

MARIA DE LOURDES GARBOGGINI DA GAMA

TEORES DE FLUORETO EM CARÇAÇAS DE RATOS RECÊM-
NASCIDOS, CUJAS MÃES RECEBERAM ÁGUA FLUORETADA
EM DIVERSAS CONDIÇÕES.

Tese apresentada ao Concurso de Docên-
cia Livre para a Área de Farmacologia,
Anestesiologia e Terapêutica, do Depar-
tamento de Medicina Oral, da Faculda-
de de Odontologia de Piracicaba da U
niversidade Estadual de Campinas.

PIRACICABA

1980

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Ao Professor Doutor ANTONIO CARLOS NEDER

DD. Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Titular da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Ter
rapêutica

- Mestre idealista e colega atencioso, cujos ensinamentos constituíram-se em subsídios elevados e permanentes para a formação de nossa carreira universitária.

Carinhosamente dedico
este trabalho a:

meu esposo e filhos,

meus irmãos,

meus saudosos pais.

Ao Professor Doutor MYAKI ISSÃO

Emérito Professor e Pesquisador

- Que sempre nos atendeu solícitamente e auxiliou de forma intensa e eficaz, indicando-nos caminhos e objetivos na elaboração deste trabalho.

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

Ao Professor Doutor PLÍNIO ALVES DE MORAES, Magnífico Reitor da UNICAMP, pelo apoio ao ensino e à pesquisa em nosso meio universitário.

Ao Professor Doutor LUIZ VALDRIGHI, Diretor Associado da FOP-UNICAMP, pela ênfase que dedica às atividades didáticas e de pesquisa em nossa Faculdade.

Aos Colegas Professores THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, SAMIR TUFIC ARBEX E RENÉ GUERRINI, pela constante cooperação em todas as fases da elaboração deste trabalho.

À Organização Pan-Americana de Saúde, na pessoa do Professor Doutor LUIZ OCTÁVIO GUIMARÃES, pela cessão temporária de aparelhagem.

Ao Professor Doutor JAIME APARECIDO CURY, pelas sugestões de grande valia e colaboração eficaz nas determinações bioquímicas.

Aos Colegas da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pela amizade constante, encorajamento e deferência a nós dispensadas.

À Bióloga NEIDE YOSHIKO SAKATA e à Senhora MARIZA DE JESUS CARLOS SOARES, pelas dosagens bioquímicas realizadas nesta tese.

Ao Senhor MOYSÉS JOSÉ MARIA DA SILVA, pela eficiente colaboração na parte experimental.

A Senhora SONIA MARIA APARECIDA SIMIONATO VICTÓRIA FÁVERO, pela dedicada e eficiente colaboração na parte administrativa da área e ainda datilográfica deste trabalho.

A Bibliotecária IVANY DO CARMO GUIDOLIN GEROLA, pelas sugestões na bibliografia apresentada.

Ao Professor ULYSSES DE OLIVEIRA MARTINS, à senhorita MARIA DE FÁTIMA FADIGAS SOUZA DANTAS e ao senhor SEBASTIÃO RODRIGUES DE BARROS, pela colaboração, confecção dos gráficos e impressão deste trabalho.

Í N D I C E

	P.
I - INTRODUÇÃO	1
II - REVISTA DE LITERATURA	3
III - PROPOSIÇÃO	7
IV - MATERIAL E MÉTODOS	8
V - RESULTADOS	14
VI - DISCUSSÃO	27
VII - CONCLUSÕES	34
VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

I - INTRODUÇÃO

A questão da atividade do fluoreto como fator de mineralização do dente é um assunto que transcende o simples interesse acadêmico, constituindo-se, nas suas implicações mais gerais, em matéria de alto interesse para a Saúde Pública.

O problema tem suscitado mesmo controvérsias, o que vem exigindo estudos cada vez mais profundos sobre o assunto, a fim de que os variados e complexos aspectos científicos e técnicos da questão possam ser elucidados convenientemente.

Os trabalhos de CAMPOS (1953), CHAVES (1960), VIEGAS (1961), ISSÃO (1968) e ISSÃO & ZUCAS (1973), além de outras pesquisas brasileiras, resultaram em contribuições valiosas para o esclarecimento científico do problema, visando também a diminuição da incidência da cárie dentária entre a nossa população, em geral tão carente de recursos, que muitos ficam à margem de qualquer possibilidade de assistência odontológica.

Importante contribuição para o conhecimento do metabolismo do fluoreto constitui o trabalho de TASTALDI, integrante do compêndio de VILLELA (1966), no qual diversos aspectos bioquímicos do problema foram focalizados.

No estudo de prevenção da cárie de dentes de cídúos, o processo de cessão de fluoreto da mãe para o feto é fator importante a ser considerado, pois a literatura tem evidenciado que os benefícios que esse halogênio determina no dente ocorrem, com maior intensidade, no período da mineralização.

Realmente, os trabalhos de SCHOUR & MASSLER (1940), KRAUS (1959), BIBBY (1961) e SMITH (1966) tendem a mostrar que o dente decíduo sofre processo de mineralização no período de vida intra-uterina.

Dessa maneira, o estudo da transferência do fluoreto tem sido objeto de muita atenção por parte de pesquisadores e, de acordo com os trabalhos de KNOUFF e cols. (1935), MURRAY (1936), LEHMAN & MUHLER (1954), BAWDEN e cols. (1964), GEDALIA e cols. (1964), ERICSSON & HAMMARS TRÖM (1964) e ISSÃO (1968 e 1972), é possível afirmar que esse íon atravessa a placenta e se fixa no feto em desenvolvimento.

O presente trabalho situa-se nessa mesma linha de pesquisa, uma vez que nele procuramos determinar quantitativamente os níveis de fluoreto presentes nas cargas de filhotes de ratas que receberam diferentes concentrações de fluoreto de sódio, em dissolução na água ingerida durante toda a sua vida, a partir do desmame, ou apenas durante o período de prenhez.

II - REVISTA DE LITERATURA

Pelo exame da literatura a que tivemos acesso, verifica-se que a cessão do fluoreto da mãe para o feto é um fato que já surge como positivado, embora uma das primeiras referências a este respeito, feita por BRINCH & ROHOLM, em 1934, afirmasse que a placenta constituia uma barreira para a passagem do fluoreto.

Já em 1935, KNOUFF e cols., em pesquisas com cães, concluíram que se a mãe ingerir pequenas quantidades de fluoreto, este realmente não se transfere para o feto, mas que se a ingestão se der em maiores quantidades, após se fixar no organismo da mãe, o excedente atravessa a barreira placentária, fixando-se no feto. Segundo estes autores, a justificativa para o fato é que, quando a capacidade de fixação materna se esgota, o excedente passa para o feto.

Essa hipótese foi, de certo modo, confirmada por LEHMAN & MUHLER (1954) e por BUTTNER & MUHLER (1958), que concluíram existir uma proporção direta entre a quantidade de fluoreto ingerido pelo animal no período de prenhez e o fluoreto encontrado no recém-nascido. Esses pesquisadores observaram que, quando a água administrada às mães continha um teor de até 10 ppm, não se notava nenhum aumento significativo de fluoreto nos filhotes; entretanto, quando a concentração era de 50 ppm, encontrava-se, nos filhotes, um teor de fluoreto duas ou três vezes superior ao encontrado no caso anterior.

Contudo, outros autores como GARDNER e cols. (1952), MAPLESDEN e cols. (1960), GEDALIA e cols. (1961), GEDALIA e cols. (1964-b), DALE (1964), BURT (1966) e SMITH (1966), demonstraram que a placenta age como uma barreira

contra doses elevadas de fluoreto.

Em 1958, ERICSSON & ULLBERG, e, em 1964, ERICSSON & HAMMARSTRÖM comprovaram que o ^{18}F , quando injetado em animais prenhes, fixava-se em maiores quantidades nos tecidos mineralizados e na placenta. Esta atuaria como uma barreira parcial à passagem de fluoreto, pois somente uma pequena porcentagem passa para o feto.

Ainda ERICSSON & MALMNÄS, em 1962, estudando a concentração de fluoreto no sangue fetal, concluíram que, em humanos, essa concentração nunca excedia a 1/4 da concentração encontrada no sangue materno, ao passo que nos animais pesquisados, o teor de fluoreto no sangue fetal era sempre inferior a 1/3 do teor de fluoreto do sangue materno. Para este estudo, esses autores utilizaram também o ^{18}F .

Em 1964, BAWDEN e cols., também trabalhando com o ^{18}F em ovelhas prenhes, demonstraram que o fluoreto atravessa a placenta em pequenas quantidades, fixando-se principalmente no esqueleto e nos dentes do feto. Afirmaram, ainda, que pode ocorrer uma transferência de fluoreto do feto para a mãe.

MAPLESDEN e cols., em 1960, demonstraram em animais de laboratório que gestações sucessivas não influem no teor de transferência de fluoreto da mãe para o feto, no que são contestados por HUDSON e cols. (1967), que encontraram um índice mais alto de fluoreto nos filhotes da segunda geração.

GEDALIA e cols., em 1959, observaram que a concentração de fluoreto na urina de mulheres grávidas, residentes em áreas que continham 0,5 a 0,6 ppm de fluoreto na água de consumo, decrescia com a evolução da gestação; e que a urina de mulheres não grávidas, residentes na mesma região, apresentava um teor de fluoreto muito próximo ao da

água ingerida, o que demonstrava a cessão de fluoreto para o feto.

Ainda GEDALIA e cols., em 1964-a, pesquisando a concentração do fluoreto em diversos tecidos mineralizados de fetos humanos com diferentes idades e provenientes de regiões com concentrações diferentes de fluoreto, concluíram que o teor desse íon aumentava em função da idade do feto e da quantidade existente na água.

ARMSTRONG & SINGER, em 1970, pesquisando em humanos o teor de fluoreto no sangue materno e fetal, afirmaram que esse teor era idêntico para ambos, evidenciando, com isto, que a hipótese de ser a placenta uma barreira parcial à passagem do fluoreto da mãe para o feto não é totalmente válida.

Desde que ficou provado que o fluoreto ingerido pelo organismo materno atravessa a placenta e se fixa no feto, é natural a preocupação dos pesquisadores em verificar se esse halogênio traria benefícios aos dentes decíduos, que, como já dissemos, sofrem o processo de mineralização durante a vida intra-uterina.

Baseados neste fato, muitos autores, como FELTMAN (1956), FELTMAN & KOSEL (1961), KAILIS e cols. (1968) e PRICHARD (1969), concluíram que a ingestão do fluoreto pela mãe, antes e durante a gravidez, tanto em seres humanos como em animais experimentais, diminui significativamente a incidência de cáries dos dentes decíduos.

Contrariamente a essa conclusão, OSBORNE (1961), STOOKEY e cols. (1962) afirmaram que a ministração do fluoreto durante o período de gestação não produzia efeitos benéficos quanto a cáries nos dentes decíduos de filhotes.

A redução da incidência da cárie nos dentes decíduos foi observada também em habitantes de regiões cujas águas eram ricas em fluoreto, portanto, onde as mães ingeriam naturalmente quantidades ponderáveis de fluoreto. Essas pesquisas foram feitas por YUDKIN e cols. (1954), BLAYNEY & HILL (1964), TANK & STORVICK (1964).

No entanto, CARLOS e cols. (1962), CARLOS (1964) e HOROWTZ & HEIFETZ (1967) afirmaram que os efeitos do fluoreto administrado durante a gestação não eram evidentes. E, tornando a discussão ainda mais complexa, KATZ & MUHLER, em 1968, afirmaram que o benefício do fluoreto na redução da incidência da cárie em dentes decíduos era determinado, principalmente, pelo fluoreto ingerido pela criança após o nascimento.

ZIPKIN & BABEAUX, em 1965, examinando os diversos trabalhos a respeito da passagem transplacentária do fluoreto, chegaram à conclusão de que a placenta humana acumula o halogênio somente até um certo limite, aumentando a sua deposição com o evoluir da idade; o fluoreto que atravessa a placenta é depositado nos tecidos mineralizados dos fetos, tanto no ser humano como em animais de laboratório.

ARBEX (1980) demonstrou que as ratas que ingeriram fluoreto em diversas concentrações, durante toda vida, apresentam uma capacidade grande de fixação de fluoreto nos fêmures, sugerindo que esses ossos têm um papel importante na regulação da passagem da sobretaxa do fluoreto da mãe para o feto.

III - P R O P O S I Ç Ã O

Por intermédio de um experimento com ratas criadas em laboratório, que ingeriram água fluoretada em diversas condições, propomo-nos a:

- 1 - Pesquisar a transferência de fluoreto da mãe para o feto, nas ratas que receberam água fluoretada durante toda a experiência ou apenas durante o período de prenhez.
- 2 - Verificar se as carcaças dos filhotes, cujas mães receberam água fluoretada durante toda a vida, apresentam maior teor de fluoreto do que as dos filhotes cujas mães receberam o halogênio apenas durante a prenhez.
- 3 - Verificar se os teores de fluoreto, das carcaças dos filhotes cujas mães receberam água fluoretada apenas durante a prenhez, crescem com o aumento dos teores do halogênio da alimentação materna.
- 4 - Fazer verificação análoga, nas carcaças dos filhotes das ratas que receberam água fluoretada durante toda a experiência.

IV - MATERIAL E MÉTODOS

1 - ANIMAIS

A experiência foi iniciada com 41 ratos, sendo 27 fêmeas e 14 machos (*Rattus norvegicus*, var. *albinus*, Rodentia, Mammalia), da linhagem Wistar, pesando em média 35 gramas.

Estes animais provieram de duas gerações sucessivas que receberam água de uma nascente natural, cujo teor de fluoreto foi determinado, sendo de 0,17 ppm. A escolha dessa água deveu-se ao fato de a água de abastecimento público de Piracicaba já ser previamente fluoretada, com um teor de 0,8 ppm. Dessa maneira, obtiveram-se animais em condições básicas para a execução do trabalho.

As fêmeas foram divididas em três grupos:

Grupo I - Animais do grupo controle, que receberam somente água da referida nascente. Este grupo foi constituído por três animais.

Grupo II - Animais que receberam água fluoretada durante toda a experiência, isto é, desde o seu desmame até o nascimento dos filhotes. Este grupo foi constituído por 12 animais.

Grupo III - Animais que receberam água fluoretada somente durante o período de prenhez. Este grupo foi constituído por 12 animais.

Os grupos II e III foram ainda subdivididos em sub-grupos, da seguinte maneira:

- Sub-grupo II-A - Três animais que receberam água fluoretada com 10 ppm de fluoreto, durante toda a experiência.
- Sub-grupo II-B - Três animais que receberam água fluoretada com 25 ppm de fluoreto, durante toda a experiência.
- Sub-grupo II-C - Três animais que receberam água fluoretada com 50 ppm de fluoreto, durante toda a experiência.
- Sub-grupo II-D - Três animais que receberam água fluoretada com 75 ppm de fluoreto, durante toda a experiência.

- Sub-grupo III-A - Três animais que receberam água fluoretada com 10 ppm de fluoreto, somente durante o período de prenhez.
- Sub-grupo III-B - Três animais que receberam água fluoretada com 25 ppm de fluoreto, somente durante o período de prenhez.
- Sub-grupo III-C - Três animais que receberam água fluoretada com 50 ppm de fluoreto, somente durante o período de prenhez.

Sub-grupo III-D - Três animais que receberam água fluoretada com 75 ppm de fluoreto, somente durante o período de prenhez.

As fêmeas foram distribuídas em gaiolas numeradas e a identificação dos animais de cada gaiola foi feita por meio de perfurações nas orelhas, o que permitiu a individualização dos animais durante toda a experiência. Foram colocadas 4 fêmeas em cada gaiola.

O controle de peso dos animais foi feito semanalmente, num dia pré-determinado da semana, sempre no período da manhã. Quando as fêmeas alcançaram a plenitude do crescimento somático, os machos foram colocados nas gaiolas para o acasalamento e aí mantidos durante 12 dias, fazendo-se um remanejamento a cada 2 dias. Foram colocados 2 machos para cada gaiola com 4 fêmeas.

Até o acasalamento, os machos só haviam ingerido água da nascente, a mesma fornecida ao grupo controle, passando, então, a ingerir a solução água fluoretada correspondente a cada grupo.

Para este experimento, foram utilizados 6 filhotes de cada mãe, perfazendo um total de 162 filhotes de animais recém-nascidos.

2 - RAÇÃO

Nos experimentos, usou-se ração comercial balanceada, com a seguinte composição:

Proteína bruta	14 a 20%
Extrato etéreo	3 a 5%
Fibras	14 a 18%
Minerais (máximo)	7,5%
Cálcio (máximo)	1,8%
Fósforo (máximo)	0,7%
Umidade (máxima)	12%

Enriquecimento por quilo de ração:

Sais Minerais	150 mg
(Mn-80 mg; Zn-33 mg; Fe-40 mg; Cu-10 mg; I; Na; O; Se-0,09 mg)	
Vitamina A	5000 UI
Vitamina C	1 g
Vitamina D ₃	1000 UI
Etoxiqum	0,8 g

Foi determinado, em laboratório, o teor de fluoreto da ração, verificando-se ter sido praticamente constante durante toda a experiência, com um índice de 0,34 ppm.

Os animais receberam essa ração balanceada "ad libitum" e, durante todo o experimento, mediu-se o seu consumo.

3 - ÁGUA FLUORETADA

Em nossa experiência, utilizamos cinco concen

trações diferentes de fluoreto na água, a saber:

- 3.1 - Água de uma nascente natural com cerca. de 0,17 ppm de fluoreto. Esta água foi dada ao Grupo I, de controle.
- 3.2 - Água fluoretada com 10 ppm de fluoreto. Para o preparo desta solução, foram dissolvidos 108,8 mg de NaF em 5 litros de água da nascente.
- 3.3 - Água fluoretada com 25 ppm de fluoreto. Dissolveram-se 274,4 mg de NaF em 5 litros de água da nascente.
- 3.4 - Água fluoretada contendo 50 ppm de fluoreto. Dissolveram-se 550,7 mg de NaF em 5 litros de água da nascente.
- 3.5 - Água fluoretada com 75 ppm de fluoreto. Dissolveram-se 827 mg de NaF em 5 litros de água da nascente.

Para a obtenção dessas concentrações de 10, 25, 50 e 75 ppm de fluoreto, levou-se em conta a quantidade de 0,17 ppm de fluoreto já existente na água da nascente.

A água foi oferecida "ad libitum" para todos os grupos. O controle de consumo de água foi feito em dias alternados e sempre no período da manhã.

4 - PREPARO DAS AMOSTRAS PARA A ANÁLISE

Sacrificados os filhotes, por meio da inala

ção de éter etílico, logo após o nascimento, foram, então, retiradas e desprezadas as peles e as vísceras, sendo as carcaças colocadas em estufas a 100°C durante 48 horas, para completa desidratação (OSER, 1965).

As carcaças desidratadas foram, a seguir, trituradas, uma de cada vez. O pó proveniente de três carcaças de filhotes de uma mesma mãe foi homogeneizado e colocado em frasco etiquetado. Esses frascos foram armazenados em dessecadores a vácuo, até o momento da determinação do fluoreto.

5 - DETERMINAÇÃO DO FLUORETO

Foi utilizado o método potenciométrico, preconizado por McCANN (1968).

Amostras em duplicata de 100,0 mg do pó de carcaças, provenientes de um mesmo frasco, eram desmineralizadas em ácido perclórico 0,5M, durante uma hora, em tubos plásticos e, em seguida, neutralizadas com citrato de sódio 0,5M, após o que eram feitas as leituras em potenciômetro. Os dados obtidos nestas leituras foram levados a uma curva de calibração, previamente elaborada a partir de soluções de fluoreto de sódio em ácido perclórico 0,1M e citrato de sódio 0,4M, contendo de 0,04 a 1,00 ppm de fluoreto. Assim se determinaram os valores da concentração de fluoreto das amostras, lidos no eixo das abcissas.

Para estas determinações, empregou-se o potenciômetro digital 701 da Orion, munido de um eletrodo 94-09A, também da Orion.

V - RESULTADOS

Nas tabelas 1 e 2 estão expressos os dados relativos ao consumo médio, por animal, de ração, água e fluoreto, durante todo o experimento e apenas durante o período de prenhez, nos diferentes grupos experimentais e respectivos sub-grupos.

TABELA 1 : Consumo médio de ração, água e fluoreto, por animal, durante toda a experiência, de acordo com os diferentes grupos experimentais e respectivos sub-grupos.

GRUPO	SUB-GRUPO	Total médio ingerido por rata durante toda experiência		
		Ração (g)	Água (ml)	Fluoreto (mg)
I		3.839,3	2.605,48	1,74
II	II-A 10 ppm F	3.927,0	3.112,27	32,45
	II-B 25 ppm F	3.657,2	5.619,71	91,73
	II-C 50 ppm F	2.621,0	2.260,59	113,91
	II-D 75 ppm F	2.908,2	2.423,13	182,71
III	III-A 10 ppm F	3.663,2	2.959,3	7,25
	III-B 25 ppm F	3.380,7	2.618,8	14,80
	III-C 50 ppm F	3.762,0	2.567,5	26,15
	III-D 75 ppm F	3.877,6	2.937,83	43,35

I - Animais controle

II - Animais que tomaram fluoreto durante toda experiência

III - Animais que tomaram fluoreto apenas durante a prenhez

TABELA 2 : Consumo médio de ração, água e fluoreto, por animal, durante o período de prenhez, de acordo com os diferentes grupos experimentais e respectivos sub-grupos.

GRUPO	SUB-GRUPO	Total médio ingerido por rata durante a prenhez		
		Ração (g)	Água (ml)	Fluoreto (mg)
I		539,8	550,56	0,27
II	II-A 10 ppm F	622,0	562,91	5,83
	II-B 25 ppm F	560,5	604,08	15,29
	II-C 50 ppm F	574,0	580,71	29,22
	II-D 75 ppm F	608,3	581,63	43,82
III	III-A 10 ppm F	559,9	561,17	5,80
	III-B 25 ppm F	497,1	532,67	13,47
	III-C 50 ppm F	525,8	490,50	24,69
	III-D 75 ppm F	516,0	555,33	41,81

I - Animais controle

II - Animais que tomaram fluoreto durante toda experiência

III - Animais que tomaram fluoreto apenas durante a prenhez

Na tabela 3, estão expressas as relações de proporcionalidade da quantidade média de fluoreto ingerida por rata, durante toda a experiência e durante o período de prenhez, em função dos diferentes grupos experimentais e respectivos sub-grupos.

TABELA 3 : Relação de proporcionalidade da quantidade média de flúore ingerida por rata, durante toda experiência e durante o período de prenhez, em função dos diferentes grupos experimentais e respectivos sub-grupos.

GRUPOS	SUB-GRUPOS	DURANTE TODA EXPERIÊNCIA	DURANTE O PERÍODO DE PREENHEZ
I X II	I X II-A	1:18,65	1:21,59
	I X II-B	1:52,72	1:56,63
	I X II-C	1:65,46	1:108,22
	I X II-D	1:105,00	1:162,30
I X III	I X III-A	1:4,16	1:21,48
	I X III-B	1:8,50	1:49,89
	I X III-C	1:15,03	1:91,44
	I X III-D	1:24,91	1:154,85
III X II	III-A X II-A	1:4,47	1:1,01
	III-B X II-B	1:6,19	1:1,14
	III-C X II-C	1:4,35	1:1,18
	III-D X II-D	1:4,21	1:1,05
II	II-A X II-B	1:2,82	1:2,62
	II-A X II-C	1:3,51	1:5,01
	II-A X II-D	1:5,63	1:7,01
	II-B X II-C	1:1,24	1:1,91
	II-B X II-D	1:1,99	1:2,86
	II-C X II-D	1:1,60	1:1,45
III	III-A X III-B	1:2,04	1:2,32
	III-A X III-C	1:3,60	1:4,25
	III-A X III-D	1:5,98	1:7,20
	III-B X III-C	1:1,77	1:1,83
	III-B X III-D	1:2,93	1:3,10
	III-C X III-D	1:1,66	1:1,69

Nos gráficos de números 1 a 3 estão os curvo
gramas de crescimento dos animais dos diferentes grupos ex
rimentais, desde o início do experimento até a época do aca
salamento.

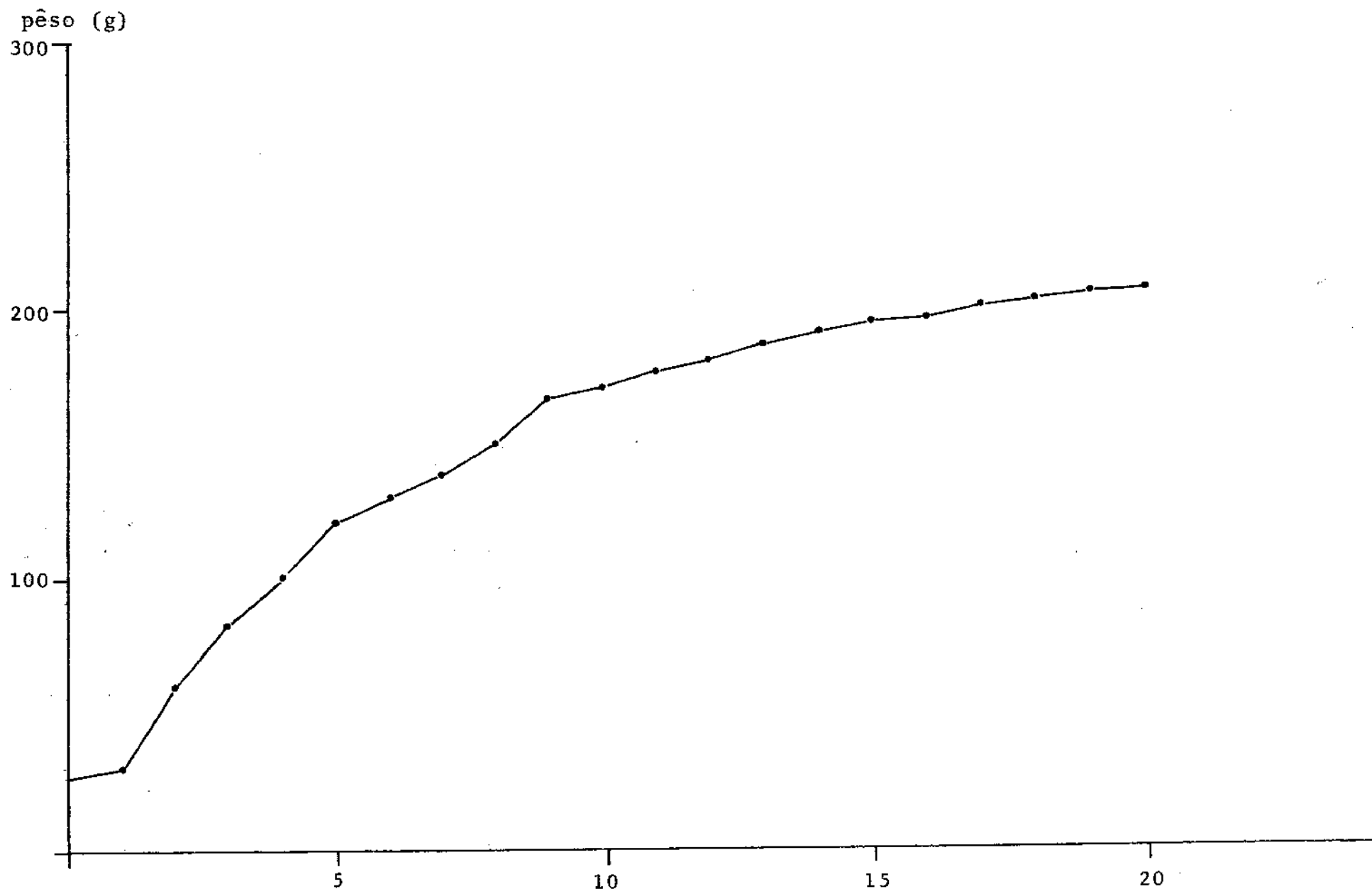


GRÁFICO 1 - Curvograma para os pesos médios das ratas do Grupo I, desde o início da experiência até a época do acasalamento.

pêso (g)

300

200

100

5

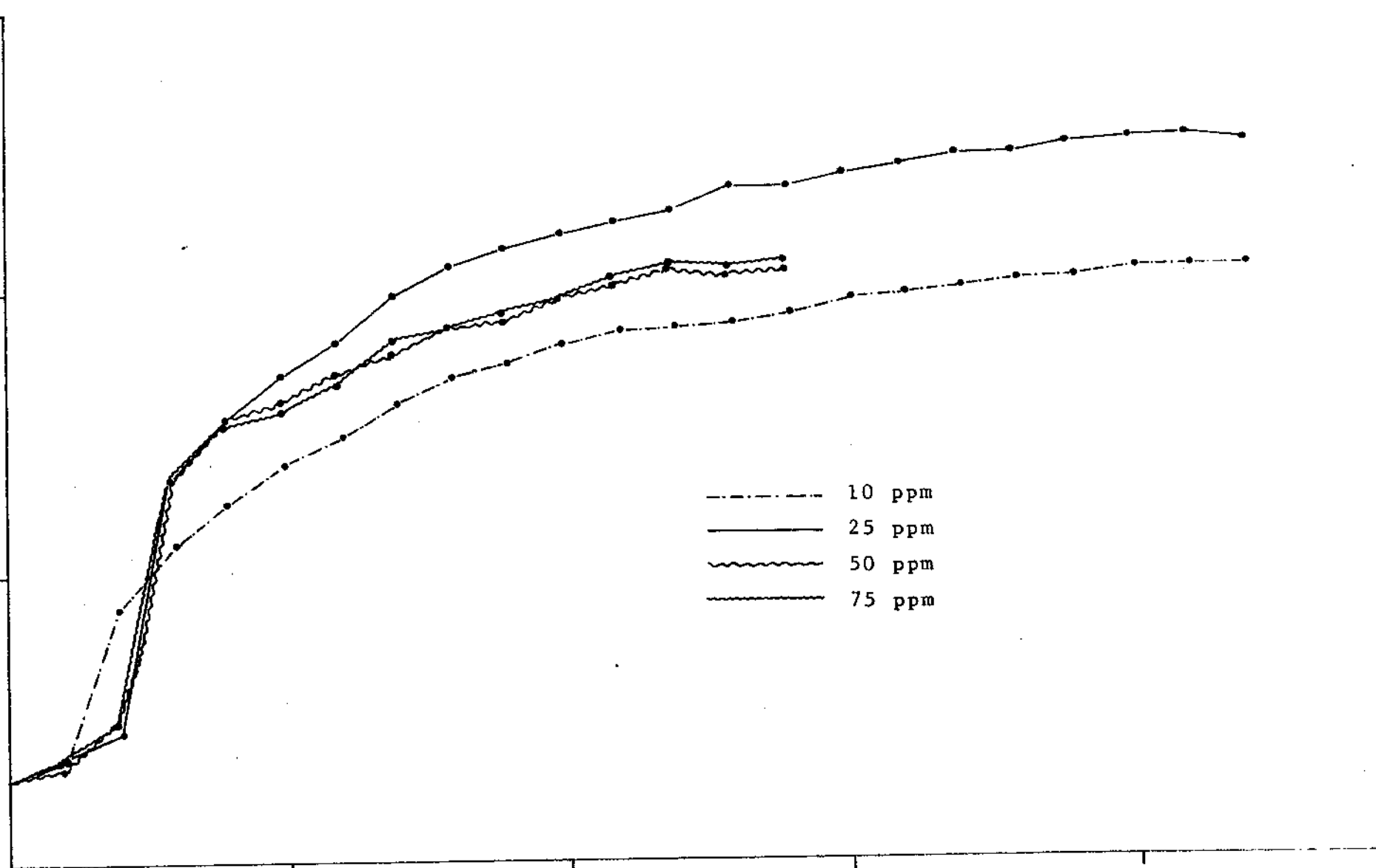
10

15

20

- 10 ppm
- 25 ppm
- ~ 50 ppm
- 75 ppm

GRÁFICO 2 - Curvogramas para os pesos médios das ratas dos sub-grupos integrantes do Grupo II, desde o início da experiência até a época do acasalamento.



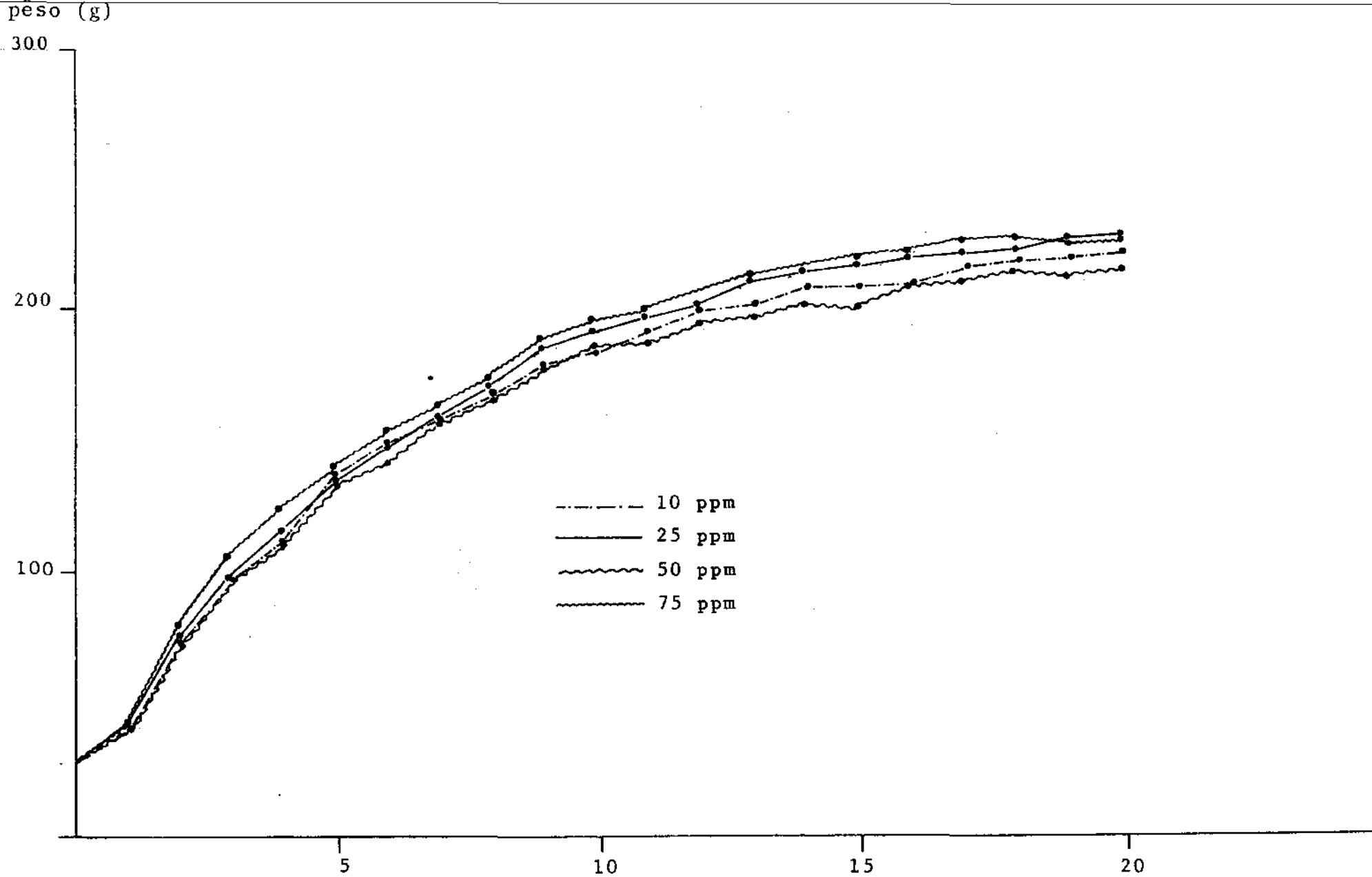


GRÁFICO 3 - Curvogramas referentes aos pesos médios das ratas dos sub-grupos integrantes do Grupo III, desde o início da experiência até a época do acasalamento.

A tabela 4 e o gráfico 4 apresentam as concentrações médias de fluoreto, expressas em ppm, encontradas nas carcaças de filhotes dos diferentes grupos experimentais.

A tabela 5 apresenta a relação de proporcionalidade entre as quantidades médias de fluoreto, fixadas nas carcaças dos filhotes dos diferentes grupos experimentais.

TABELA 4 : Concentração média de fluoreto (em ppm) encontrada nas carcaças de filhotes dos diferentes grupos experimentais.

GRUPOS	SUB-GRUPOS	MÉDIAS
I		3,5
II	II-A	10,0
	II-B	27,0
	II-C	44,2
	II-D	49,8
III	III-A	6,5
	III-B	15,1
	III-C	29,5
	III-D	42,0

GRUPO I - Animais Controle

GRUPO II - Animais que tomaram fluoreto durante toda a experiência

GRUPO III- Animais que tomaram fluoreto durante a prenhez

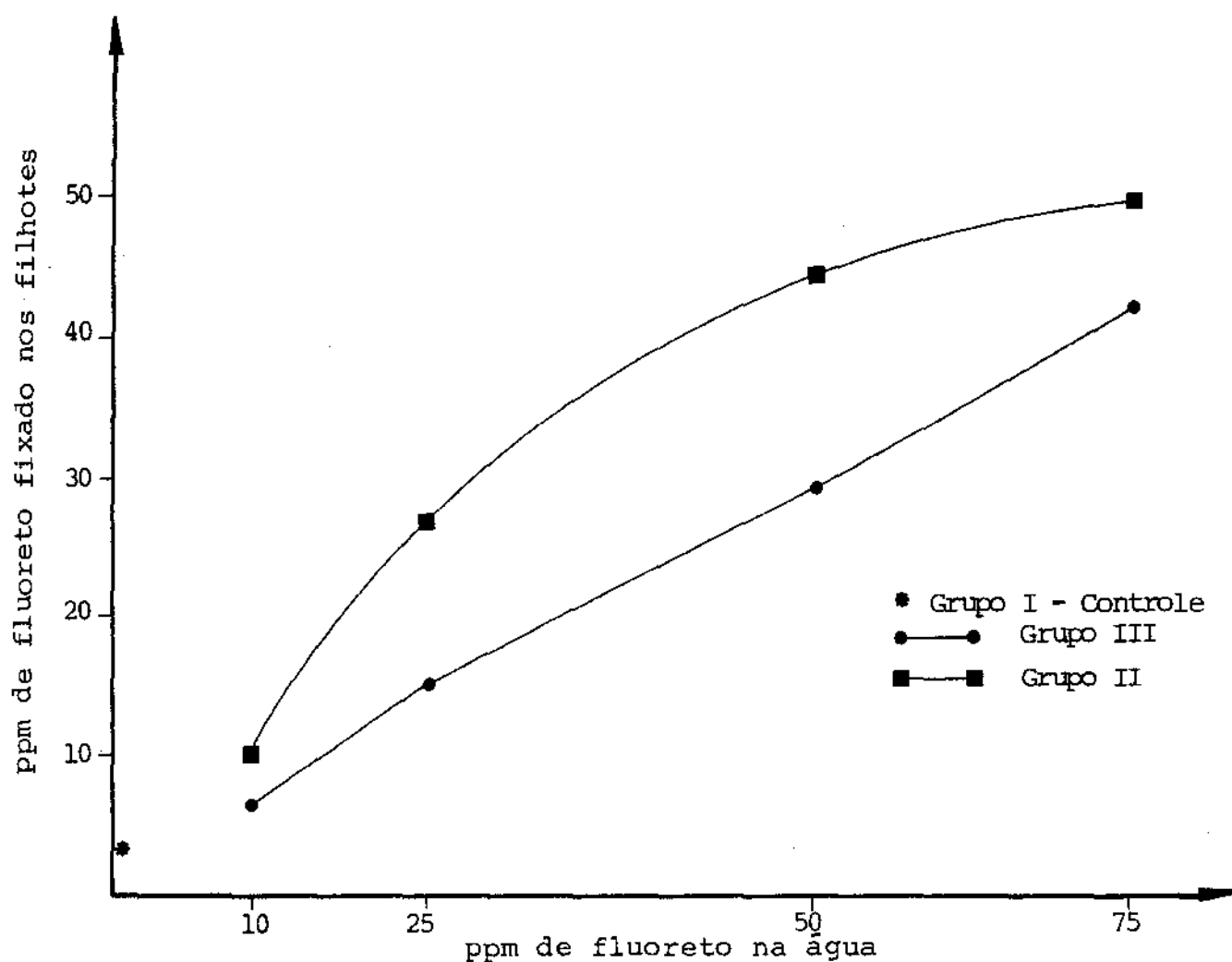


GRÁFICO 4 : Concentração média de fluoreto fixada nas carcaças dos filhotes dos diferentes grupos experimentais.

TABELA 5 : Relação de proporcionalidade entre as quantidades médias de fluoreto, fixadas nas carcaças dos filhotes dos diferentes grupos e sub-grupos experimentais.

GRUPOS	SUB-GRUPOS	PROPORCIONALIDADE
I X II	I X II-A	1:2,86
	I X II-B	1:7,71
	I X II-C	1:12,62
	I X II-D	1:14,22
I X III	I X III-A	1:1,85
	I X III-B	1:4,31
	I X III-C	1:8,42
	I X III-D	1:12,00
II X III	II-A X III-A	1:1,53
	II-B X III-B	1:1,78
	II-C X III-C	1:1,49
	II-D X III-D	1:1,18
II	II-A X II-B	1:2,7
	II-A X II-C	1:4,42
	II-A X II-D	1:4,98
	II-B X II-C	1:1,63
	II-B X II-D	1:1,84
	II-C X II-D	1:1,12
III	III-A X III-B	1:2,32
	III-A X III-C	1:4,53
	III-A X III-D	1:6,46
	III-B X III-C	1:1,95
	III-B X III-D	1:2,78
	III-C X III-D	1:1,42

VI - DISCUSSÃO

O fluor, apesar de ter sido isolado em 1886 e, na forma de fluoreto, introduzido efetivamente como meio de prevenção e controle da cárie dentária na década de 30, até hoje tem merecido inúmeras pesquisas sobre suas propriedades e mecanismos de ação.

Como já vimos, quanto à passagem do fluoreto da mãe para o feto, há evidências substanciais na literatura comprovando o fenômeno. Neste particular, apenas BRINCH & ROHOM, em 1934, afirmaram que a placenta é uma barreira e fetiva a esta passagem; mas, já no ano seguinte, KNOUFF e cols. comprovaram que, em altas concentrações, o fluoreto, após a saturação das estruturas mineralizadas maternas, passava livremente para o feto.

A partir de então, autores diversos, como BUTTNER & MUHLER (1958), FELTMAN & KOSEL (1961) BAWDEN e cols. (1964), procuraram demonstrar que, mesmo em menores quantidades, o fluoreto se transfere da mãe para o feto.

Contradizendo de certa forma essa idéia, a hipótese levantada por KNOUFF (1935), de que haveria a necesidade de prévia saturação esquelética materna após ocorrer a transferência, é confirmada em parte por HUDSON e cols. (1967), que demonstraram que, em filhotes de segunda geração, a quantidade de fluoreto detectada era maior nestes do que nos filhotes da primeira geração.

Em 1968, ISSÃO chega a conclusão semelhante à do autor citado, ou seja, que a partir do instante em que a capacidade de fixação materna estiver superada ocorre uma maior passagem do fluoreto da mãe para o feto.

A partir destes achados, uma questão nos levou ao desenvolvimento do presente trabalho: se aumentássemos a concentração de fluoreto na água consumida pelos animais durante toda a experiência, ou se o fizéssemos apenas durante o período de prenhez, haveria alguma relação entre as quantidades de fluoreto consumidas pela mãe e aquelas encontradas nas carcaças dos filhotes recém-nascidos dos diferentes grupos experimentais?

Numa das primeiras etapas deste trabalho, o objetivo foi verificar se altas concentrações de fluoreto (50-75 ppm) não iriam interferir no desenvolvimento das ratas destinadas à procriação.

Os dados apresentados nas tabelas 1 e 2 e nos gráficos 1, 2 e 3, demonstram que tanto a média de consumo de ração e água como também o crescimento dos animais apresentam uma similitude nos três grupos experimentais.

Quanto ao crescimento das ratas, é interessante notar que a comparação entre os gráficos, números 1 e 2, mostra que a ingestão de fluoreto até 75 ppm não revela prejuízo para o ganho de peso das ratas mães do grupo II em relação ao grupo controle.

Não foi determinado o limiar máximo do teor de fluoreto aceito pelos animais, na água, julgando-se, pelo menos até o presente trabalho, como suficientes os dados obtidos com os cinco níveis de teor de fluoreto aqui estudados: de 0,17 ppm (controle), 10 ppm, 25 ppm, 50 ppm e 75 ppm.

Pelas tabelas 1 e 2, pode-se verificar que a média de consumo de ração, por animal, foi de 3.515,13 gramas e o de água foi de 3.011,62 ml, durante toda a experiência, e de 555,93 gramas de ração e 557,73 ml de água duran

te o período de prenhez, considerados todos os grupos em conjunto.

Ainda estas tabelas mostram que quando se comparam os sub-grupos A, B, C e D, respectivamente, dos grupos II e III, equivalentes em ppm, as quantidades de fluoreto ingeridas durante o período de prenhez apresentam-se semelhantes.

Já o consumo de fluoreto durante toda a experiência, como não poderia deixar de ser, foi bem maior nos animais dos diferentes sub-grupos do grupo II (que tomaram fluoreto durante toda a experiência), quando comparado com os dos sub-grupos do grupo III (animais que tomaram fluoreto apenas durante o período de prenhez). Assim sendo, as diferentes concentrações de fluoreto, encontradas nas carcaças dos filhotes dos grupos experimentais II e III, dão uma idéia nítida da importância da saturação do organismo materno, no fenômeno da transferência do fluoreto da mãe para o feto.

A verificação da tabela 4 mostra que a concentração média de fluoreto em ppm, encontrada no grupo I (controle), foi de 3,5 ppm. Já para o grupo III, pode-se verificar que, nesses animais cujas mães ingeriram fluoreto apenas no período de prenhez, a concentração de fluoreto encontrada nos filhotes dos diferentes sub-grupos foi bem maior quando comparada com a concentração do grupo controle. Para o sub-grupo III-A, cujas mães tomaram fluoreto na concentração de 10 ppm, foi encontrado um teor de 6,5 ppm de fluoreto nas carcaças dos filhotes. Para o sub-grupo III-B, cujas mães tomaram fluoreto na concentração de 25 ppm, foi encontrado um teor de 15,1 ppm de fluoreto; já para os animais do sub-grupo III-C, cujas mães tomaram 50 ppm de fluoreto, foi observado um valor de 29,5 ppm e, finalmente, para o sub-grupo III-D, onde as mães tomaram 75 ppm, o teor de fluoreto encontrado foi de 42,0 ppm.

Comparando-se os resultados do grupo II com os do grupo III, verifica-se que o grupo II-A fixou 3,5 ppm de fluoreto a mais que o grupo III-A; o grupo II-B fixou 11,9 ppm a mais de fluoreto que o grupo III-B; o grupo II-C fixou 14,7 ppm de fluoreto a mais que o grupo III-C e o grupo II-D fixou 7,8 ppm de fluoreto a mais que o grupo III-D.

Neste particular, um aspecto que nos chama a atenção é que, até 50 ppm, quando se comparam os diferentes sub-grupos dos grupos II e III, a diferença entre os teores de fluoreto encontrados nos filhotes vai aumentando, ao passo que em níveis de 75 ppm essa diferença se apresenta menor - 7,8 ppm.

Uma explicação possível para esse fato poderia ser a seguinte: ultrapassada a capacidade de fixação do fluoreto pelo esqueleto materno, seja ocorrendo, por assim dizer, uma saturação óssea em relação ao fluoreto, nos animais do sub-grupo III-D, a continuidade da chegada de fluoreto ao organismo materno provocaria aumento da concentração de halogênio no plasma sanguíneo, incrementando a transferência do fluoreto para o feto, aproximando-se, assim, dos dados obtidos para o sub-grupo II-D.

Essa assertiva pode se apoiar no fato de que, para os animais dos sub-grupos II-C e II-D, foram encontrados teores de fluoreto respectivamente de 44,2 e 49,8 ppm e para os grupos III-C e III-D, 29,5 e 42,0 ppm. Há de se notar que a quantidade de fluoreto encontrada nos animais do sub-grupo III-D está muito próxima da encontrada no sub-grupo II-C.

No grupo II, nota-se ainda que, para concentrações mais altas de fluoreto na água, os teores desse íon, encontrados nas carcaças, não sobem proporcionalmente, sugerindo uma tendência para uma espécie de "platô" (plateau) de saturação, à medida que as concentrações de fluoreto na

água fornecida vão se aproximando dos níveis máximos. Essa não proporcionalidade parece confirmar os estudos de ISSÃO (1968), em que esse autor diz que "o feto é protegido, dentro de certos limites, contra o excesso de fluor administrado ao organismo materno", e também as pesquisas de BUTTNER & MUHLER (1958).

Para maior facilidade de visualização, foram estabelecidas tabelas com "Relação de Proporcionalidade", em que os dados referentes aos grupos tomados como base de comparação funcionam como unidade. Isso se faz por meio de simples regra de três, a qual, tendo um elemento igual a 1, reduz-se a uma simples operação de divisão, com resultados dados em forma de 1:x. Os resultados dessas operações estão agrupados na tabela 5.

Em termos de proporcionalidade, considerando-se a concentração de fluoreto em II-A como unidade, nota-se que a relação entre a concentração encontrada para II-A e aquela de III-A surge como 1:1,53, sugerindo que, neste caso, uma alimentação constante com fluoreto mostrou-se mais eficiente em termos de passagem do halogênio do corpo materno para o filho, do que a administração do fluoreto apenas durante a prenhez.

Da mesma maneira, entre os sub-grupos II-B e III-B, constituídos por animais cujas mães receberam 25 ppm de fluoreto, encontrou-se uma relação de proporcionalidade de 1:1,78, portanto um resultado maior do que o anterior.

Já essa relação entre II-C e III-C apresentou o resultado de 1:1,49, enquanto que para II-D e III-D a relação de proporcionalidade encontrada foi de 1:1,18, resultado esse menor que aqueles apresentados nos casos anteriores. Seria a mencionada tendência ao platô.

Analisando estes dados, parece lógico depreen-der-se que houve uma maior fixação de fluoreto nos filhotes cujas mães tiveram uma alimentação constante de fluoreto, em relação àqueles cujas mães o tomaram apenas durante a prenhez, mas a partir de certa concentração de fluoreto na água, essa vantagem parece tender a diminuir, embora se man-tenha a superioridade absoluta dentro dos limites atingidos por este trabalho, vindo ao encontro das assertivas ante-riormente mencionadas.

Ainda na tabela 5, a comparação entre os gru-pos I e II, isto é, entre os animais controle e aqueles cu-jas mães tomaram fluoreto durante toda a experiência, mos-tra-nos que a relação de proporcionalidade entre o grupo I e o sub-grupo II-A (10 ppm) é de 1:2,86, indicando que os animais II-A fixaram mais fluoreto que o grupo controle. Es-sa mesma relação entre o grupo I e os sub-grupos II-B, II-C e II-D foi, respectivamente, de 1:7,71; 1:12,62 e 1:14,22.

A análise desses resultados indica um aumento sintomático da fixação de fluoreto nas carcaças dos animais do grupo II em relação aos do grupo I, até o sub-grupo II-B, continuando a crescer essa relação, porém com uma taxa me-nor, a partir do nível de 50 ppm de fluoreto na água.

Focalizando agora a relação de proporcionali-dade entre a quantidade de fluoreto fixadas nas carcaças dos filhotes dos animais do grupo I (controle) e dos animais do grupo III (que receberam fluoreto somente durante a pre-nhez), observam-se os seguintes resultados: 1:1,85; 1:4,31; 1:8,42 e 1:12,00, respectivamente para I X III-A; I X III-B; I X III-C e I X III-D.

À semelhança do que se verificou na análise anteriormente exposta, existe um aumento intenso da fixação de fluoreto nas carcaças dos animais do grupo III, em rela-ção ao grupo I, até o sub-grupo III-B, continuando depois a

aumentar, porém em menor escala.

A comparação entre os teores de fluoreto encontrados nos animais dos diferentes sub-grupos do grupo II nos dá as seguintes relações de proporcionalidade: 1:2,7; 1:4,42; 1:4,98; 1:1,63; 1:1,84 e 1:1,12, respectivamente para os sub-grupos II-A X II-B; II-A X II-C; II-A X II-D; II-B X II-C; II-B X II-D e II-C X II-D, indicando uma diminuição das diferenças entre os índices de fixação de fluoreto com o aumentar da sua dosagem na água fornecida.

Constatação análogo pode ser feita na comparação da relação de proporcionalidade entre a quantidade de fluoreto fixada pelos filhotes dos animais do grupo III, cujas relações são; entre III-A e III-B, 1:2,32; entre III-B e III-C, 1:1,95 e entre III-C e III-D, 1:1,42.

Pensamos que a consistência dos resultados encontrados neste particular, no presente trabalho, poderia sugerir um desdobramento desta pesquisa, com o emprego de maior número de concentrações que fornecessem dados para o estabelecimento de uma possível equação ou curva de correlação, ou até mesmo o estabelecimento de um eventual máximo, a partir do qual não mais crescesse o teor de fluoreto fixado na carcaça, naturalmente antes do limite letal.

VII - CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado o presente experimento, julgamos válidas as seguintes conclusões:

- 1 - Em qualquer das concentrações de fluoreto utilizadas no experimento, houve transferência do halogênio da mãe para o feto, tanto no grupo II - ratas-mães que receberam água fluoretada durante toda a experiência, como no grupo III, das ratas que tomaram água fluoretada apenas durante a prenhez.
- 2 - Nos sub-grupos integrantes do grupo II, cujas mães ingeriram fluoreto durante toda a experiência, o teor de fluoreto encontrado nos filhotes foi maior do que nos sub-grupos correspondentes do grupo III, cujas mães receberam fluoreto somente no período da prenhez, e nestes, maior que o do grupo controle.
- 3 - Dentro do grupo III, de filhotes cujas mães receberam água fluoretada, em diferentes concentrações, apenas durante o período de prenhez, os teores de fluoreto encontrados cresceram com o aumento dos teores do halogênio na água, de uma forma praticamente proporcional.
- 4 - Dentro do grupo II, de filhotes cujas mães receberam água fluoretada em diferentes concentrações, durante toda a vida, os teores de fluoreto encontrados aumentaram também com o aumento dos teores do halogênio na água, mas

não de uma maneira proporcional, decrescendo a relação do aumento à medida que aumentaram as concentrações de fluoreto na água.

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARBEX, S.T. Efeito de diferentes concentrações de fluoreto na incorporação em ossos longos e chatos de ratas prenhas. Piracicab, 1980. 46 p. Tese (Livre Docência) - F.O.P.
- ARMSTRONG, W.D. & SINGER, I. Placental transfer of fluoride and calcium. Am. J. Obstet. Gynec., 107:432-3, June 1970.
- BAWDEN, J.W.; WOLKOFF, A.S.; FLOWERS, C.E. Placental transfer of F^{18} in sheep. J. dent. Res., 43(5):678-83, Sept./Oct. 1964.
- BIBBY, B.G. Prenatal exposure to fluorine. J. Am. med.Ass., 176(9):831, June 1961.
- BLAYNEY, J.R. & HILL, I.N. Evanston dental caries study. XXVI. Prenatal fluorides-value of waterborne fluorides during pregnancy. J. Am. dent. Ass., 69(3):291-4, Sept. 1964.
- BRINCH, O. & ROHOLM, K. Paradentium, 6,8. 1934. Apud MURRAY, M.M. Maternal transference of fluorine. J. Physiol., Lond., 87(4):388-93, Sept. 1936.
- BURT, B.A. Dietary fluoride, the effect of maternal ingestion of offspring. J. publ. Hlth Dent., 26(2) : 234-5, 1966.
- BUTTNER, G. & MUHLER, J.C. Fluoride placental transfer in the rat. J. dent. Res., 37(2):326-9, Apr. 1958.

CAMPOS, M.A.P. Contribuição para o estudo da fixação do flúor alimentar. Anais Fac. Farm. Odont. Univ. S Paulo, 11:93-148, 1953.

CARLOS, J.P. Prenatal fluorides - are they valuable? J. Am. dent. Ass., 69(6):808-9, Dec. 1964.

CHAVES, M.M. Manual de odontologia sanitária. São Paulo, Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1960. v.1, p. 45 e 173.

DALE, P.P. Prenatal fluorides: the value of fluoride during pregnancy. J. Am. dent. Ass., 68(4):530-4, Apr. 1964.

ERICSSON, Y. & HAMMARSTRÖM, L. Mouse placental transfer of F^{18} in comparison with Ca^{45} . Acta odont. scand., 22(5):523-38, Nov. 1964.

_____ & MALMNÄS, C.L. Placental transfer of fluorine investigated with F^{18} in man and rabbit. Acta obstet. gynec. scand., 41:144-58, 1962.

_____ & ULLBERG, S. Autoradiographic investigations of the distribution of F^{18} in mice and rats. Acta odont. scand., 16(4):363-74, Dec. 1958.

FELTMAN, R. Prenatal and postnatal ingestion of fluorides: A progress report. Dent. Dig., 62(8):353-7, Aug. 1956.

_____ & KOSEL, G. Prenatal and postnatal ingestion of fluorides: fourteen years of investigation - Final report. J. dent. Med., 16(4):190-9, Oct. 1961.

GARDNER, D.E.; SMITH, F.A.; HODGE, H.C.; OVERTON, D.E.; FELTMAN, R. The fluoride content of placental tissues as related to the fluoride content of drinking water. Science, 115:208-9, Feb. 1952.

GEDALIA, I.; BRZEZINSKI, A.; BERCOVICI, B. Urinary fluoride levels in women during pregnancy and after delivery. J. dent. Res., 38(3):548-51, May/June 1959.

_____; _____; _____; LAZAROV, Z. Placental transfer of fluoride in the human fetus. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 106:147-9, Jan. 1961.

_____; _____; PORTUGUESE, N.; BERCOVICI, B. The fluoride content of teeth and bones of human foetuses. Archs oral Biol., 9(3):331-40, May/June 1964a.

_____; _____; ZUKERMAN, H.; MAYERSDORF, A. Placental transfer of fluoride in the human fetus at low and high F - intake. J. dent. Res., 43(5):669-71, Sept./Oct. 1964b.

HOROWITZ, H.S. & HEIFETZ, S.B. Effects of prenatal exposure to fluoridation on dental caries. Publ. Hlth Rep. Wash., 82:297-304, Apr. 1967.

HUDSON, J.T.; STOOKEY, G.K.; MUHLER, J.C. The placental transfer of fluoride in the guinea pig. Archs oral Biol., 12(2):237-46, Feb. 1967.

ISSÃO, M. Influência do organismo materno na cessão do flúor ao feto, durante o seu desenvolvimento intra-uterino. São Paulo, 1972. 47 p. [Tese (Livre Docência) - Fac. Odontologia U.S.P.]

_____. Passagem transplacentária do flúor e sua quantificação nas estruturas mineralizadas de ratos recém-nascidos (Rattus norvegicus var. albinus, Rodentia, Mammalia). São Paulo, 1968. 47 p. [Tese (Doutoramento) - Fac. Odontologia U.S.P.]

_____ & ZUCAS, S.M. Influência do período e tempo de ingestão de fluor pela rata na cessão ao rato recém-nascido.

Revta Fac. Odont. Univ. S Paulo, 11(2):299-308, jul./dez. 1973.

- KAILIS, D.G. Fluoride and caries: observations on the effects of prenatal and postnatal fluoride on some perth pre-school children. Med. J. Aust., 2:1037-40, Dec. 1968.
- KATZ, S. & MUHLER, J.C. Prenatal and postnatal fluoride and dental caries experience in deciduous teeth. J. Am. dent. Ass., 76(2):305-11, Feb. 1968.
- KNOUFF, R.A.; EDWARDS, L.F.; PRESTON, D.W.; KITCHIN, P.C. Permeability of placenta to fluoride. J. dent. Res., 15(5):291-4, Sept. 1935.
- KRAUS, B.S. Calcification of the human deciduous teeth. J. Am. dent. Ass., 59(6):1128-36, Dec. 1959.
- LEHMAN, D. & MUHLER, J.C. Storage of fluorine in the developing rat embryo. J. dent. Res., 33(5):669-70, Oct. 1954. /Abstract/
- MCCANN, H.G. Determination of fluoride in mineralized tissues using the fluoride ion electrode. Archs oral Biol., 13(4):475-7, Apr. 1968.
- MAPLESDEN, D.C.; MOTZOK, I.; OLIVER, W.T.; BRANION, H.D. Placental transfer of fluorine to the fetus in rats and rabbits. J. Nutr., 71(1):70-6, May 1960.
- MURRAY, M.M. Maternal transference of fluorine. J. Physiol., Lond., 87(4):388-93, Sept. 1936.
- OSBORNE, J. The effect of the placental transfer of fluoride on dental caries in the rat. J. dent. Res., 40(4) : 725, July/Aug. 1961. /Abstract/

- OSER, B.L. Howk's physiological chemistry. 14. ed. Bombay-New Delhi, Mc Graw-Hill, 1965. p. 454.
- PRICHARD, J.P. The pre-natal and post natal effects of fluoride supplements on West Australian school-children, aged 6, 7 and 8, Perth, 1967. Aust. dent. J., 14(5) : 335-8, Oct. 1969.
- SCHOUR, I. & MASSLER, B.S. Studies in tooth development : the growth pattern of human teeth. Part II. J. Am. dent. Ass., 27:1918-31, Dec. 1940.
- SMITH, F.A. Pharmacology of fluorides. Berlin, Springer, 1966. pt. 1, p. 93-102.
- STOOKEY, G.K.; OSBORNE, J.; MUHLER, J.C. Effects of pre and post natal fluorides on caries (young animals receive more-caries-preventing fluoride during suckling than during gestation). Dent. Prog., 2(2):137-40, Jan. 1962.
- TANK, G. & STORVICK, C.A. Caries experience of children one to six years old in two Oregon communities (Corvallis and Albany). I. Effect of fluoride on caries experience and eruption of teeth. J. Am. dent. Ass., 69(6) : 749-57, Dec. 1964.
- TASTALDI, H. Metabolismo mineral. In: VILLELA, G.G.; BACILA, M.; TASTALDI, H. Biquímica. 2. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1966. cap. 21, p. 497-514.
- VIEGAS, A.R. O flúor e seu papel biológico. V. Importância do flúor na saúde pública. Anais Farm. Quím. S Paulo, 12(3/4):59-62, mar./abr. 1961.
- YUDKIN, E.P.; CZERNIEJEWSKI, J.; BLAYNEU, J.R. Evanston dental caries study. XIII. Preliminary report on comparati

ve fluorine retention in human tissue. J. dent. Res., 33
(5):691, Oct. 1954. /Abstract/

ZIPKIN, I. & BABEAUX, W.L. Maternal transfer of fluoride.
J. oral Ther. Pharmac., 1(6):652-65, May 1965.