostra que podemos comparar a quantidade de fluoreto eliminado pelos voluntários, mesmo estes tendo eliminado diferentes volumes de urina durante os dois dias, em função de fatores individuais. Essa possibilidade é certificada pela quantidade constante e, conseqüentemente, a não diferença significativa ( $p=0,84$  e  $p=0,95$  no 1º e 2º dia, respectivamente) entre a quantidade de creatinina encontrada na urina dos voluntários.

Os resultados referentes à quantidade de fluoreto ingerido e excretado pelo organismo nas primeiras 24 h após os procedimentos experimentais, são mostrados na Tabela 4.

Tabela 3 – Quantidades de fluoreto ingerido e excretado pela urina e creatinina urinária, por crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos de utilização tópica de fluoreto (n=18)

Métodos	F <sup>-</sup> ingerido (mg)	1º dia		2º dia	
		F <sup>-</sup> exc (mg)	Creat (mg/kg)	F <sup>-</sup> exc (mg)	Creat (mg/kg)
ATFP	3,60±0,77 <sup>a</sup>	0,32±0,16 <sup>a</sup>	14,78±3,53 <sup>a</sup>	0,52±0,18 <sup>a</sup>	15,04±3,06 <sup>a</sup>
EGF	3,94±1,28 <sup>a</sup>	0,38±0,19 <sup>a</sup>	14,98±2,87 <sup>a</sup>	0,59±0,35 <sup>a</sup>	15,24±3,07 <sup>a</sup>
ESC	0,37±0,15 <sup>b</sup>	0,32±0,23 <sup>a</sup>	14,98±3,07 <sup>a</sup>	0,38±0,18 <sup>b</sup>	14,66±3,14 <sup>a</sup>

Valores indicam a média ± desvio padrão. Análise de F<sup>-</sup> ingerido: ANOVA de uma via. Demais variáveis: teste de Friedman. Pós-teste de Dunn. Nível de significância 5%. Nas colunas: letras distintas indicam diferença significativa. F<sup>-</sup> exc - fluoreto excretado.

Tabela 4 – Quantidades de fluoreto ingerido e excretado pela urina por crianças de seis anos de idade, após a realização de três métodos de utilização de fluoreto (n=18)

Métodos	F <sup>-</sup> ingerido (mg F/Kg)	F <sup>-</sup> exc (mg)	F <sup>-</sup> exc (mg F/Kg)
ATFP	0,15±0,04 <sup>a</sup>	0,52±0,18 <sup>a</sup>	0,02±0,01 <sup>a</sup>
EGF	0,17±0,06 <sup>a</sup>	0,59±0,35 <sup>a</sup>	0,03±0,02 <sup>a</sup>
ESC	0,02±0,01 <sup>b</sup>	0,38±0,18 <sup>b</sup>	0,02±0,01 <sup>a</sup>

Valores indicam a média ± desvio padrão. Teste de Friedman. Pós-teste de Dunn. Nível de significância 5%. Nas colunas: letras distintas indicam diferença significativa. F<sup>-</sup> exc - fluoreto

## 6 DISCUSSÃO

O papel do fluoreto no controle da cárie já está bem definido, assim como sua dinâmica sobre os tecidos dentários. Embora muitos estudos atualmente analisem a atividade do  $F^-$  nos processos iônicos no biofilme dental, as investigações a respeito do seu metabolismo, considerando as diferentes fontes de fluoreto, seguem confirmando a efetividade dos métodos e fornecendo dados relevantes sobre a farmacodinâmica dos mesmos. Entretanto, a questão sobre a segurança, em termos de intoxicação aguda, comparando dois métodos, a ATFP, consagrada em âmbito clínico e a EGF, indicada em procedimentos coletivos, ainda é pouco discutida.

Nosso estudo atestou que a concentração de  $F^-$  na saliva, no organismo e a taxa de excreção estão diretamente relacionados à concentração da solução empregada. Embora esse achado não seja inédito, pode-se constatar nesta investigação, que as particularidades dos protocolos da ATFP e da EGF não representaram aumento no risco à intoxicação, tendo-se em vista a similaridade dos resultados nos parâmetros avaliados.

Essa conclusão é válida uma vez que os procedimentos metodológicos foram rigorosamente padronizados. A amostra foi constituída por crianças de seis anos de idade, faixa etária em que se indicam os métodos avaliados, visto a capacidade de controle maior da deglutição a partir dessa idade. Tomou-se o cuidado de se estabelecer critérios de exclusão, centrado em condições sistêmicas ou uso de medicamentos que poderiam interferir no fluxo salivar e, conseqüentemente, no metabolismo do  $F^-$ . Também houve a preocupação de as crianças apresentarem ingestão de  $F^-$  por outras fontes, razão pela qual se minimizou esse aspecto utilizando-se dentifício não fluoretado antes e durante a fase experimental (CURY *et al.*, 2005; PESSAN *et al.*, 2005; OLYMPIO *et al.*, 2007).

Ainda sobre a ingestão de  $F^-$  de outras fontes, não houve preocupação com a dieta, tendo em vista que a quantidade de  $F^-$  ingerido através da mesma, não representa significado clínico relevante. O mesmo não se aplica à água fluoretada, razão pela qual nos preocupamos em determinar a concentração de  $F^-$  na água consumida na escola e nas residências. Verificou-se concentração média de 0,72 ppm  $F^-$ , resultado semelhante de nosso estudo anterior (BELLÉ *et al.*, 2009), e que

confirma que os voluntários recebem água devidamente fluoretada, aspecto semelhante a todos os voluntários.

A indagação sobre a segurança dos métodos com relação à intoxicação aguda justifica-se pela diferença entre os protocolos, visto que a solução empregada foi a mesma (gel de FFA 1,23% de NaF, Flúor Gel<sup>®</sup>, DFL, Brasil). Esse produto contém cerca de 12.300 ppm F<sup>-</sup>, concentração que pode resultar em acidentes fatais no caso de ingestão acima da dose recomendada, 15 mg F<sup>-</sup>/Kg de peso, conforme Bayless e Tinanoff (1985). A ATFP foi realizada conforme preconizada por LeCompte e Doyle (1982), adaptado ao tempo de aplicação de um minuto (DELBEM; CURY, 2002; VILLENA *et al.*, 2009). Nesse procedimento, tem-se maior controle da ingestão durante a aplicação, visto ser realizado por um profissional, utilizando-se isolamento relativo e sugador. Na EGF, realizada pela própria criança sob supervisão, não se obtém o mesmo controle da deglutição como na ATFP. Sob esse ponto de vista, poderia se esperar que o procedimento oferecesse maior risco de intoxicação aguda. A fim de uniformizar ao máximo os métodos, foi imposto o mesmo tempo de realização dos mesmos (um minuto) e utilizada a mesma quantidade de gel (um grama).

Com o objetivo de se obter um padrão de comparação válido, na fase controle os voluntários fizeram escovação com dentifrício fluoretado na concentração de 1.450 ppm F<sup>-</sup>, composto por NaF e sílica (Colgate Total 12 Advanced Fresh<sup>®</sup>, Colgate-Palmolive), produto que ofereceria risco à intoxicação aguda se ingerido em torno de 70 g, valor próximo a um tubo de dentifrício, para atingir a DPT para uma criança de 20 kg de massa corpórea, peso médio estimado para crianças da faixa etária de 6 anos, o que seria improvável rotineiramente. Também foi imposto o mesmo tempo de escovação e quantidade do produto, semelhante à ATFP e a EGF. Assim sendo, todos os voluntários passaram pelas três fases do experimento, caracterizando o estudo como sendo do tipo cruzado e cego, visto que não se conhecia a fase de origem no momento das análises laboratoriais.

O primeiro passo em direção ao conhecimento de risco à intoxicação foi o cálculo da quantidade de F<sup>-</sup> ingerido durante a realização dos procedimentos. Investiu-se então na verificação exata dos pesos dos produtos e conjunto de materiais utilizados, antes e após a realização dos métodos, obtendo desta forma, a quantidade estimada de F<sup>-</sup> que permaneceu no organismo das crianças após os procedimentos.

Ao realizarem a ATFP e a EGF, as crianças ingeriram, respectivamente,  $0,15 \pm 0,04$  e  $0,17 \pm 0,06$  mg F<sup>-</sup>/Kg de peso, quantidades estatisticamente superiores ( $p < 0,0001$ ) à quantidade de F<sup>-</sup> ingerida durante a escovação com dentifrício ( $0,02 \pm 0,01$ ) (Tabela 1). Esses valores mostraram o quanto são seguros a ATFP e a EGF, em termos de intoxicação aguda, uma vez que a Dose Provavelmente Tóxica (DPT) é de 5 mg F<sup>-</sup>/Kg de peso (BAYLESS; TINANOFF, 1985). Cabe ressaltar que esses valores referem-se às quantidades igualmente exatas dos produtos; variações clínicas e em procedimentos coletivos obviamente podem representar quantidades superiores de ingestão, possibilitando a intoxicação, visto que em termos macroscópicos, a diferença entre as quantidades pode ser imperceptível; daí as recomendações de se utilizar pequenas quantidades dos produtos e cuspir exaustivamente após os procedimentos. Também é importante lembrar que os procedimentos coletivos normalmente são realizados por auxiliares técnicos.

Esses resultados vão ao encontro do estudo de Borysewicz-Lewicka *et al.* (2007), que concluíram que a quantidade de F<sup>-</sup> ingerida após procedimentos de EGF encontra-se dentro dos limites considerados aceitáveis, ou seja, inferior a DPT. No estudo de Opydo-Szymaczek e Opydo (2010) não foram encontradas diferenças significantes entre EGF e ESC, sendo que a ATFP apresentou resultados significativamente maiores quando comparadas aos demais grupos. Porém, essa análise deve ser realizada com cautela, uma vez que diferentes quantidades dos produtos foram utilizadas no experimento.

Uma vez o fluoreto permanecendo na cavidade bucal, uma fração é imediatamente ingerida e o restante irá se concentrar na saliva e, conseqüentemente no biofilme. A fração incorporada à placa é importante nos fenômenos bioquímicos que se desenvolvem na matriz do biofilme, visto que participa diretamente na dinâmica da desmineralização (DES) e remineralização (RE). Essa quantidade irá supersaturar o biofilme, disponibilizando o F<sup>-</sup> para a incorporação de minerais no esmalte dentário durante os episódios de queda do pH no meio (LYNCH *et al.*, 2004). A saliva, então saturada de F<sup>-</sup> após os procedimentos, também irá abastecer a matriz do biofilme, favorecendo a remineralização. Entretanto, o *clearance* salivar resulta em concentrações menores de F<sup>-</sup> com o passar do tempo, parâmetro também avaliado em nosso estudo.

A análise da Tabela 2 nos revela que imediatamente antes dos procedimentos, não houve diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as concentrações

de  $F^-$  na saliva dos voluntários, em consonância aos estudos de Bruun *et al.* (1982) e Olympio *et al.* (2007), que encontraram resultados semelhantes após metodologia similar, *wash-out* de sete dias com dentifrício sem flúor.

Após a realização dos procedimentos, observou-se diferença altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) dessas concentrações. A saliva coletada cinco minutos após os procedimentos mostrou uma concentração de  $33,67 \pm 21,39 \mu g F^-/mL$  e  $37,02 \pm 21,09 \mu g F^-/mL$  após a realização da ATPF e EGF, respectivamente, resultados estatisticamente diferentes da concentração de  $F^-$  na saliva após a ESC ( $2,31 \pm 0,01 \mu g F^-/mL$ ). Podemos ainda observar que as diferenças relativas às concentrações, para o mesmo método, permaneceram em  $t_2$  (15 min) e  $t_3$  (30 min). Após 60 minutos ( $t_4$ ), a concentração de  $F^-$  já se encontrava estatisticamente semelhante aos níveis iniciais ( $t_0$ ). Na comparação da concentração salivar de  $F^-$  entre os métodos, não foi observada diferença em nenhum dos tempos, após a realização da ATPF e EGF, porém, estes foram diferentes em relação à ESC, em todos os tempos avaliados.

Esses resultados mostram claramente que quanto maior a concentração de  $F^-$  utilizada, mais saturada ficará a saliva, concordante às investigações semelhantes (BRUUN *et al.*, 1982; BARROS *et al.*, 2008; OPYDO-SZYMACEK; OPYDO, 2010), ainda que com variabilidade de concentrações e tempos avaliados. Logo, podemos inferir que a matriz do biofilme também estará saturada de  $F^-$ , condição importante para os pacientes que apresentam alto risco à doença. Esse aspecto também justifica a razão de indicarmos aplicações tópicas, seja ATPF ou EGF, apenas diante do alto risco (CDC, 2001; ANUSAVICE, 2005; ELWOOD *et al.*, 2011), visto serem esses indivíduos os que necessitam de maior quantidade de  $F^-$  disponível para atuar no processo de remineralização. Isto também não minimiza a importância do  $F^-$  proveniente do dentifrício, uma vez que essa quantidade, mesmo inferior ( $p < 0,001$ ) aos demais métodos testados, é determinante no ganho mineral do esmalte dentário. Devemos destacar que os dentifrícios fluoretados são responsáveis, juntamente com o consumo de água fluoretada, por importante redução na incidência de cárie, visto que por este método, pode-se manter  $F^-$  presente constantemente na matriz do biofilme a fim de atuar nos episódios de queda de pH que ocorrem na cavidade bucal ao longo do dia (FEJERSKOV *et al.*, 1981; CURY *et al.*, 2004; ELWOOD *et al.*, 2011).

O *clearance* salivar contribui para a taxa de ingestão de  $F^-$ . O  $F^-$  ingerido é absorvido principalmente no estômago na forma de HF e distribuído por todo o organismo, fixando-se principalmente nos tecidos mineralizados (MARTHALER, 1999). A principal via de eliminação do  $F^-$  é pela excreção urinária (WHITFORD, 1996), razão pela qual investigamos a concentração de  $F^-$  na urina dos voluntários, a fim de confirmarmos as diferenças verificadas anteriormente. Nesse sentido, é indicada a análise da urina coletada por 24 h (VILLA *et al.*, 1999; VILLA *et al.*, 2000; FRANCO *et al.*, 2005; ZOHOURI *et al.*, 2006; VILLA *et al.*, 2010). Porém, dificuldades metodológicas são frequentes, especialmente pela idade dos voluntários. Uma forma de se garantir a ausência de viés na análise, especialmente em virtude de o volume de urina coletado não representar o real eliminado em 24 h, é a avaliação da taxa de creatinina. Não há um padrão universal para avaliação da taxa de creatinina (Creat). Em nosso estudo, adotou-se o teor de Creat excretada em 24 h (REMER *et al.*, 2002) e a taxa de fluxo urinário (MARTHALER, 1999). Valores de Creat urinária menores que 11,3 mg Creat/kg/dia coincidindo com taxas de fluxo urinário menores que 9,0 mL/h corresponderiam à amostras incompletas de urina 24 h (MAGUIRE *et al.*, 2007).

Analisando a Tabela 3, se pode verificar que os valores da taxa de creatinina na urina dos voluntários foi superior ao parâmetro de Remer *et al.* (2002) quando os voluntários realizaram ATFP, EGF e ESC. Importante notar que a taxa não variou significativamente nos dois dias das coletas. Esses resultados mostraram, então, que a quantidade de urina coletada refletia o volume de 24 h para cada dia de coleta, possibilitando as análises da concentração de  $F^-$  na urina pelo mesmo período. Volumes menores que 9,0 mL/h também não foram encontrados nas amostras.

Quanto à quantidade de  $F^-$  excretado pela urina, a Tabela 3 nos mostra que não houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre as concentrações de  $F^-$  na urina de 24 h antes da realização dos procedimentos, comprovando que os voluntários estavam seguindo as orientações metodológicas. Já na coleta de urina no dia do experimento, pelo período de 24 h, quando os voluntários receberam a ATFP, eliminaram  $0,52 \pm 0,18$  mg  $F^-$ /dia, valores semelhantes à quantidade eliminada quando realizaram EGF ( $0,59 \pm 0,35$ ,  $p > 0,05$ ) e ambos, estatisticamente diferentes à quantidade eliminada quando as crianças realizaram a ESC ( $0,38 \pm 0,18$ ,  $p < 0,05$ ).

Em relação ao uso de produtos odontológicos com alta concentração de  $F^-$ , não foram encontrados estudos que avaliaram o teor de  $F^-$  excretado na urina após procedimentos de ATFP e EGF, apenas verniz fluoretado (PESSAN *et al.*, 2005; OLYMPIO *et al.*, 2009). Olympio *et al.* (2009) verificaram valores próximos aos encontrados em nosso estudo ( $0,626 \pm 0,187$  mg  $F^-$ /dia), após a utilização do Duraphat<sup>®</sup> (2,26%  $F^-$ , Colgate<sup>®</sup>).

A Tabela 3 também nos mostra que a quantidade de  $F^-$  excretado é menor que a quantidade de  $F^-$  ingerido, comprovando que parte deste fica retido no organismo. Não foi possível se verificar a fração retida, ainda que a literatura mencione que cerca de 10% do  $F^-$  é eliminado pelas fezes e quantidades mínimas pelo suor (WHITFORD, 1996). Porém, pelos resultados da Tabela 3, pode-se inferir que a utilização de um método de alta concentração de  $F^-$  aumenta a quantidade de  $F^-$  excretado pela urina e retido pelo organismo, conceito respaldado pela diferença não significativa entre as quantidades encontradas na urina quando os voluntários realizaram ATFP e EGF.

As tendências de diferença entre valores e métodos se repetem nos dados mostrados na Tabela 4, com diferenças significativas da quantidade de  $F^-$  ingerido ( $0,15 \pm 0,04$ ;  $0,17 \pm 0,06$  mg  $F^-$ /kg para ATFP e EGF, respectivamente) pelos métodos que utilizam alta concentração e a ESC ( $0,02 \pm 0,01$  mg  $F^-$ /kg). Isso se reflete também nas análises de  $F^-$  excretado. O mais importante é se verificar que não houve diferença entre a quantidade de  $F^-$  ingerido pela ATFP e EGF, e que em ambos, as quantidades foram inferiores à Dose Provavelmente Tóxica, ou seja, 5,0 mg  $F^-$ /kg de peso (BAYLESS; TINANOFF, 1985).

Baseados nesses resultados, podemos concluir que tanto a ATFP quanto a EGF não oferecem riscos de intoxicação aguda. Porém, é importantíssimo ressaltar que esta afirmação está baseada em procedimentos onde foram seguidos rigorosamente os protocolos clínicos. Ainda, avaliamos em crianças de seis anos de idade; quando em crianças maiores, sob a hipótese de maior peso, o risco seria ainda menor, ao contrário de crianças menores. Disso resulta a contraindicação desses dois métodos de uso tópico com alta concentração de  $F^-$  em crianças menores que seis anos. Outro aspecto relevante é que ambos os métodos são indicados para os pacientes de alto risco, visto que nos demais, a quantidade de  $F^-$  presente nos dentifrícios fluoretados é suficiente para saturar a matriz do biofilme, disponibilizando o  $F^-$  no processo de remineralização do esmalte dental.

## 7 CONCLUSÕES

Os resultados nos permite concluir que:

- A aplicação tópica de flúor, utilizando um veículo de alta concentração, seja através da ATFP ou EGF, é segura quanto ao risco à intoxicação aguda, observados o cumprimento dos protocolos clínicos e as quantidades utilizadas do produto;
- Não há diferença entre a ATFP e EGF quanto à quantidade de  $F^-$  ingerido;
- Após a realização de ATFP e EGF, há aumento significativo da concentração de  $F^-$  na saliva, sendo que decorrendo o tempo de uma hora, o nível de  $F^-$  retorna a níveis iniciais;
- Não há diferença entre as quantidades de  $F^-$  excretadas pela urina após a realização de ATFP e EGF.

## REFERÊNCIAS <sup>1</sup>

Acevedo AM, Febres-Cordero C, Feldman S, Arasme MA, Pedauga DF, González H, *et al.* Urinary fluoride excretion in children aged 3 to 5 years exposed to fluoridated salt at 60 to 90 mgF/Kg in two Venezuelan cities: a pilot study. *Acta Odontol Latinoam.* 2007; 20(1):9-16.

Anusavice KJ. Present and future approaches for the control of caries. *J Dent Educ.* 2005; 69(5):538-54.

Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13:155-71.

Baez RJ, Baez MX, Marthaler TM. Urinary fluoride excretion by children 4-6 years old in a south Texas community. *Rev Panam Salud Publica.* 2000; 7(4):242-8.

Baez RJ, Marthaler TM, Baez MX, Warpeha RA. Urinary fluoride levels in Jamaican children in 2008, after 21 years of salt fluoridation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010; 120(1):21-8.

Bardow A, Lagerlöf F, Nauntofte B, Tenovuo J. O papel da saliva. In: Fejerskov O, Kidd E. *Cárie dentária: a doença e seu tratamento clínico.* Trad. PHO Rossetti. 2 ed. São Paulo: Editora Santos; 2011. p. 189-207.

Barone JP, Nancollas GH. The growth of calcium phosphates on hydroxiapatite crystals. The effect of fluoride on phosphonate. *J Dent Res.* 1978; 57(5-6):735-42.

Barros LA, Lopes FF, Oliveira AEF, Ribeiro CCC. Retenção oral do fluoreto após aplicação tópica profissional em crianças com atividade de cárie: comparação do flúor espuma e flúor gel a 1,23%. *RGO.* 2008; 56(3):281-5.

---

<sup>1</sup> Conforme *International Comittee of Medical Journal Editors*, 1979 (Estilo Vancouver).

Abreviaturas de periódicos de acordo com Base de Dados MEDLINE.

Bayless JM, Tinanoff N. Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. *J Am Dent Assoc.* 1985; 110:209-11.

Bellé BLL, Lacerda VR, De Carli AD, Zafalon EJ, Zárate-Pereira P. Análise da fluoretação da água de abastecimento público da zona urbana do município de Campo Grande (MS). *Cien Saude Colet.* 2009; 14(4):1261-6.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003. Resultados principais. Brasília (DF): 2004; 51p.

Brasil . Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Geral de Saúde Bucal. Projeto SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – Resultados principais. Brasília (DF): 2011; 92p.

Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur J Oral Sci.* 1996; 104:416-22.

Borysewicz-Lewicka M, Opydo-Szymaczek J, Opydo J. Fluoride ingestion after brushing with a gel containing a high concentration of fluoride. *Biol Trace Elem Res.* 2007; 120:114-20.

Burt BA. The changing patterns of systemic fluoride intake. *J Dent Res.* 1992; 71(5): 1228-37.

Bruun C, Lambrou D, Larsen MJ, Fejerskov O, Thylstrup A. Fluoride in mixed human saliva after different topical fluoride treatments and possible relation to caries inhibition. *Community Dent Oral epidemiol.* 1982; 10(3):124-9.

Cangussu MCT, Narvai PC, Fernandez RC, Djehizian V. A fluorose dentária no Brasil: uma revisão crítica. *Cad Saúde Pública.* 2002; 18(1):7-15.

Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health, 1990-1999: fluoridation of drinking water to prevent dental caries. *MMWR*. 1999; 48:933-40.

Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. *MMWR*. 2001; 50:1-42.

Cury JA. Uso do flúor e controle da cárie como doença. In: Baratieri LN. *Odontologia restauradora: fundamentos e possibilidades*. São Paulo: Editora Santos; 2001. p. 31-68.

Cury JA, Tenuta LMA, Ribeiro CCC, Paes Leme AF. The importance of fluoride dentifrices to the current dental caries prevalence in Brazil. *Braz Dent J*. 2004; 15(3):167-74.

Cury JA, Del Fiol FS, Tenuta LMA, Rosalen PL. Low-fluoride dentifrice and gastrointestinal fluoride absorption after meals. *J Dent Res*. 2005; 84(12):1133-7.

Cury JA, Oliveira MJL, Martins CC, Tenuta LMA, Paiva SM. Available fluoride in toothpastes used by Brazilian children. *Braz Dent J*. 2010; 21(5):396-400.

Delbem AC, Cury JA. Effect of application time of APF and NaF gels on microhardness and fluoride uptake of in vitro enamel caries. *Am J Dent*. 2002; 15(3):169-72.

Eisen JJ, LeCompte EJ. A comparison of oral fluoride retention following topical treatments with APF gels of varying viscosities. *Pediatr Dent*. 1985; 7(3):175-9.

Ekstrand J, Hardell LI, Spak CJ. Fluoride balance studies on infants in a 1-ppm-water-fluoride area. *Caries Res*. 1984; 18(1):87-92.

Ekstrand J. Fluoride metabolism. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. 2 ed. Copenhagen: Munksgaard; 1996. p. 55-68.

Ekstrand J. Fluoride in plaque fluid and saliva after NaF or MFP rinses. *Eur J Oral Sci.* 1997; 105:478-84.

Elwood R, Fejerskov O, Cury JA, Clarkson B. Flúor no controle da cárie. In: Fejerskov O, Kidd E. *Cárie dentária: a doença e seu tratamento clínico.* Trad. PHO Rossetti. 2 ed. São Paulo: Editora Santos; 2011. p. 287-327.

Featherstone JDB. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999; 27:31-40.

Fejerskov O, Johnson NW, Silverstone LM. The ultrastructure of fluorosed human dental enamel. *Scand J Dent Res.* 1974; 82:357-72.

Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen MJ. Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta Odont Scand.* 1981; 39:241-9.

Fejerskov O, Kidd M, Nyvad B, Baelum V. Definindo a doença: uma introdução. In: Fejerskov O, Kidd E. *Cárie dentária: a doença e seu tratamento clínico.* Trad. PHO Rossetti. 2 ed. São Paulo: Editora Santos; 2011. p. 4-6.

Fortes FDS, Moimaz SAS, Sampaio FC. Urinary fluoride excretion in children exposed to fluoride toothpaste and to different water fluoride levels in a tropical area of Brazil. *Braz Dent J.* 2008; 19(3):214-8.

Franco AM, Saldarriaga A, Martignon S, González MC, Villa AE. Fluoride intake and fractional urinary fluoride excretion of Colombian preschool children. *Community Dent Health.* 2005; 22(4):272-8.

Franzman MR, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Fluoride dentifrice ingestion and fluorosis of the permanent incisors. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137(5):645-52.

Fukushima R, Granjeiro JM, Taga EM, Buzalaf MAR. Cinética do flúor na saliva de adultos e crianças após o uso de dentifícios fluoretados. *J Appl Oral Sci.* 2000; 8(1/2):45-50.

Fukushima R, Pessan JP, Sampaio FC, Buzalaf MAR. Factors associated with fluoride concentrations in whole and parotid ductal saliva. *Caries Res.* 2011; 45:568-73.

Gibbs CD, Atherton SE, Huntington E, Lynch RJ, Duckworth RM. Effect of low levels of fluoride on calcium-uptake by demineralised human enamel. *Arch Oral Biol.* 1995; 40:879-81.

Guha-Chowdhury N, Brown RH, Shepherd MG. Fluoride intake of infants in New Zealand. *J Dent Res.* 1996; 69:1828-33.

Issa AI, Toumba KJ. Oral fluoride retention in saliva following toothbrushing with child and adult dentifrices with and without water rinsing. *Caries Res.* 2004; 38(1):15-9.

Koga H, Yamagishi A, Takayanagi A, Maeda K, Matsukubo T. Estimation of optimal amount of fluoride dentifrice for adults to prevent caries by comparison between fluoride uptake into enamel in vitro and fluoride concentration in oral fluid in vivo. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2007; 48(3):119-28.

Lagerweij MD, Ten Cate JM. Remineralisation of enamel lesions with daily applications of a high-concentration fluoride gel and a fluoridated toothpaste: an in situ study. *Caries Res.* 2002; 36:270-4.

LeCompte EJ, Doyle TE. Oral fluoride retention following various topical application techniques in children. *J Dent Res* 1982; 61:1397-400.

LeCompte EJ. Clinical application of topical fluoride products - risks, benefits, and recommendations. *J Dent Res.* 1987; 66(5):1066-71.

Lopes MF, Braga JKS, Oliveira AEF, Cavalcante PRS, Ribeiro CCC. Fluoride oral retention after professional topical application in children with caries activity: effect of the immediate water consumption. *J Dent Child*. 2008; 75:121-4.

Lynch RJ, Navada R, Walia R. Low-levels of fluoride in plaque and saliva and their effects on the demineralisation and remineralisation of enamel; role of fluoride toothpastes. *Int Dent J*. 2004; 54(5 Suppl 1):304-9.

Maguire A, Zohouri FV, Hindmarch PN, Hatts J, Moynihan PJ. Fluoride intake and urinary excretion in 6- to 7-year-old children living in optimally, sub-optimally and non-fluoridated areas. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2007; 35:479-88.

Maltz M, Barbachan e Silva B, Carvalho DQ, Volkweis A. Results after two years of non-operative treatment of occlusal surface in children with high caries prevalence. *Braz Dent J*. 2003; 14(1):48-54.

Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Geles fluorados para la prevención de la caries dental en niños y adolescentes (Revisão Cochrane traduzida). Em: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <http://www.update-software.com>. (Traduzida de The Cochrane Library, 2008a Issue 2. Chichester, UK: John Wiley e Sons, Ltd.).

Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A. Fluoruro tópico (cremas dentales, enjuagues bucales, geles o barnices) para prevenir las caries dentales en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). Em: *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <http://www.update-software.com>. (Traduzida de The Cochrane Library, 2008b Issue 2. Chichester, UK: John Wiley e Sons, Ltd.).

Marthaler TM. Monitoring of renal fluoride excretion in community preventive programmes on oral health. Geneva, World Health Organization. 1999; p.84.

- Martínez-Mier EA, Cury JA, Heilman JR, Katz BP, Levy SM, Li Y *et al.* Development of gold standard ion-selective electrode-based methods for fluoride analysis. *Caries Res.* 2011; 45:3-12.
- Martins CC, Paiva SM, Lima-Arsati YB, Ramos-Jorge ML, Cury JA. Prospective study of the association between fluoride intake and dental fluorosis in permanent teeth. *Caries Res.* 2008; 42:125-33.
- Martins CC, Paiva SM, Cury JA. Effect of discontinuation of fluoride intake from water and toothpaste on urinary excretion in young children. *Int J Environ Res Public Health.* 2011; 8:2132-41.
- Melo FJ, Dezan CC, Delbem ACB, Fernandes KBP, Navarro PSL, Wang L. Concentração salivar de flúor em pré-escolares após escovação dentária com dentifrício de concentração padrão e baixa de flúor, empregando a técnica transversal de colocação do produto na escova: estudo piloto. *RGO.* 2008; 56(4): 375-80.
- Messer HH, Ophaug RH. Influence of gastric acidity on fluoride absorption in rats. *J Dent Res.* 1993; 72:619-22.
- Nagpal DI, Damle SG. Comparison of salivary fluoride levels following use of dentifrices containing different concentrations of fluoride. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007; 25(1):20-2.
- Narvai PC, Frazão P, Roncalli AG, Antunes JLF. Cárie dentária no Brasil: declínio, polarização, iniquidade e exclusão social. *Rev Panam Salud Publica.* 2006; 19(6):385-93.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Diagnosis and management of dental caries throughout life. *J Dent Educ.* 2001; 65(10):1162-8.

Naumova EA; Kuehnl P; Hertenstein P; Markovic L; Jordan RA; Gaengler P, *et al.* Fluoride bioavailability in saliva and plaque. *BMC Oral Health*. 2012; 12(3):1-6.

Newbrun E. What we know and do not know about fluoride. *J Public Health Dent*. 2010; 70:227-33.

Newbrun E. Finn Brudevold: discovery of acidulated phosphate fluoride in caries prevention. *J Dent Res*. 2011; 90(8):977-80.

Nordström A, Birkhed D. Preventive effect of high-fluoride dentifrice (5,000 ppm) in caries-active adolescents: a 2-year clinical trial. *Caries Res*. 2010; 44:323-31.

Oliveby A, Lagerlöf F, Ekstrand J, Dawes C. Studies on fluoride excretion in human whole saliva and its relation to flow rate and plasma fluoride levels. *Caries Res*. 1989; 23(4):243-6.

Olympio KPK, Bardal PAP, Cardoso VES, Oliveira RC, Bastos JRM, Buzalaf MAR. Low-fluoride dentifrices with reduced pH: fluoride concentration in whole saliva and bioavailability. *Caries Res*. 2007; 41:365-70.

Olympio KPK, Cardoso VE, Bijella MF, Pessan JP, Delbem AC, Buzalaf MA. Urinary fluoride output in children following the use of a dual-fluoride varnish formulation. *J Appl Oral Sci*. 2009; 17(3):179-83.

Opydo-Szymaczek J, Opydo J. Salivary fluoride concentrations and fluoride ingestion following application of preparations containing high concentration of fluoride. *Biol Trace Elem Res*. 2010; 137:159-67.

Paiva AM, Lima YBO, Cury JA. Fluoride intake by Brazilian children from two communities with fluoridated water. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003; 31:184-91.

Pendry DG, Katz RV, Morse DE. Risk factors for enamel fluorosis in a nonfluoridated population. *Am J Epidemiol*. 1996; 143(8):808-15.

Pessan JP, Pin ML, Martinhon CC, de Silva SM, Granjeiro JM, Buzalaf MA. Analysis of fingernails and urine as biomarkers of fluoride exposure from dentifrice and varnish in 4- to 7-year-old children. *Caries Res.* 2005; 39(5):363-70.

Pessan JP, Alves KM, Ramires I, Taga MF, Sampaio FC, Whitford GM *et al.* Effects of regular and low-fluoride dentifrices on plaque fluoride. *J Dent Res.* 2010; 89(10):1106-10.

Pinto IL. Prevenção da cárie dental com aplicações tópicas semestrais de flúor-fosfato acidulado. *Rev Saúde Pública.* 1993; 27:277-90.

Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(3):561-9.

Riley JL, Richman JS, Rindal DB, Fellows JL, Qvist V, Gilbert GH *et al.* Use of caries prevention agents in children: findings from the dental practice-based research network. *Oral Health Prev Dent.* 2010; 8(4):351-9.

Ripa LW. An evaluation of the use of professional (operator-applied) topical fluorides. *J Dent Res.* 1990; 69(Spec n°):786-96.

Rojas-Sanchez F, Kelly AS, Drake KM, Eckert GJ, Stookey GK, Dunipace AJ. Fluoride intake from foods, beverages and dentifrice by young children in communities with negligible and optimally fluoridated water: a pilot study. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999; 27:288-97.

Rølla G, Saxegaard E. Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides, with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition [special issue]. *J Dent Res.* 1990; 69:780-5.

Sampaio FC. Toxicidade crônica dos fluoretos. In: Buzalaf MAR. Fluoretos e saúde bucal. São Paulo: Editora Santos; 2008. p. 87-109.

Székely M, Bánóczy J, Fazakas Z, Hobai S, Villa A. A comparison of two methods for the evaluation of the daily urinary fluoride excretion in Romanian pre-school children. *Community Dent Health*. 2008; 25(1):23-7.

Stokes E, Ashcroft A, Burnside G, Mohindra T, Pine CM. Randomised controlled trial of the efficacy of a high-fluoride gel self-applied by toothbrushing in children at high caries risk. *Caries Res*. 2011; 45:475-85.

Ten Cate JM, Larsen MJ, Pearce EIF, Fejerskov O. Interações químicas entre os dentes e os fluídos bucais. In: Fejerskov O, Kidd E. *Cárie dentária: a doença e seu tratamento clínico*. Trad. PHO Rossetti. 2 ed. São Paulo: Editora Santos; 2011. p. 209-31.

Trautner K, Einwag J. Influence of milk and food on fluoride bioavailability from NaF and Na<sub>2</sub>FPO<sub>3</sub> in man. *J Dent Res*. 1989; 68(1):72-7.

Villa A, Salazar G, Anabalón M, Cabezas L. Estimation of the fraction of an ingested dose of fluoride excreted through urine in pre-school children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999; 27:305-12.

Villa A, Anabalón M, Cabezas L. The fractional urinary fluoride excretion in young children under stable fluoride intake conditions. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000; 28:344-55.

Villa A, Anabalón M, Rugg-Gunn A. Fractional urinary fluoride excretion of young female adults during the diurnal and nocturnal periods. *Caries Res*. 2008; 42:275-81.

Villa A, Cabezas L, Anabalón M, Rugg-Gunn A. The fractional urinary fluoride excretion of adults consuming naturally and artificially fluoridated water and the influence of water hardness: a randomized trial. *Community Dent Health*. 2009; 26(3):132-7.

Villa A, Anabalon M, Zohouri V, Maguire A, Franco AM, Rugg-Gunn A. Relationships between fluoride intake, urinary fluoride excretion and fluoride retention in children and adults: an analysis of available data. *Caries Res.* 2010; 44:60-8.

Villena RS, Tenuta LMA, Cury JA. Effect of APF gel application time on enamel demineralization and fluoride uptake in situ. *Braz Dent J.* 2009; 20(1):37-41.

Vogel GL, Mao Y, Chow LC, Proskin HM. Fluoride in plaque fluid, plaque, and saliva measured for 2 hours after a sodium fluoride monofluorophosphate rinse. *Caries Res.* 2000; 34(5):404-11.

Weatherell JA, Deutsch D, Robinson C, Hallsworth AS. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. *Caries Res.* 1977; 11:85-115.

Wiegand A, Krieger C, Attin R, Hellwig E, Attin T. Fluoride uptake and resistance to further demineralisation of demineralised enamel after application of differently concentrated acidulated sodium fluoride gels. *Clin Oral Invest.* 2005; 9:52-7.

Whitford GM, Allmann DW, Shahed AR. Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical processes. *J Dent Res.* 1987; 66:1072-8.

Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride, *J Dent Res.* 1990; 69:539-49.

Whitford GM, Birdsong-Whitford NL, Finidori C. Acute oral toxicity of sodium fluoride and monofluorophosphate separately or in combination in rats. *Caries Res.* 1990; 24:121-6.

Whitford GM. Intake and metabolism fluoride. *Adv Dent Res.* 1994; 8(1):5-14.

Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride, 2 ed. *Monographs in oral science*, vol. 16. Basel: Karger; 1996.

Whitford GM, Thomas JE, Adair SM. Fluoride in whole saliva, parotid ductal saliva and plasma in children. *Arch Oral Biol.* 1999; 44(10):785-8.

Zero DT, Creeth JE, Bosma ML, Butler A, Guibert RG, Karwal R *et al.* The effect of brushing time and dentifrice quantity on fluoride delivery *in vivo* and enamel surface microhardness *in situ*. *Caries Res.* 2010; 44:90-100.

Zohouri FV, Rugg-Gunn. Total fluoride intake and urinary excretion in 4-year-old Iranian children residing in low-fluoride areas. *Br J Nutr.* 2000; 83:15-25.

Zohouri FV, Swinbank CM, Maguire A, Moynihan PJ. Is the fluoride/creatinine ratio of a spot urine sample indicative of 24-h urinary fluoride? *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006; 34:130-8.

## **APÊNDICES**

**(APÊNDICE A)****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Caro(a) Senhor(a);

A crainça sob sua responsabilidade está sendo convidado a participar de um estudo científico denominado *ANÁLISE DA SEGURANÇA QUANTO À INGESTÃO DE FLUORETO POR APLICAÇÃO TÓPICA PROFISSIONAL OU AUTOAPLICAÇÃO*, a ser conduzido pelo cirurgião-dentista Bruno Luiz Lessa Bellé, orientado pelo Dr. Paulo Zárata Pereira, professor associado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

1. Finalidade do estudo:

O estudo será realizado com a finalidade de se conhecer a quantidade de flúor ingerida após a Aplicação Tópica de Fluoreto Profissional (ATFP) e a Escovação com Gel Fluoretado (EGF), de um gel de fluorofosfato acidulado (FFA), na concentração de 12.300 ppm F<sup>-</sup>, por crianças de seis anos de idade, residentes no município de Campo Grande (MS). Os métodos citados são recomendados para indivíduos que possuam alto risco no desenvolvimento de cárie dentária. Entretanto, não houve uma investigação comparando a segurança da ATFP com a EGF, em termos de ingestão e eliminação do fluoreto do organismo em crianças, cujo peso corporal pode dispô-las à maior risco de intoxicação aguda. Assim sendo, este estudo clínico controlado tem como objetivo comparar a ATFP e a EGF em termos de ingestão e eliminação do fluoreto, a fim de mostrar se há diferença em termos de segurança entre os dois procedimentos.

2. Participantes do estudo

Participarão desse estudo, crianças com seis anos de idade, estudantes da rede pública de ensino.

3. Procedimentos a serem realizados

Os voluntários responderão um questionário a fim de se verificar o histórico de saúde bucal e hábitos de higiene (APÊNDICE B). Também será realizada a verificação do peso corporal de todas as crianças e a coleta da água, disponível ao consumo humano, nas respectivas residências.

Será coletada a urina pelo período de 48 horas, 24 h antes e 24 h após os procedimentos. Também será coletada a saliva antes e após os procedimentos para verificar o teor de fluoreto presente na saliva.

4. Tempo do estudo

O estudo acontecerá no período de abril a setembro de 2012. Os procedimentos e as coletas acontecerão em três períodos: controle, ATFP e EGF, com intervalo de uma semana entre os mesmos.

5. Número de participantes

Participarão do estudo vinte crianças.

6. Riscos e/ou prejuízos

Sob nenhuma hipótese, a criança será submetida à situação que ofereça riscos à saúde ou à sua integridade física, muito menos, situações que possam causar constrangimento ou contrariedade à mesma. Fica garantido o sigilo absoluto de identificação ou informações decorrentes do estudo, de caráter individual. Os

resultados da pesquisa serão divulgados em termos populacionais e expressos matematicamente. Não haverá despesa de locomoção aos participantes do estudo. Não será revelada a Instituição onde acontecerá o estudo. Como todos os procedimentos serão supervisionados pelo pesquisador e a quantidade de produto utilizada será inferior à considerada Dose Provavelmente Tóxica (DPT) para intoxicação aguda por flúor, não haverá risco durante a realização desses procedimentos.

#### 7. Benefícios

Após a realização do estudo, o pesquisador ministrará palestra sobre Educação em Saúde abordando temas referentes à saúde e higiene bucal aos pais e cuidadores das crianças.

#### 8. Disposições finais

O pesquisador fica inteiramente responsável pelas informações referentes à pesquisa. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Quaisquer dúvidas ou esclarecimentos podem ser obtidos diretamente junto ao Comitê, pelo telefone (67)3345-7187, ou com o pesquisador pelo telefone (67)3384-6040 e/ou (67)9219-0554.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal pelo menor \_\_\_\_\_, DECLARO que recebi todas as informações referentes à participação de meu filho(a) no estudo acima mencionado. Declaro estar de acordo com os procedimentos a serem realizados; declaro também não estar recebendo nenhum benefício material em função de meu consentimento. Estou ciente de que poderei retirar a participação de meu filho(a) a qualquer momento. Por ser verdade, firmo o presente.

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Responsável

## (APÊNDICE B)

## QUESTIONÁRIO DIRIGIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_
3. Local de Nascimento: \_\_\_\_\_
4. Filiação:  
    Nome da Mãe: \_\_\_\_\_  
    Nome do Pai: \_\_\_\_\_
5. Endereço: \_\_\_\_\_
6. Telefone(s) de contato: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_
7. Se a criança residiu em outras localidades durante a infância, favor descrever a(s) cidade(s) e o período em que residiu:  
R.: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
8. Qual(is) o(s) creme(s) dental(is) que a criança utiliza em sua escovação diariamente?  
R.: \_\_\_\_\_
9. Quantas vezes ao dia escova os dentes?  
( ) Nenhuma      ( ) 1 vez      ( ) 2 vezes      ( ) 3 vezes ou mais
10. Em relação ao consumo de água, quais as fontes utilizadas (**assinale uma ou mais alternativas**):  
( ) água mineral   ( ) água da torneira   ( ) água do filtro   ( ) bebedouro  
( ) outras fontes: \_\_\_\_\_
11. A criança passou pelo dentista ou por algum procedimento coletivo ou profissional de aplicação tópica de flúor (ex.: bochechos com flúor, escovações com gel de FFA, uso de moldeiras com gel de FFA), nos últimos três meses:  
( ) Não  
( ) Sim. Descreva qual(is): \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

12. A criança é portadora de alguma doença ou distúrbio sistêmico (ex.: distúrbios alimentares, desordens de fluxo urinário ou do aparelho digestivo)?:

( ) Não

( ) Sim. Descreva qual(is): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal pelo menor \_\_\_\_\_, declaro estar ciente do correto preenchimento deste **QUESTIONÁRIO**. Por ser verdade, firmo o presente:

Local: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Responsável

**(APÊNDICE C)****CÁLCULO PARA ESTIMATIVA DA QUANTIDADE DE FLUORETO INGERIDO E DOSE DE EXPOSIÇÃO AOS FLUORETOS**

A Quantidade de fluoreto ingerido, após cada procedimento, foi calculada da seguinte maneira:

<b>ATFP</b>
Quantidade F <sup>-</sup> aplicada (mg F <sup>-</sup> ) = concentração F <sup>-</sup> do gel de FFA X peso aplicado
Quantidade F <sup>-</sup> expectorado (mg F <sup>-</sup> ) = concentração F <sup>-</sup> do PE X volume do PE
Quantidade ingerida (mg F <sup>-</sup> ) = Quantidade F <sup>-</sup> aplicada - Quantidade F <sup>-</sup> expectorado

<b>ESC</b>
Quantidade F <sup>-</sup> aplicada (mg F <sup>-</sup> ) = concentração F <sup>-</sup> do dentífrico X peso aplicado
Quantidade F <sup>-</sup> expectorado (mg F <sup>-</sup> ) = concentração F <sup>-</sup> do PES X volume do PES
Quantidade ingerida (mg F <sup>-</sup> ) = Quantidade F <sup>-</sup> aplicada - Quantidade F <sup>-</sup> expectorado

<b>EGF</b>
Quantidade F <sup>-</sup> aplicada (mg F <sup>-</sup> ) = concentração F <sup>-</sup> do gel de FFA X peso aplicado
Quantidade F <sup>-</sup> expectorado (mg F <sup>-</sup> ) = concentração F <sup>-</sup> do PES X volume do PES
Quantidade ingerida (mg F <sup>-</sup> ) = Quantidade F <sup>-</sup> aplicada - Quantidade F <sup>-</sup> expectorado

O cálculo da dose de fluoreto à qual as crianças estiveram expostas, durante os procedimentos, está descrito a seguir:

Dose (mg F <sup>-</sup> /kg) = Quantidade de F <sup>-</sup> ingerido (mg F <sup>-</sup> ) / Peso corporal (kg)
--

**ANEXO**

**(ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP)**

UFMS

**PROJETO DE PESQUISA**

**Título:** ANÁLISE DA SEGURANÇA QUANTO À INGESTÃO DE FLUORETO POR APLICAÇÃO TÓPICA PROFISSIONAL OU AUTO-APLICAÇÃO

**Pesquisador:** Bruno Luiz Lessa Bellé

**Versão:** 1

**Instituição:** Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

**CAAE:** 01493912.0.0000.0021

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**Número do Parecer:** 7846

**Data da Relatoria:** 20/03/2012

**Apresentação do Projeto:**

O projeto pretende comparar dois métodos de prevenção e combate à cárie, através da aplicação de Fluor-Fosfato-Acidulado (FFA), do ponto de vista de sua segurança (ou risco de intoxicação). Os dois métodos a serem testados são o ATFP (Aplicação Tópica Profissional de Fluoreto) e o EGF (Escovações com Gel de Fluoreto).

**Objetivo da Pesquisa:**

Comparar o risco de intoxicação por Fluor-Fosfato-Acidulado (FFA) de dois métodos diferentes de aplicação: o ATFP (Aplicação Tópica Profissional de Fluoreto) e o EGF (Escovações com Gel de Fluoreto).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Durante a pesquisa, o pesquisador prevê que a dose a ser aplicada de FFA (Fluor-Fosfato-Acidulado) não apresenta risco de intoxicação. Além disso, haverá monitoramento direto por parte do pesquisador, no que se relaciona aos níveis de absorção do FFA pelo organismo dos sujeitos da pesquisa. Quanto aos benefícios, trata-se investigar comparativamente os riscos de intoxicação, por FFA, de dois métodos diferentes de aplicação (a ATFP e a EGF), algo ainda não feito, segundo o pesquisador. O pesquisador apresenta como "Benefícios" também palestras a

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está bem estruturado e claro quanto aos objetivos, procedimentos, benefícios e riscos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE está bem escrito e compreensível.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto está bem desenhado, não havendo problemas que impeçam sua realização.

CAMPO GRANDE, 20 de Março de 2012

Assinado por:  
Edilson dos Reis

*Edilson dos Reis*  
Vice-coordenador  
CEP/UFMS