

TJONICAMP

D212A

---

NELSON D'ANGELO

SEGURANÇA DA APLICAÇÃO TÓPICA DE FLUOR EM GEL

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

PIRACICABA - SP

= 1991 =

---

D212s

14692/BC

---

NELSON D'ANGELO

este exemplar  
é devidamente corrigido.  
informe resolução CPG/036/83  
Piracicaba 27/09/91  
Jaime

Jaime A. Cury  
Professor de Bioquímica  
FOP - UNICAMP

## SEGURANÇA DA APLICAÇÃO TÓPICA DE FLÚOR EM GEL

Orientador: Prof. Dr. Jaime Aparecido Cury+

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

PIRACICABA - SP

= 1991 =

---

#### AGRADECIMENTO

Ao Prof. Dr. JAIME APARECIDO CURY, pela sua grandeza como ser humano, pela orientação caracterizada de verdadeiro cunho científico e pela presença e dedicação constantes, sem os quais a realização deste trabalho não teria sido possível.

## AGRADECIMENTOS

Aos Técnicos de Laboratório

WALDOMIRO VIEIRA FILHO  
MARIZA DE JESUS CARLOS SOARES.

pela colaboração na parte experimental  
deste trabalho.

Ao Sr. IVES ANTONIO CORAZZA, pela aten-  
ção e eficiente serviço de digitação dos ma-  
nuscritos.

A COORDENAÇÃO DO APERFEICOAMENTO DE PES-  
SOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), pelo apoio a  
esta pesquisa.

Ao Sr. ANTONIO LUIZ RODRIGUES JUNIOR,  
pela realização do estudo estatístico.

Ao Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FI-  
LHO, pela sua cooperação e amizade.

À Secretária do Curso de Farmacologia da  
FOP, Sra. MARIA ELISA DOS SANTOS, pela aten-  
ção e eficiência que nos atendeu.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO . . . . .	1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. . . . .	3
PROPOSIÇÃO . . . . .	19
MATERIAL E MÉTODOS . . . . .	21
RESULTADOS . . . . .	26
DISCUSSÃO. . . . .	33
CONCLUSÕES . . . . .	38
RESUMO . . . . .	40
SUMMARY. . . . .	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS . . . . .	45

## INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

A descoberta do flúor\* como um agente capaz de reduzir os níveis da doença cárie de populações, foi feita na realidade a partir de um dos seus efeitos colaterais, a fluorose dental. Fluorose dental é consequência da toxicidade crônica do flúor devido a ingestão constante de quantidades pequenas ou relativamente pequenas de íon flúor durante a formação dos dentes. Entretanto enquanto a ingestão de flúor pela água tem como limitação única sintomas de toxicidade crônica, problemas outros surgem em relação a toxicidade aguda de flúor quando quantidades grandes de flúor estiveram ao alcance da população ou quando produtos com alta concentração passaram a ser utilizados pelos profissionais, que é o caso da aplicação tópica.

Assim, sintomas de náuseas e vômitos nos pacientes são comumente relatados após a aplicação tópica de flúor (BEAL & ROCK, 1976; EKSTRAND & KOCH, 1981; WHITFORD, 1987; RIPA, 1987 e SAKATA & CURY, 1987). Estes relatos são os primeiros sintomas de toxicidade aguda por flúor devido a alterações na mucosa gástrica dos pacientes (SPAK et al, 1989 e 1990). Embora estas alterações gástricas sejam reversíveis (EASMAN et al, 1985), uso inadvertido de produtos odontológicos e desconhecimento sobre seguran

---

\* FLUOR - Termo genérico para definir as formas iônica (fluoreto ou íon flúor), ionizável e não ionizável do elemento flúor.

ça tem levado pacientes à morte (CHURCH, 1976; NIKIFORUK, 1985; GAZETA DE ALAGOAS, 1989).

Desta maneira, tendo em vista casos letais relatados na literatura sobre flúor de uso Odontológico, os parâmetros de segurança foram revistos (WHITFORD & EKSTRAND, 1988), sendo estabelecido que  $5,0 \text{ mgF}^-/\text{kg}$  é considerada a Dose Provavelmente Tóxica (DPT). Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar as condições de segurança da aplicação tópica de flúor em gel feita rotineiramente em crianças.



## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1 - TOXICIDADE CRÔNICA POR FLUOR

Toxicidade crônica por flúor diz respeito a ingestão constante de quantidades pequenas ou relativamente pequenas de flúor, cujos efeitos se manifestam nos dentes e ossos em função da dose que se submete o paciente ou população (FEJERSKOV, O.; KRAGSTRUP, F.; RICHARDS, A., 1988).

O primeiro relato de alteração dental, chamada na época de esmalte mosqueado, foi feita por BLACK & MCKAY em 1916, a qual estava relacionada endemicamente com a água consumida, de acordo com pesquisa posterior feita pelo Serviço Público de Saúde dos Estados Unidos (KEMPF & MCKAY, 1930). Anos mais tarde, quando descobriu-se que na antiga fonte de abastecimento de água da cidade de Bauxita, endemicamente comprometida com esmalte mosqueado, havia 13,7 ppm de fluoreto (CHURCHILL, 1931) é que se relacionou esmalte mosqueado com fluorose dental. Desta maneira, o então chamado "índice de esmalte mosqueado" preconizado por DEAN (1938) para descrever as alterações de esmalte, passou a ser chamado de índice de fluorose.

Entretanto, desde 1916 já se relatara que nas regiões endêmicas com esmalte mosqueado as crianças tinham menor número de dentes atacados por cárie do que as das áreas sem esta manifes

tação. Posteriormente, se demonstrou uma relação quantitativa entre a concentração de íon flúor nas águas consumidas e o índice de fluorose da comunidade, o que poderia possibilitar o consumo de fluoreto pela água em uma determinada concentração abaixo do nível de fluorose endêmica mas que tivesse efeito preventivo de cárie. Assim, a experiência de cárie foi estudada em crianças de 21 cidades dos Estados Unidos, as quais estavam bebendo água contendo de 0,1 a 2,5 ppmF (DEAN, 1942). Este estudo mostrou um decréscimo de 50% em experiências de cárie quando o fluoreto da água estava a 0,6 ppm comparado com 0,2 ppmF, e um posterior decréscimo (superior a 60%) a 1,2 mgF/l.

O estudo da relação entre flúor natural na água e decréscimo de experiência de cárie foi a base para se planejar a agregação de fluoreto ao tratamento de água. Para que isto se concretizasse, utilizou-se o índice de fluorose de DEAN para se chegar a uma determinada concentração de íon flúor na água, chamada de "ótima", a qual daria o máximo de redução de cárie sem provocar na população uma fluorose dental inaceitável (FEJERSKOV, L.; CRAGSTRUP, F.; RICHARDS, A., 1988).

De 1945 a 1947 iniciou-se o estudo da agregação de íon flúor ao tratamento de água. Quatro estudos independentes foram conduzidos nos Estados Unidos com o consumo de água a 1,0 ppmF em comparação com cidades vizinhas contendo água com menos de 0,2 ppmF. Nenhuma diferença em termos de saúde geral, crescimento e desenvolvimento foi encontrada nas crianças dos grupos em estudo e controle. O exame na cidade de Newburgh foi bastante detalhado,

incluindo taxa de amidalectomia, altura-peso, início da menstruação, densidade óssea (R.X.), maturação esquelética, nível de hemoglobina, contagem de eritrócitos e leucócitos, urinálise, etc., chegando-se a conclusão que além da redução de cárie, nenhum efeito sistêmico geral de saúde foi constatado com o uso de água fluoretada (NEWBRUN, E., 1986).

Tendo em vista o fato de que o íon flúor tem afinidade pelo tecido ósseo, osteosclerose (osteofluorose) pode ser observada dependendo da concentração de fluoreto no ambiente, e da sua quantidade ingerida. Estudos feitos em populações consumindo água com íon flúor natural na concentração de 8 vezes o superior o "ótimo" (8,0 ppmF) mostrou osteofluorose, detectada somente por radiografia, em 10% da população que bebeu água por pelo menos 15 anos (LEONE et al, 1954). Porém, poucos casos tem sido detectados em pessoas consumindo água com 4,0 ppmF (STEVENSON & WATSON, 1957) e nenhum caso foi encontrado em residentes cuja água continha menos que 4,0 ppmF (NEWBRUN, 1986). Segundo HODGE (1979) a dosagem de flúor necessária para produzir fluorose esquelética patológica está estimada em 10 a 25 mgF/dia por um período de 10 a 20 anos.

Tendo em vista o sucesso da agregação de fluoreto ao tratamento de água para reduzir os níveis da doença cárie de populações, métodos alternativos de ordem sistêmica foram sugeridos na forma de comprimidos ou gotas para as regiões deficientes de íon flúor na água. Como o paciente ingere o flúor, problemas relacionados com risco de fluorose dental também estariam presen-

tes. Assim sendo, mudanças de posologia (ADA, 1984) ocorreram tendo em vista relatos inesperados no índice de fluorose dental nas crianças (AASENDEN & PEEBLES, 1974).

Além da posologia correta na indicação de suplementos de flúor com relação a fluorose dental, o risco de sobredose existe pelo fato de que MARGOLIS et al (1980) terem relatado que 79% dos pediatras americanos, clinicando em pequenas cidades com água fluoretada e, 49% dos em cidades grandes receitam suplementos de flúor. Segundo RIPA (1987), ingestão de fluoreto a partir de procedimentos tópicos possui risco de fluorose dental nos consumidores em idade suscetível. O risco com bochechos fluoretados pode ser assegurado prescrevendo somente acima da idade limite. Com relação a dentifrícios fluoretados, estudos clínicos e epidemiológicos tem falhado ao tentar estabelecer que ingestão por crianças pequenas constitui um sério risco de fluorose.

Embora suplementos de flúor seja considerado um dos métodos de fácil descontinuidade, casos de fluorose tem sido relatados em função da não observância de posologia correta. Assim, OSUJI & NIKIFORUK (1988) relataram um caso de fluorose suave em criança que vivendo em região com 0,42 ppm de íon flúor natural, ingeriu do nascimento aos 2 anos vitamina contendo 0,5mgF/dia e após o que 1,0 mgF/dia.

O mecanismo pelo qual o fluoreto provoca fluorose dental tem sido extensivamente estudado (ROBINSON & KIRKHAM, 1990) e ainda não está elucidado. No passado se relacionava o índice de fluorose com concentração de íon flúor na água consumida. No pre-

sente, tenta-se relacionar com dose de flúor (mg/ kg) em que está o indivíduo submetido (FEJERSKOV, MANJI, BAEUM, 1990), assim como com a concentração de flúor no osso devido ao pico de concentração de fluoreto no sangue (ANGMAR-MANSSON, LINDH, WHITFORD, 1990), condições estas que podem ocorrer durante a aplicação tópica de flúor.

## 2 - TOXICIDADE AGUDA POR FLÚOR

Toxicidade aguda por flúor diz respeito a ingestão de uma quantidade grande de uma única só vez. Os sintomas decorrentes envolvem: a) náuseas, vômitos e diarreia; b) progressiva hipertensão, intensa hipocalcemia e hipomagnesia, acidose (talvez hiperpotacemia); c) irregularidades cardíacas, taquicardia ventricular e fibrilações, algumas vezes assistole (HODGE & SMITH, 1986).

Problemas de toxicidade aguda por flúor foram relatados nos Estados Unidos durante a primeira metade do século XX. Isto ocorreu pelo fato de NaF, utilizado caseiramente como inseticida e raticida era guardado nas cozinhas, e tendo em vista sua aparência branca era facilmente confundido com bicarbonato, farinha, leite em pó, etc. Dos 600 casos de morte (HODGE & SMITH, 1965), o mais dramático episódio ocorreu em um Hospital de Oregon, quando 263 pacientes foram envenenados por ovos mexidos preparados inadvertidamente com fluoreto de sódio (17 libras para 2 galões de ovos). Destes 263 pacientes, 47 casos foram fatais. Os sintomas clínicos começaram rapidamente com "náuseas extremamente severas,

vômitos e diarreia; sangue estava frequentemente presente nos vômitos e fezes; um paciente morreu em 15 minutos e a maioria dentro de 2-4h" (LIDBECK, HILL, BEEMAN, 1943).

Analisando os casos de toxicidade aguda que ocorreram com NaF, HODGE & SMITH (1965), estabeleceram que a Dose Certamente Letal (DCL) para um homem de 70 kg seria de 5 a 10g de NaF, correspondente de 32 a 64 mgF/kg de peso. Um quarto de DCL seria considerada Dose Seguramente Tolerada (DST), isto é, a quantidade que poderia ser ingerida sem produzir sintomas sérios de toxicidade aguda sistêmica, ou seja de 8 a 16 mgF<sup>-</sup>/kg de peso (BLACK, KLEINER, BOLKER, 1949).

Durante muito tempo a DCL e a DST foram utilizadas como parâmetros de segurança para o uso de flúor em Odontologia. Uma série de relatos de casos fatais fez com que estes parâmetros fossem revisados. Assim, em 1976 (CHURCH) foi descrito o primeiro caso letal com flúor em consultório, ocorrido em Maryland nos Estados Unidos. Em uma criança de 3 anos de idade foi feita primeiramente uma profilaxia com pedra-pomes misturada com SnF<sub>2</sub> a 4%. Em seguida a pedra-pomes foi removida da boca da criança com um algodão embebido em SnF<sub>2</sub> a 4%. Posteriormente a higienista usando água mostrou para a criança como bochechar e cuspir a solução. Ela então instruiu a criança para bochechar o SnF<sub>2</sub> a 4%. Decorridos 5 minutos a criança vomitou, entrou em convulsão e foi encaminhada a um hospital. A história relatada neste período foi de que a criança tinha ingerido a solução de SnF<sub>2</sub> a 4%. A criança faleceu 3h após sendo que HOROWITZ (1978) estimou que a criança inge-

riu aproximadamente 435 mg de fluoreto, e tendo em vista sua idade foi submetida a uma dose de 24 a 35 mgF/kg.

Sintomas de toxicidade aguda por flúor, tais como náuseas, são queixas comuns de pacientes após a aplicação tópica de gel (1,23%F<sup>-</sup>), o que foi atribuído por BEAL & ROCK (1976) como consequência do extravasamento do gel da moldeira durante a aplicação.

Assim, segundo MYERS (1979) a aplicação tópica de flúor em gel deveria ter como único objetivo a ação local do flúor em contato com os dentes, porém devido a ingestão do gel ocorre ação sistêmica devido a absorção, distribuição e excreção de fluoreto.

A absorção sistêmica de flúor após a aplicação tópica de gel foi pela primeira vez relatada por EKSTRAND & KOCH (1980) em adultos submetidos a 61,5 mgF<sup>-</sup>. Trinta minutos após observou-se uma concentração plasmática de fluoreto de 51,6 µM. Um dos voluntários sentiu náuseas e ligeiro mal-estar, sendo que a quantidade de gel remanescente na boca foi de 36 mgF<sup>-</sup>. A concentração de flúor observada no sangue foi considerada como capaz de alterar a função renal.

Quando da aplicação tópica de verniz fluoretado ocorre absorção sistêmica de fluoreto (EKSTRAND, KOCH, PETERSSON, 1980) porém o pico máximo de fluoreto no sangue foi de 120 ng/ml.

Em 1980, DUKES relatou um caso de intoxicação aguda por flúor. Uma criança de 27 meses de idade ingeriu 100 comprimidos de 0,5 mgF<sup>-</sup> cada. Lavagem gástrica removeu 4 comprimidos, sendo que a criança veio a falecer 5 dias após. Estimou-se que a crian-



ça foi submetida a dose de 3,1 a 4,5 mgF/kg.

LeCOMPTE & WHITFORD (1981), pesquisaram a biodisponibilidade de fluoreto em crianças após aplicação tópica de flúor em gel e moldagem com alginato. Um total de 26,1 mgF foram aplicados aos dentes, sendo recuperado 12,0 e portanto retido 14,1 mgF<sup>-</sup>, quando da aplicação do gel.

Procurando estudar a farmacocinética de flúor, EKSTRAND et al (1981) fizeram aplicação tópica de flúor em gel com moldadeiras em crianças e adultos. A quantidade de gel aplicada em cada criança foi de 3,33g (40,8 mgF<sup>-</sup>), sendo ingerido 31,2 mgF<sup>-</sup> e assim as crianças estiveram sujeitas a dose de 0,94 mgF/kg. Análise de fluoreto no plasma revelou após 1h concentração variando de 300 a 1433 ngF/ml (16-76µM), sendo que a análise urinária mostrou aproveitamento de 85% do flúor ingerido.

Um caso de intoxicação aguda letal por flúor ocorrida em 1974, foi relatada por GOLINSKY (1981). Uma criança de 3 anos do Brookling de N.York foi para sua primeira consulta odontológica. O dentista pediu para a enfermeira dental que aplicasse flúor nos dentes da criança, a qual deu para a paciente um frasco com 45ml de SnF<sub>2</sub> a 2%. Por uma falha da enfermeira, a criança ao invés de bochechar bebeu toda a solução, passando a sentir dor de cabeça, náuseas e dor de estômago. Devido a demora no atendimento médico a criança morreu, sendo estimada que a mesma foi submetida a 16,0 mgF<sup>-</sup>/kg.

LAMBROU et al (1981) avaliou o efeito remineralizante do flúor da saliva humana tempos após a aplicação tópica de fluor\_

fosfato acidulado, concluindo que mesmo decorrido de 2-4h o íon flúor ainda presente na saliva (0,5 a 2,5 ppmF) ativa a remineralização de pedaços do esmalte bovino inseridos na boca dos pacientes. Entretanto, 8 horas após a aplicação, a saliva perde sua capacidade de potencial remineralizante.

EICHLER et al (1982) relataram 108 casos de ingestão accidental de comprimidos de flúor na Austria. Destes, um foi fatal, quando uma criança de 12,5 kg ingeriu 200 comprimidos de 1,0 mgF<sup>-</sup> cada. A criança vomitou imediatamente e parecia que tinha se recuperado, porém morreu 4h após, sendo estimado que foi submetida a uma dose de 16,0 mgF<sup>-</sup>/kg de peso.

Usando a técnica do rolo de algodão LeCOMPTE & WHITFORD (1982) aplicaram flúor em gel em 4 crianças de 13 anos. Do total aplicado (37,7 mgF<sup>-</sup>), 20,0 mg foi recuperado e 17,4 mg foi retido. Análise de íon flúor no sangue quando do pico de concentração mostrou o valor de 23,9µM e monitoramento da excreção urinária por 5h revelou 15,5% do total ingerido.

BRUUN et al (1982) analisou a concentração de fluoreto na saliva de crianças quando da aplicação tópica de flúor fosfato acidulado, observando que 1h após ela estava ainda alta e da ordem de aproximadamente 10 ppm. Para tal, utilizou saliva mista não estimulada e o flúor foi determinado por cromatografia gasosa.

Preocupada com a segurança durante os procedimentos clínicos da aplicação tópica de flúor em gel, SAKATA (1982) simulou um caso em que o profissional esqueceu de pedir para o paciente

expectorar após a retirada das moldeiras. Foram aplicado nos dentes 104 mgF<sup>-</sup>, sendo ingerido 100 mg/F<sup>-</sup>, o que provocou um pico de concentração de fluoreto no sangue de 2.180 ngF/ml (115µM).

McCALL et al (1983) avaliaram a ingestão de fluoreto em adultos quando da aplicação tópica de flúor em gel usando 6 diferentes tipos de moldeiras comerciais e aplicador individual. Observou-se que a quantidade média de ion flúor ingerido variou de 1,27 a 23,19 mg e que sugadores de saliva convencionais são insuficientes para reduzir a ingestão de fluoreto.

Estudando o efeito da sucção na quantidade de fluoreto ingerido durante a aplicação tópica de gel, LeCOMPTE & DOYLE (1985) observaram que dos 49,2 mgF aplicados, 27,1 foram recuperados nas moldeiras, sendo que dos 22,0 retidos na boca, 11,9 foram recuperados por sucção, de tal maneira que 10,3mgF foi retido (ingerido). Analisando a importância da sucção e expectoração, eles concluíram que solicitar para o paciente expectorar intensamente após a aplicação é a recomendação mais importante, pois sucção recupera 53% do F<sup>-</sup> aplicado, expectoração 73% e sucção-expectoração 91%.

A viscosidade do gel associada ao tipo de moldeira utilizada tem sido estudada (EISEN & LeCOMPTE, 1985), concluindo-se que a expectoração de géis fluoretados de alta e média viscosidade foi mais eficaz na redução de flúor retido oralmente do que os de baixa viscosidade, ao mesmo tempo que moldeiras acolchoadas reduzem significativamente a quantidade bruta de flúor retido.

Considerando que devido a aplicação tópica de flúor em

gel pode ser atingida no sangue concentração de fluoreto relacionada com fluorose, LARSEN et al (1985) concluíram que embora 7,3 mgF seja retido por aplicação (até 0,5 mgF<sup>-</sup>/kg) não foi observado aumento de prevalência de fluorose dental em crianças dinamarquesas submetidas a tratamento com flúor em gel de 2 a 4 vezes por ano.

O não conhecimento sobre segurança com o uso de flúor pode levar a acidentes fatais. Assim, NIKIFORUK (1985) relata a morte de paciente que ingeriu 120 ml de uma solução de NaF (10 mgF/ml) que lhe havia sido prescrita para ingerir 1 gota/dia.

Embora a literatura tenha mostrado que o fluoreto usado para profilaxia dental tenha risco mínimo se usado adequadamente, BAYLESS & TINANOFF (1985) divulgaram trabalho de orientação para os dentistas relativo aos riscos dos produtos contendo fluoreto, assim como das medidas emergenciais de tratamento quando de sobredose. Para este fim, os autores consideram três doses distintas (menos que 5,0 mgF/kg, maior que 5,0 e menor que 15,0 mgF/kg). Assim, quando de casos de pacientes sujeitos a menos que 5,0 mgF/kg bastaria administrar cálcio oral e observar, não sendo necessário induzir o vômito. Mais que 5,0 mgF/kg seria necessário provocar vômito, administrar cálcio oral e encaminhar ao hospital para observação. Quando de doses superiores a 15,0 mgF/kg é imprescindível a internação hospitalar para que procedimentos médicos sejam adotados esperando paralisia cardíaca-respiratória.

De acordo com EKSTRAND (1987), quando do uso de produtos contendo fluoreto, quantidades variáveis de F são deglutidas

e absorvidas em circulação sistêmica, quantidades estas que podem ser suficientes para provocar efeitos colaterais agudos ou crônicos.

Segundo NEWBRUN (1987), embora ingestão de dose aguda tóxica de fluoreto seja extremamente rara nos tratamentos dentais, o pessoal envolvido deve estar familiarizado com sinais e sintomas, assim como o tratamento emergencial quando de sobredoses acidentais. O uso de moldeiras individuais pré-fabricadas diminuiria a quantidade necessária de flúor gel a ser aplicado.

Tendo em vista os casos acidentais de intoxicação aguda letal por produtos contendo fluoreto, WHITFORD (1987) sugeriu o conceito de Dose Provavelmente Tóxica (DPT). Segundo o autor,  $5,0 \text{ mgF}^-/\text{kg}$  seria a dose de fluoreto ingerida que deveria desencadear intervenção terapêutica imediata e hospitalização, e a preocupação do autor diz respeito ao fato de que existem produtos comerciais contendo quantidade de fluoreto suficiente para exceder a DPT para crianças pequenas.

Em uma revisão a respeito dos riscos quando da aplicação tópica de flúor, LeCOMPTE (1987) faz as seguintes recomendações com relação a conduta clínica: 1° - não mais do que 2g de gel por moldeira ou 40% de sua capacidade devem ser utilizados. Para pequenas crianças deveriam ser consideradas quantidades menores; 2° - tendo em vista que alguns pacientes sentem necessidade de deglutir durante os 4 min. de aplicação, o uso de sugador de saliva é recomendado; 3° - após os 4 min. de aplicação, o paciente deveria ser instruído para expectorar intensamente por 30 seg.

a 1 min., independente se sucção de alta potência tenha sido utilizado. Expectoração é provavelmente o meio isolado mais efetivo para reduzir o flúor retido oralmente; 4° - quando utilizando moldeiras individuais para pacientes de aplicação tópica diária ou semanal, utilize somente 5 a 10 gotas do produto por moldeira.

A não observância de procedimentos clínicos quando da aplicação de gel pode provocar efeitos colaterais nos pacientes. Assim, SAKATA & CURY (1987) descreveram alterações gástricas e de função renal ocorrida em paciente que não expectorou o gel após a aplicação tópica.

Tendo em vista que fluoreto usado para tratamento de osteoporose pode provocar de náuseas a úlceras nos pacientes, e que casos de vômitos e náuseas são relatados após aplicação tópica de flúor em gel, SPAK et al (1989) administraram 20,0 mgF a 12 voluntários adultos. Gastroscoopia revelou injúria da mucosa gástrica dos pacientes e análise histopatológica revelou alterações superficiais da mucosa em 10 casos.

Revisando o efeito anticárie da aplicação tópica de flúor em gel feita pelo profissional e paciente, RIPA (1989) concluiu ser o mesmo eficiente reduzindo cárie em aproximadamente 26%.

Por outro lado, o uso inadvertido de produtos odontológicos e não observação de medidas de segurança pode ter sido o caso de óbito (GAZETA DE ALAGOAS, 1989) de uma criança de 3 anos na qual foi feita uma aplicação tópica com produto indicado para desensibilização dentinária (150.000 ppmF) ao invés do convencio-

nal flúor em gel (12.300 ppmF).

Mesmo com a aplicação de flúor em gel contendo 7.000 ppmF, SPAK et al (1990) mostraram que em 9 de 10 casos houve alteração histopatológica na superfície do epitélio da mucosa gástrica de pacientes adultos, sendo retida após a aplicação de 5,1 mgF (40% da aplicada).

PROPOSIÇÃO



## PROPOSIÇÃO

Tendo em vista o relato na literatura dos riscos envolvidos com a aplicação tópica de flúor em gel, o objetivo deste trabalho é avaliar os parâmetros de segurança em crianças quando da utilização de produtos comerciais durante procedimento clínico de rotina.

## MATERIAL E MÉTODOS

## MATERIAL E MÉTODOS

### MATERIAL

Foram utilizados neste trabalho três marcas diferentes de flúor em gel acidulado, comercializados no Brasil. A concentração de íon flúor nestes produtos foi analisada constatando-se 1,25% no gel KERR, 1,23% no ORAL B e 1,19% no ODAHCAN.

Os voluntários da pesquisa foram 13 crianças do sexo masculino, de 7-10 anos e pesando de 21-28kg. Estas crianças eram residentes em Piracicaba onde consumiam água fluoretada, e estavam sendo submetidas a tratamento na Clínica de Especialização em Odontopediatria da FOP/UNICAMP.

### MÉTODOS

#### 1 - Aplicação Tópica de Flúor

Foram empregados os procedimentos clínicos considerados de rotina na aplicação tópica de flúor, ou seja:

- a) Profilaxia com taça de borracha;

- b) Colocação do flúor em moldeiras apropriadas para a arcada do paciente, de acordo com instruções do fabricante;
- c) Após secar os dentes, colocação das moldeiras superior e inferior, instruindo-se o paciente para morder suavemente, simulando-se movimentos mastigatórios;
- d) Após 4 minutos de aplicação tópica e removidas as moldeiras, solicita-se para o paciente cuspir o máximo possível;
- e) Não ingerir líquidos ou comer durante os primeiros 30 minutos da aplicação tópica de flúor.

Todos os voluntários foram submetidos a aplicação tópica com os três produtos estudados, sendo estabelecido um intervalo de no mínimo uma semana entre as aplicações.

## 2 - Análise de Flúor

### 2.1 - Recuperado após a aplicação tópica

Colocou-se nas moldeiras a quantidade de gel recomendada pelo fabricante, cujo peso foi determinado em uma balança analítica Microwa.

Após a aplicação tópica, as moldeiras foram colocadas em um bequer e solicitou-se para que os pacientes cuspissem dentro do bequer o máximo possível do gel que ficou retido na boca. Ao bequer adicionou-se aproximadamente 700 ml de água destilada

para solubilizar o flúor do gel. A seguir o volume foi completado para 1000 ml em balão volumétrico.

Para a determinação de flúor retirou-se 1,0 ml desta solução ao qual acrescentou-se 0,5 ml de  $\text{HClO}_4$  M e 1,0 ml de citrato M. A concentração de íon flúor nesta solução foi obtida com eletrodo específico Orion mod. 94-09 acoplado a um potenciômetro digital Orion mod. 701. As leituras obtidas foram interpoladas em curvas de calibração obtidas previamente com soluções contendo de 0,25 a 10,0  $\mu\text{gF/ml}$  em citrato 0,4M e  $\text{HClO}_4$  0,2M.

A partir da concentração de flúor na amostra calculou-se a quantidade (mg) de íon flúor retido na boca mais moldeira (recuperado) após a aplicação tópica. Desde que a quantidade aplicada era conhecida em função da massa de gel na moldeira, por diferença determinou-se a quantidade (mg) de íon flúor ingerido durante a aplicação tópica. Em função do peso corporal determinou-se o potencial de toxicidade a flúor (mg aplicado/kg peso) e a toxicidade (mg ingerido/kg) ao qual foram expostos os voluntários.

## 2.2 - Na saliva

Foi determinada a concentração de íon flúor na saliva 1h após ter sido feita a aplicação tópica. A saliva foi coletada por estimulação mecânica, cujo fluxo foi expresso em ml/min. O método de dosagem foi o mesmo descrito no item anterior.

### 2.3 - Na urina

Utilizou-se amostra de urina coletada durante 24h antes e após a aplicação tópica. O método de análise foi o mesmo descrito no item 2.1.

### 2.4 - Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por análise de variância (SNEDECOR & COCHRAN, 1974) e as diferenças pelo teste de Tukey a 5%.

## RESULTADOS

## RESULTADOS

A Tabela I mostra os resultados da quantidade média de íon flúor (mg) a qual foram submetidos os pacientes (APLICADO), a recuperada na moldeira mais retido na boca após a aplicação (RECUPERADO) e a ingerida-retida (INGERIDA), em função da marca de gel utilizado

Tabela I - Quantidade média de íon flúor (mg) aplicado, recuperado, ingerido e porcentagem ingerida em função do tipo de gel utilizado na aplicação.

GEL	*QUANTIDADE DE ÍON FLUOR			% INGERIDO
	APLICADO	RECUPERADO	INGERIDO	
KERR	61,4(1,97)	41,5(2,76)	20,0(2,44)	32,6
ODAHCAN	55,2(2,65)	34,2(3,04)	21,0(3,05)	38,0
ORAL B	53,5(2,15)	36,1(3,17)	17,5(2,22)	32,7
Média	56,7	37,3	19,5	34,4

\*Média e erro padrão da média da aplicação em 13 voluntários

Análise estatística mostrou que só houve diferença significativa entre os produtos com relação a quantidade aplicada ( $P < 0,0493$ ), dos quais somente o ORAL B é que difere do KERR.

A Figura 1 ilustra os dados da Tabela I mostrando as quantidades médias de íon flúor aplicadas, recuperadas e ingeridas pelos voluntários.



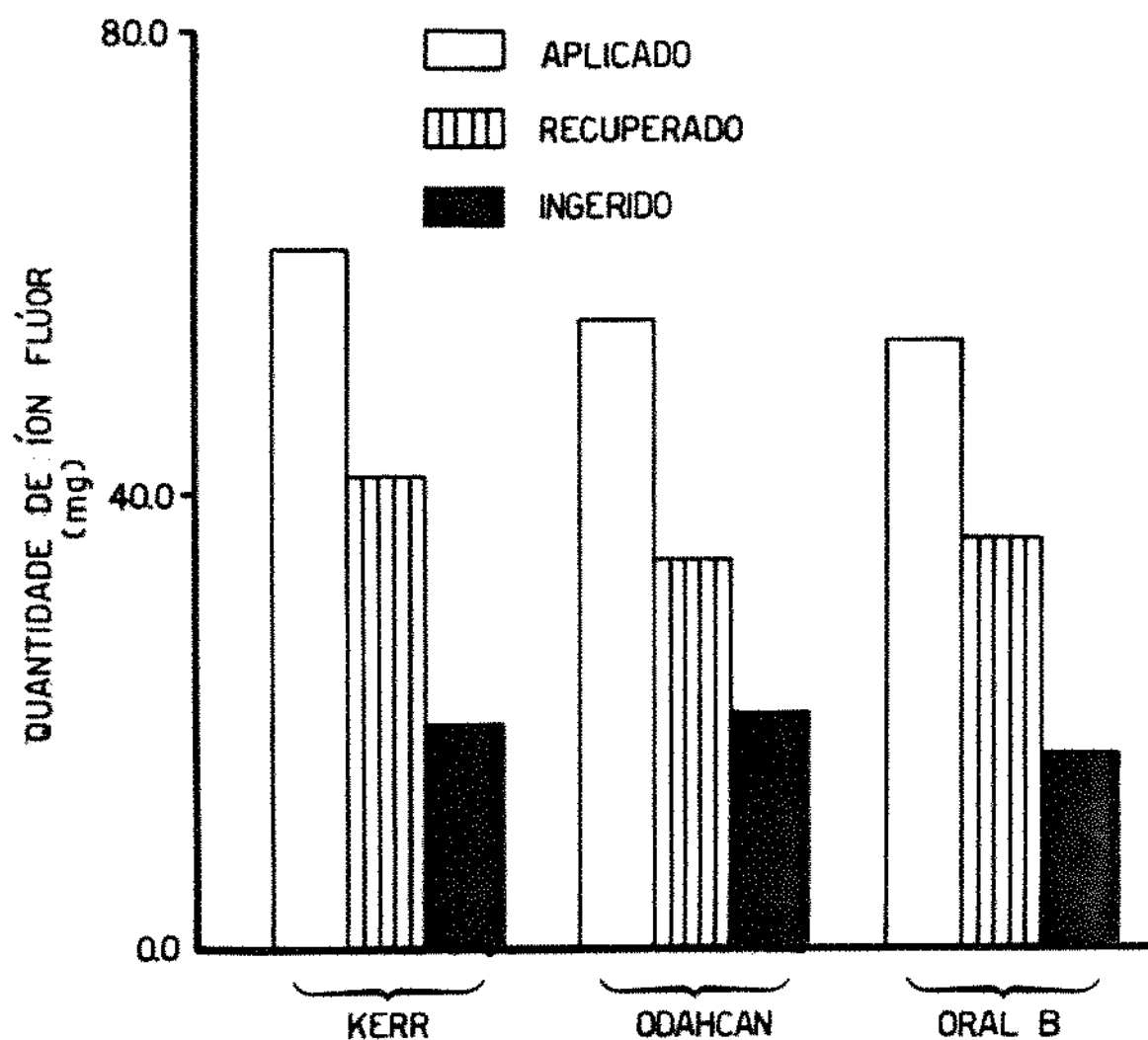


Figura 1 - Quantidade de íon flúor (mg) aplicado, recuperado e ingerido quando da aplicação tópica com os diferentes flúor em gel. .

A tabela II expõe os dados obtidos do potencial de toxicidade (mg ion flúor aplicado/kg de peso corporal) e da dose a qual foram submetidos os voluntários em função do tipo de gel utilizado na aplicação tópica.

Tabela II - Relação entre as quantidades médias de de ion flúor (mg) aplicado e ingerido pelo peso corporal (kg) dos voluntários em função do tipo de gel utilizado.

GEL	*mgF <sup>-</sup> /kg	
	APLICADO	INGERIDO
KERR	2,3(0,12)	0,77(0,11)
ODAHCAN	2,1(0,11)	0,78(0,11)
ORAL B	2,0(0,11)	0,67(0,18)
Média	2,1	0,74

\*Média e erro padrão da média

A análise estatística dos dados não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação a dose em que foram submetidos voluntários com os diferentes tipos de gel.

Os dados da Tabela II estão ilustrados na Figura 2 com relação a dose provavelmente tóxica de ion flúor (DPT)

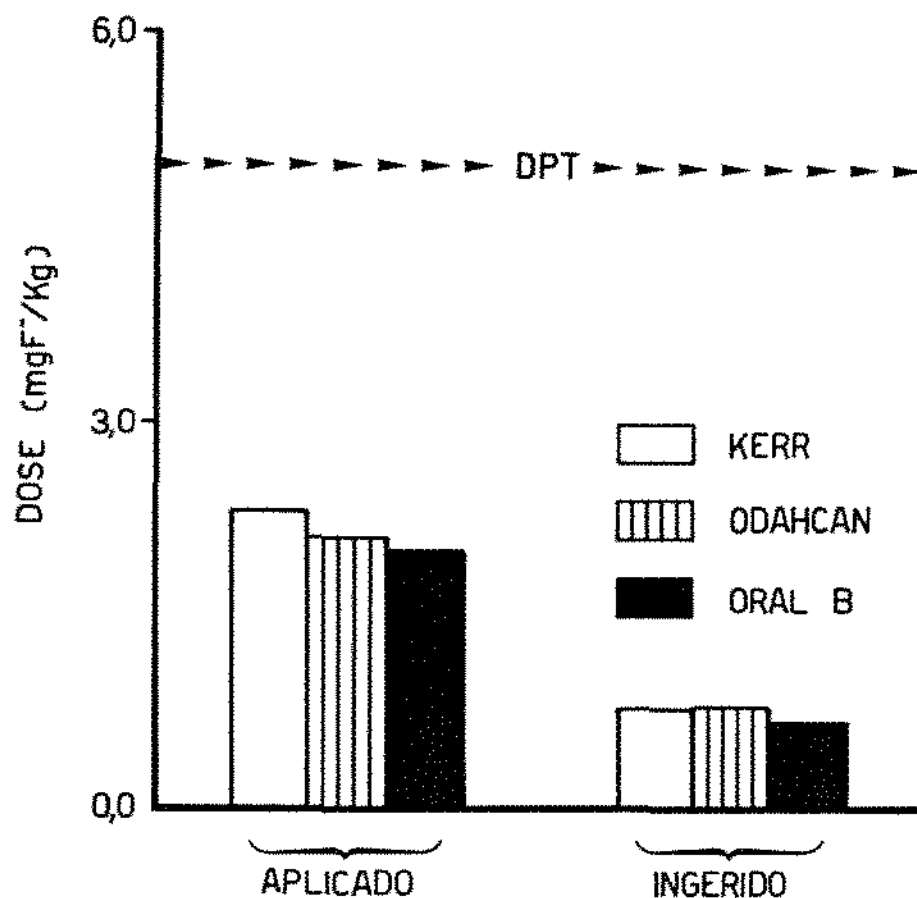


Figura 2 - Dose de ion flúor (mgF/kg) a que estiveram sujeitos os pacientes em relação a quantidade aplicada e ingerida com referência a Dose Provavelmente Tóxica (DPT) e os diferentes produtos utilizados (KERR, ODAHCAN E ORAL B)

A Tabela III mostra os dados de concentração média de íon flúor na saliva dos voluntários 1 hora após as aplicações tópicas com os diferentes geis, assim como o fluxo salivar durante a coleta da saliva.

Tabela III - Concentração média de íon flúor na saliva 1 hora após as diferentes aplicações tópicas e fluxo salivar médio (ml/min) durante a coleta de saliva.

GEL	CONCENTRAÇÃO DE ÍON FLUOR NA SALIVA (ppm)	FLUXO SALIVAR (ml/min)
KERR	*3,60(0,66)	*1,1(0,34)
ODAHCAN	2,61(1,47)	1,0(0,27)
ORAL B	2,90(1,25)	1,1(0,66)
Média	3,04	1,07

\*Média e erro padrão da média da análise de 13 voluntários.

Análise estatística não mostrou diferença significativa entre os produtos com relação a quantidade de flúor na saliva. Também não houve diferença de fluxo salivar durante as coletas.

Na Tabela IV estão apresentados os resultados da quantidade média de íon flúor (mg) na urina de voluntários antes e no dia das diferentes aplicações tópicas. Também é vista a porcentagem de aproveitamento do flúor pelos voluntários levando em consideração a quantidade ingerida e excretada.

Tabela IV - Quantidade média de íon flúor (mg) na urina dos voluntários antes e no dia das diferentes aplicações tópicas, assim como a porcentagem de aproveitamento do ingerido.

GEL	*ÍON FLUOR NA URINA		% APROVEITAMENTO
	ANTES	NO DIA	
KERR	0,59(0,091)	0,95(0,135)	98,2
ODAHCAN	0,61(0,061)	1,20(0,194)	97,2
ORAL B	0,67(0,102)	1,12(0,153)	97,4
Média	0,62	1,09	97,6

\*Média e desvio padrão obtidos de 13 voluntários

Análise estatística dos dados não mostrou diferença significativa da quantidade de íon flúor excretado pela urina em relação aos diferentes produtos estudados.

DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

Tudo é tóxico. O problema é de dosagem (PARACELSUS, século XVI).

Os dados deste trabalho (Tabela I) mostram que aplicou-se em média de 53,5 a 61,4 mgF, quantidades estas próximas as utilizadas por EKSTRAND & KOCH (1980). A porcentagem de flúor não recuperado (retido-ingerido) variou de 32 a 38%, resultado semelhante ao obtido por LeCOMPTE & DOYLE (1985) quando recomendaram para os pacientes expectorarem após a aplicação tópica de gel.

Não se observou neste trabalho (Tabela I) diferença significativa em termos de flúor recuperado quando se compararam os produtos comerciais utilizados, o que contraria o trabalho de EISEN & LeCOMPTE (1985) quanto a importância de moldeiras acolchoadas (KERR) como medida de segurança.

Os resultados expressos na Tabela II com relação a dose (mgF/kg) a que foram submetidos os voluntários revelou que em relação ao administrado a aplicação tópica de gel pode ser considerada segura quanto a letalidade, pois os pacientes estavam sujeitos a dose média de 2,1 mgF/kg, portanto inferior a DPT (WHITFORD, 1987). Quando se analisa em relação ao ingerido conclui-se que os pacientes foram submetidos a uma dose no mínimo 7 vezes inferior a DPT, portanto extremamente segura com relação a letalidade, principalmente quando se compara com os casos fatais relatados na

literatura (CHURCH, 1976; DUKE, 1980; GOLINSKI, 1981; EICHLER, 1982; NIKIFORUK, 1985; GAZETA DE ALAGOAS, 1989).

Entretanto deve-se ressaltar que os voluntários ingeriram em média de 19,5 mgF (Tabela I) quantidade esta que provoca alterações na mucosa gástrica (SPAK et al, 1989-1990). Embora estas injúrias na mucosa gástrica sejam consideradas reversíveis (EASMAN et al, 1985), seria prudente não se fazer aplicação tópica de flúor em gel em pacientes em jejum ou com problemas gástricos, assim como ter cautela com os demais. No presente trabalho, duas crianças reclamaram de náuseas após as aplicações.

Tendo em vista que os voluntários foram submetidos a dose média de ingestão de 0,74 mgF/kg (Tabela II), poderia haver o risco de fluorose dental nos dentes em formação (FEJERSKOV, MANJI, BAEUM, 1990), entretanto este valor está próximo do observado por LARSEN et al (1985) que não constataram aumento do índice de fluorose em crianças dinamarquesas submetidas a aplicação de flúor em gel de 2 a 4 vezes por ano. Por outro lado, embora ANGMAR-MANSSON et al (1990) tenham descrito alterações no esmalte mesmo decorridos de 35 a 70 dias após a administração de íon flúor, isto ocorreu com doses de 4 a 14 mgF/kg, portanto extremamente superiores a observada no presente trabalho (0,74 mgF/kg) quando da aplicação tópica de flúor em gel.

A análise de íon flúor na saliva dos pacientes mesmo 1h após a aplicação (Tabela III) mostrou um valor altíssimo em relação ao do jejum que é de aproximadamente 0,02 ppmF para a cidade de Piracicaba (CURY, 1989). Isto é decorrente não só pelo fato que houve ingestão de fluoreto e farmacocineticamente ocorre



reciclagem pela saliva, mas também por que ocorre retenção de flúor na cavidade bucal na forma de  $\text{CaF}_2$  o qual seria responsável pela lenta depuração observada (DAWES & WEATHERELL, 1990). Os valores observados na concentração de flúor na saliva no presente trabalho foram inferiores aos relatados por BRUUN et al (1982), o que é explicado pelo fato da diferença na coleta da saliva e embora a estimulação reflita a condição sistêmica ela dilui em 3 vezes o flúor retido localmente. Deve-se ressaltar que a concentração de fluoreto observada na saliva é suficiente para ativar a remineralização de esmalte parcialmente desmineralizado (LAMBROU et al, 1981).

Com relação ao íon flúor encontrado na urina dos pacientes (Tabela IV) observou-se um aproveitamento muito grande pelo organismo, superior aos 85% observado por EKSTRAND et al (1981). A retenção do íon flúor pelo esqueleto depende principalmente da idade ossea ou do estágio de desenvolvimento do esqueleto (WHITFORD, 1990), e considerando a idade dos pacientes deste presente trabalho, seria esperada uma retenção de 65% do flúor ingerido. Assim é possível que as crianças não tenham coletado todo o volume de urina produzida nas 24h, embora tenham sido descartados volumes discrepantes. Deve-se ressaltar que EKSTRAND et al (1981) observaram 85% de retenção de fluoreto em crianças da faixa etária de 5 a 16 anos, enquanto que no presente trabalho as crianças, tendo de 7 a 10 anos de idade constatou-se a retenção média de 97,6% do flúor ingerido. Assim, pode-se supor que outros fatores, além da idade esquelética, possam estar envolvidos quando da aplicação tópica de flúor em gel, como por exemplo diminuição da

função depurante renal (EKSTRAND et al, 1981; SAKATA, 1982;  
SAKATA & CURY, 1987.

CONCLUSÕES

## CONCLUSÕES

- 1 - Utilizando-se os procedimentos clínicos de rotina quando da aplicação tópica de flúor em gel, há segurança quanto a letalidade da dose de íon flúor em que são submetidos os pacientes.
- 2 - Considerando, porém, que a quantidade ingerida de flúor quando da aplicação tópica de gel pode provocar alterações na mucosa gástrica, precauções devem ser tomadas com relação a conduta clínica.

RESUMO

## RESUMO

O relato de distúrbios gastrointestinais é frequente após a aplicação tópica de flúor em gel, sendo que 5,0 mg/kg é considerada a dose provavelmente tóxica (DPT) de flúor. O objetivo deste trabalho foi estimar a segurança do procedimento clínico de aplicação de flúor na forma de gel. Para tal, foram utilizados 3 produtos profissionais de flúor em gel, que foram aplicados em 13 crianças da clínica da FOP, estabelecendo-se o intervalo de uma semana entre as aplicações. A aplicação foi feita de acordo com os procedimentos clínicos, utilizando-se peso conhecido do gel. Após a aplicação, as crianças cuspiam por 1 min dentro de um bequer, ao qual eram acrescentadas as moldeiras, determinando-se assim, o flúor recuperado que, subtraído do aplicado forneceu o ingerido. Também determinou-se a concentração de íon flúor na saliva e urina dos voluntários. Os resultados obtidos mostraram que as crianças foram submetidas a uma dose flúor em relação ao aplicado em média 40%, equivalente ao DPT e em média em relação ao ingerido, equivalente a 15% da DPT. A análise de flúor na saliva 1 h após a aplicação revelou alta concentração de flúor e a análise da urina mostrou aproveitamento de flúor maior que 90%. Conclui-se que a aplicação tópica de flúor em gel é totalmente segura quanto a letalidade, entretanto, precauções devem ser tomadas durante os procedimentos clínicos, tendo em vista problemas gástricos envolvidos.

## SUMMARY

## SUMMARY

The report of gastrointestinal discomforts are frequent after topical application of fluoride gel. In this way the fluoride probably toxic dose of 5.0 mgF/kg of weight body has been considered. The objective of this study was to estimate the safety of the clinical procedure of topical fluoride gel application for this purpose three professional products containing fluoride gel were applied in thirteen children who were patients of the post- graduation clinica of Faculty of Dentistry of Piracicaba. It was establish an interval of one week between the topical fluoride gels applications that were performed according to clinical procedures using a known weight of gel. After the fluoride gel application the children were asked to expectorate for one minute in a becker where the trays were added just to determine the amounts of fluoride recovered and ingested. The fluoride concentration in saliva and urine of all volunteers was also determined. The results showed that the children were submitted to a fluoride dose of 40% equivalent to the PTD in relation to the applied fluoride and 15% equivalent to the PTD in relation to the ingested fluoride. A high fluoride concentration in saliva was observed one hour after fluoride application. The urine fluoride level showed a fluoride retention higher than 90%. We conclude that the topical application of fluoride gel is



entirely safe in relation to the lethality. However precautions must be taken during the clinical procedures considering the gastric problems involved.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - AASENDEN, R. & PEEBLES, T.C. Effects of fluoride supplementation from birth on human deciduous and permanent teeth. Arch. Oral Biol., 19: 321-6, 1974.
- 2 - AMERICAN DENTAL ASSOCIATION Prescribing fluoride supplements. In: Accepted Dental Therapeutics. 14 ed. Chicago, 1984, pp. 399-400.
- 3 - ANGMAR-MANSSON, B.; LINDH, V.; WHITFORD, G.M. Enamel and dentin fluoride levels and fluorosis following single fluoride doses: A nuclear microprobe study. Caries Res., 24: 258-62, 1990.
- 4 - BAYLESS, J.M. & TINANOFF, N. Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. J. Ame. Dent. Ass., 209(10): 209-11, 1985.
- 5 - BEAL, J.F. & ROCK, W.P. Fluorides gel - A laboratory and clinical investigation. Brit. Dent. J., 140: 307-10, 1976.
- 6 - BLACK, G.V. & McKAY, F.S. Mottled teeth: an endemic developmental imperfection of the enamel of the teeth, hertofore unknown in the literature of dentistry. Dent. Cosmos, 58: 129-56, 1916.
- 7 - BLACK, M.M.; KLEINER, I.S.; BOLKER, H. The toxicity of sodium fluoride in man. N.Y. State J. Med., 49: 1187-8, 1949.

- 8 - BRUUN, C.; LAMBROU, D.; LARSEN, M.J.; FEJERSKOV, O.; THYLSTRUP, A. Fluoride in mixed human saliva after different topical fluoride treatments and possible relation to caries inhibition. Community Dent. Oral Epidemiol., 10: 124-9, 1982.
- 9 - CHURCH, L.E. Fluorides - Use with caution. J.M. dent. Ass., 19: 106, 1976.
- 10 - CHURCHILL, H.V. Occurrence of fluorid in some waters of the united states. Ind. Eng. Chem., 23: 996-8, 1931.
- 11 - CURY, J.A. Uso do flúor. In: BARATIERI, L.N. et al Dentística: Procedimentos preventivos e restauradores. São Paulo, Quintessence, 1989, Cap. 2, p. 43-67.
- 12 - DAWES, C. & WEATHERELL, J.A. Kinetics of fluoride in the oral fluids. J. Dent. Res., 69 (Spec Iss): 638-44, 1990.
- 13 - DEAN, H.T.; ARNOLD, F.A.; ELVOVE, E. Domestic water and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4425 white children aged 12-14 yers, of 13 cities, in 4 States. Pub. Health Rep., 57: 1155-79, 1942.
- 14 - DEAL, H.T.; MCKAY, F.S.; ELVOVE, E. Method enamel survey of Bauxite, Ark., ten years after a change in the public water supply. Pub. Health. Rep., 53: 1736-48, 1938.
- 15 - DUKES, M.N.G. Fluoride. In: Side Effects of Drugs, Annual 4, Oxford: Excerpta Medica, p. 354, 1980.

- 16 - EASMAN, R.P.; PASHLEY, D.H.; BIRDSO, N.L.; MCKINNEY, R.V.; WHITFORD, G.M. Recovery of rat gastric mucosa following single fluoride dosing. J. Oral Pathol., 14: 779-92, 1985.
- 17 - EICHLER, H.G.; LENZ, K.; FUHRMANN, M.; HRUBY, K. Accidental ingestion of NaF tablets by children: Report of a poison control center and one case. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 20: 334-8, 1982.
- 18 - EISEN, J.J. & LeCOMPTE, E.J. A comparison of oral fluoride retention following topical treatments with APF gels of varying viscosities. Pediat. Dent., 7(3): 175-9, 1985.
- 19 - EKSTRAND, J.; KOCH, G.; LINDGREN, L.E.; PETERSSON, L.G. Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults. Caries Res., 15(3): 213-20, 1981.
- 20 - EKSTRAND, J. & KOCH, G. Systemic fluoride absorption following fluoride gel application. J. Dent. Res., 59(6): 1067, 1980.
- 21 - EKSTRAND, J.; KOCH, G.; PETERSSON, L.G. Plasma fluoride concentration and urinary fluoride excretion in children following application of the fluoride-containing varnish Duraphat. Caries Res., 14: 185-9, 1980.
- 22 - EKSTRAND, J. Pharmacokinetics aspects of topical fluorides. J. Dent. Res., 66(5): 1061-5, 1987.
- 23 - FEJERSKOV, O.; KRAGSTRUP, F.; RICHARDS, A. Fluorosis of teeth and bone. In: EKSTRAND, J.; FEJERSKOV, O.; SILVERSTONE, L.M. Fluoride in Dentistry. Copenhagen, Munksgaard, 1988, chap. 9, p. 190-228.

- 24 - FEJERSKOV, O.; MANJI, F.; BAEUM, V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. J. Dent. Res., 69 (Spec Iss): 592-700, 1990.
- 25 - GAZETA DE ALAGOAS Dentista vai ser ouvida sobre morte de criança. Maceió, Al., 08/89.
- 26 - GOLINSKY, A. Fatal incidents of fluoride intoxication. L'Hygieniste Dentaire du Canada, 15(1): 14-16, 1981.
- 27 - HODGE, H.C. The safety of fluoride tablets or drops. In: Continuing evaluation of the use of fluorides. eds. Johansen, E.; Taves, D.R.; Olsen, T.O. Boulder: Westview Press, 1979, pp. 251-74.
- 28 - HODGE, H.C. & SMITH, F.A. Biological properties of inorganic fluorides. In: Simons, J. (ed.) Fluoride Chemistry. N. York, Academic Press, 1965, pp. 2-365.
- 29 - HODGE, H.C. & SMITH, F.A. Fluoride toxicology. In: NEWBRUN, E. Fluorides and Dental Caries. 3ed., Springfield, Charles Thomas Pub., 1986, chap. 8, pp. 202.
- 30 - HOROWITZ, H.S. Abusive use of fluoride. J. Collo Dent. Assoc., Jan.: 15-16, 1978.
- 31 - KEMPF, G.A. & McKAY, F.S. Mottled enamel in a segregated population. Pub. Health Rep., 45: 2923-40, 1930.
- 32 - LAMBROU, D.; LARSEN, M.J.; FEJERSKOV, O.; TACHOS, B. The effect of fluoride in saliva on remineralization of dental enamel in humans. Caries Res., 15: 341-5, 1981.

- 33 - LARSEN, M.J.; KIRKEGARD, E.; FEJERSKOV, O.; POULSEN, S. Prevalence of dental fluorosis after fluoride-gel treatments in a low-fluoride area. J. Dent. Res., 64(8): 1076-9, 1985.
- 34 - LeCOMPTE, E.J. Clinical application of topical fluoride products - Risks, benefits, and recommendations. J. Dent. Res., 66(5): 1066-71, 1987.
- 35 - LeCOMPTE, E.J. & DOYLE, E.D. Effects of suctioning devices on oral fluoride retention. J. Am. Dent. Ass., 110(3): 357-60, 1985.
- 36 - LeCOMPTE, E.J. & WHITFORD, G.M. The biologic availability of fluoride from alginate impressions and APF gels applications in children. J. Dent. Res., 60(4): 776-80, 1981.
- 37 - LeCOMPTE, E.J. & WHITFORD, G.M. Pharmacokinetics of fluoride from APF gel and fluoride tablets. J. Dent. Res., 61(3): 469-72, 1982.
- 38 - LEONE, N.C.; SHIMKIN, B.C.; ARNOLD, F.A.; STEVENSON, C.A.; ZIMMERMANN, E.R.; GEISER, P.B.; LIEBERMAN, J.E. Medical aspects of excessive fluoride in a water supply. Pub. Health Rept., 69: 925-36, 1954.
- 39 - LIDBECK, W.L.; HILL, I.B.; BEEMAN, J.A. Acute sodium fluoride poisoning. JAMA, 121: 826-7, 1943.
- 40 - LINDGREN, B.W. Statistical theory. 3 ed. New York, McMillan, 1976, 614 p.
- 41 - MARGOLIS, F.J.; BURT, B.A.; SCHORK, M.A. et al Fluoride supplements for children. Am. J. Dent. Child., 134: 865-8, 1980.

- 42 - McCALL, D.R.; WATKINS, T.R.; STEPHEN, K.W.; COLLINS, W.J.N.; SMALLS, M.J. Fluoride ingestion following APF gel applications. Br. Dent. J., 155: 333-5, 1983.
- 43 - MYERS, H.M. Fluorides and dental fluorosis. Monograph oral Sci., 7: 15-20, 1979.
- 44 - NEWBRUN, E. Fluorides and Dental Caries. 3ed. Springfield, Charles Thomas Pub., 1986, chap. 1, p.15.
- 45 - NEWBRUN, E. Fluorides and Dental Caries. 3ed. Springfield, Charles Thomas Pub., 1986, chap. 8, p.217.
- 46 - NEWSBRUN, E. Topical fluoride therapy: discussion of some aspects of toxicology, safety and efficacy. J.Dent. Res., 66(5): 1084-6, 1987.
- 47 - NIKIFORUK, G. Understanding Dental Caries. Basel, N.York, Karger, 1985, v.2, p. 106-109.
- 48 - OSUJI, O.O. & NIKIFORUK, G. Fluoride supplement induced dental fluorosis: case reports. Ped. Dentistry, 10(1): 41-52, 1988.
- 49 - RIPA, L.W. Topical fluorides: A discussion of risks and benefits. J. Dent. Res., 66(5): 1079-83, 1987.
- 50 - RIPA, L.W. Review if tge abtucarues effectiveness of professionally applied and self-applied topical fluoride gels. J. Pub. Health Dent., 49(5): 297-309, 1989.
- 51 - ROBINSON, C. & KIRKHAM, J. The effect of fluoride on the developing mineral tissues. J. Dent. Res. 69 (Spec Iss): 685-91, 1990.



- 52 - SAKATA, N.Y. Absorção e nefrotoxicidade do fluoreto após a aplicação tópica de gel. Piracicaba, 1982, 109 p. [Tese (Mestrado) Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP]
- 53 - SAKATA, N.Y & CURY, J.A. Absorção de flúor e nefrotoxicidade após a aplicação tópica de gel. Rev. Ass.paul. Cirurg. Dent., 41(1): 57-9, 1987.
- 54 - SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. Statistical Methods. 6ed., Iowa, State University Pr., 1974, 593p.
- 55 - SPAK, C.J.; SJÖSTEDT, S.; ELEBORG, L.; VERESS, B.; PERBECK, L.; EKSTRAND, J. The tissue reaction of human gastric mucosa after fluoride ingestion. Caries Res., 23(2): 100, 1989.
- 56 - SPAK, C.J.; SJÖSTEDT, S.; ELEBORG, L.; VERESS, B.; PERBECK, L.; EKSTRAND, J. Studies of human gastric mucosa after application of 0.42% fluoride gel. J. Dent. Res. 69(2): 426-9, 1990.
- 57 - STEVENSON, C.A. & WATSON, A.R. Fluoride osteosclerosis. Am. J. Roentgenol. Radium Therap. Nunc. Med., 78: 13-8, 1957.
- 58 - WHITFORD, G.M. Fluoride in dental products: Safety considerations. J. Dent. Res., 66(5): 1079-83, 1987.
- 59 - WHITFORD, G.M. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J. Dent. Res., 69 (Spec Iss): 539-49, 1990.
- 60 - WHITFORD, G.M. & EKSTRAND, J. Fluoride toxicity. In: EKSTRAND, J.; FEJERSKOV, O.; SILVERSTONE, L.M. Fluoride in Dentistry, Copenhagen, Munksgaard, 1988, cap. 8, p. 171-89.