

# CONTROVÉRSIAS SOBRE A INGESTÃO DE FLÚOR SISTÊMICO DURANTE A GESTAÇÃO

## Controversies about use of Fluorine during pregnancy

Mônica **BELTRAME\***

Paulo César **GIRALDO\*\***

Réferson Melo Dos **SANTOS\*\*\***

### RESUMO

O flúor tem sido utilizado como o principal meio de controle da cárie dental. No entanto, a utilização deste elemento durante o período gestacional, principalmente na forma de suplementos vitamínicos fluoretados tem sido questionada quanto ao benefício que o mesmo possa causar à dentição do futuro bebê. Enquanto alguns estudos têm mostrado a possibilidade efetiva da passagem de flúor através da placenta em humanos e em animais, atribuindo resultados positivos quanto à redução da cárie dental, outros não conseguiram provar os mesmos efeitos preventivos. As formulações de muitos suplementos vitamínicos, além do flúor, contém o cálcio, que apresenta grande afinidade química pelo flúor, formando compostos de baixa solubilidade, reduzindo o aproveitamento de ambos. Considerando que o principal efeito do flúor dá-se na fase pós-eruptiva dos dentes, que há incertezas de sua eficácia anticárie para a criança quando usado apenas no pré-natal, pois muitas cidades já têm a quantidade ideal de flúor na água da rede de abastecimento público e que a oferta deste íon não deveria vir em conjunto com outros elementos que possam diminuir o seu aproveitamento. Os autores fazem uma revisão das publicações sobre o uso do flúor na gestação, as normas de fluoretação, suas possíveis contra-indicações e discutem o seu uso.

### UNITERMOS

Flúor, Gravidez, Complexo Vitamínico, Pré-natal.

### INTRODUÇÃO

Indubitavelmente, o uso tópico ou sistêmico do flúor tem representado um grande avanço no combate à cárie dentária da criança e do adulto. Entretanto, a administração do flúor na forma de suplemento vitamínico durante o pré-natal pode ser questionável sob vários aspectos. Se por um lado, a adição deste íon durante a gestação poderia, em bases hipotéticas, vir favorecer a mulher e ao feto quanto à diminuição nos índices de cárie dentária, por outro lado, fica a dúvida se efeitos nocivos como fluorose dental no feto ou até distúrbios renais na gestante poderiam ser causados por excesso de oferta deste elemento durante a gravidez. Alguns estudos têm apresentado a possibilidade efetiva da passagem do flúor através da placenta em humanos e em animais, mostrando resultados positivos quanto à redução da cárie dental<sup>3,26,30</sup>, enquanto outros não conseguiram provar os mesmos efeitos preventivos<sup>5,8,22</sup>. Associa-se ainda o fato que em muitos municípios do Brasil já existe a fluoretação regular na água de abastecimento público.

Sabe-se que o uso de medicamentos contendo flúor na sua formulação é bastante freqüente durante o acompanhamento pré-natal, seja por solicitação da gestante, seja pelo desconhecimento do próprio pré-natalista. As formulações dos suplementos vitamínicos contém cálcio, que apresenta grande afinidade química

pelo flúor, formando desta forma compostos de baixa solubilidade e reduzindo o aproveitamento de ambos. Considerando que o principal efeito do flúor dá-se na fase pós-eruptiva dos dentes, discute-se a validade do seu uso na forma de suplementos vitamínicos associados ao cálcio.

### FISIOPATOGENIA DO FLÚOR NA GESTAÇÃO

O íon flúor é o mais eletronegativo dos elementos e, devido a essa alta reatividade, forma sais de fluoreto com quase todos os metais<sup>18</sup>, sendo mais comuns os fluoretos de cálcio ( $\text{CaF}_2$ ) e as fluorapatitas ( $\text{Ca}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ). Os compostos mais solúveis são absorvidos rapidamente, ao passo que aqueles menos solúveis provocam dificuldade no seu aproveitamento. Exemplo disso é o fluoreto de sódio, absorvido em 97% de sua totalidade, enquanto que o fluoreto de cálcio é apenas em 60%<sup>29</sup>. Após sua ingestão, entre 30 e 60 minutos, o flúor atinge a concentração no sangue, sendo 75% encontrado no plasma e 25% nas células sanguíneas<sup>5,20</sup>. O flúor ingerido deposita-se principalmente nos tecidos duros, cerca de 96%, e a quantidade retida depende de fatores como: idade, quantidade de íon oferecida, tempo de exposição e atividade metabólica dos tecidos envolvidos<sup>18</sup>. Particularmente, as crianças e os jovens por estarem nas fases de crescimento e desenvolvimento,

\* Professora Adjunta de Diagnóstico Oral II da UEFS

\*\* Professor Doutor do Depto de Ginecologia da UNICAMP

\*\*\* Professor Assistente de CTBMF da UEFS

acumulam este elemento em maior proporção. Em gestantes a retenção também é grande, principalmente entre o quinto e oitavo mês de gestação<sup>14,15,16</sup>. O flúor é absorvido primeiramente no estômago materno e, em menor grau no intestino, atravessando a mucosa gástrica na forma de fluoreto de hidrogênio (HF) indo depositar-se na circulação de forma ionizada. Sua excreção pelos rins começa poucos minutos após a ingestão e a difusão através da placenta também se faz rapidamente. Trabalhos sobre o tema relatam concentração no sangue fetal que variam de níveis iguais a menos de 75% dos níveis do sangue materno<sup>1,24,27</sup>.

O flúor incorpora-se aos dentes a partir do quarto mês de gestação e, depois do nascimento nas fases de maturação pré e pós-eruptiva<sup>18</sup>. Porções significativas das corôas clínicas de todos os dentes decíduos e dos primeiros molares permanentes calcificam-se no útero materno. Todos os incisivos permanentes também tem o início de sua calcificação antes do nascimento. Apesar disso, a maior e mais significativa parte da mineralização destes mesmos dentes ocorre no período pós-natal, onde a presença do flúor é imprescindível para a inibição da cárie dentária, uma vez que confere ao esmalte do dente maior resistência ao ataque dos ácidos produzidos pelo metabolismo bacteriano na cavidade bucal. Apenas 4% do total de flúor ingerido concentra-se nos tecidos moles, onde apresenta uma vida média curta, mantendo equilíbrio com o plasma, ao contrário do que ocorre com os tecidos duros. Apesar deste baixo percentual, o flúor poderá também acumular-se em determinadas áreas como: placenta, aorta, tendões ou cartilagens, tendo vários estudos mostrado a possibilidade efetiva da passagem do flúor através da placenta<sup>2,4,6</sup> sendo incorporado aos ossos e dentes do feto em desenvolvimento<sup>14</sup>. Pelo exposto acima percebe-se que os benefícios que a administração de flúor pode causar na dentição do futuro bebê quando administrado durante o pré-natal na forma de compostos associados a outros íons é questionável. Alguns estudos mostraram resultados positivos na redução da cárie dental<sup>3,26,30</sup>, enquanto outros não conseguiram provar

os mesmos efeitos preventivos<sup>5,22,8</sup>.

## REVISÃO DE LITERATURA

Em trabalhos prospectivos independentes, FELTMAN & KOSEL<sup>10</sup> (1960), KAILIS et al<sup>21</sup> (1968), e PRICHARD<sup>25</sup> (1969), realizaram estudos para comprovar o efeito dos suplementos fluoretados na prevenção da cárie dental observando três grupos de crianças: o primeiro recebeu os suplementos apenas no pré-natal, o segundo tanto no pré quanto no pós-natal e o terceiro somente no pós-natal. Todos os pesquisadores concluíram que o segundo grupo foi o mais beneficiado quanto à redução da cárie dentária.

Já em 1971, SCHUTZMANN<sup>26</sup>, demonstrou taxas de redução de cárie semelhantes 13% e 14% em grupos diferentes de crianças onde a administração dos fluoretos foi só no pré-natal ou somente no pós-natal.

Em 1981, DRISCOLL<sup>9</sup>, publicou um artigo de revisão sobre a administração do flúor no pré-natal e a redução da cárie dental. Concluiu que todos os trabalhos publicados até então sobre o tema<sup>10,19,21,25,26</sup>, eram questionáveis quanto à metodologia empregada, mostrando resultados sem considerar informações importantes como: hábitos alimentares e de higiene bucal, presença ou não de flúor na água de abastecimento e nível sócio-econômico e cultural dos pais das crianças pesquisadas.

CURY & FERNANDES<sup>8</sup>, em 1993, realizaram um trabalho para avaliar o metabolismo do flúor prescrito para gestantes. O delineamento experimental foi do tipo cruzado, utilizando-se oito voluntárias e dois tratamentos com produtos comerciais, um dos quais continha basicamente o flúor e o outro na forma de complexos com vitaminas e sais minerais. Em cada etapa do experimento, metade das voluntárias ingeria um tipo de medicamento, trocando-se o remédio na segunda fase do estudo. Os resultados mostraram que houve uma redução significativa do aproveitamento do flúor administrado na forma de complexos.

FERREIRA<sup>11</sup> em 1996 citou que dependendo da dosagem, o flúor pode ser considerado tóxico, principalmente quando ocorre uma grande ingestão de

uma só vez (toxicidade aguda) ou em pequenas quantidades por períodos prolongados (toxicidade crônica). Nos dois casos pode ocorrer a fluorose dental. Para evitar que isso ocorra, faz-se necessário uma fiscalização rigorosa tanto nas doses de flúor da água tratada como no controle de diversos medicamentos que contém fluoreto de sódio.

CARVALHO et al.<sup>6</sup> (1996) realizaram um estudo para demonstrar a presença de flúor no líquido amniótico em 13 pacientes clinicamente normais e que não tiveram incremento artificial de flúor. A idade média das pacientes foi de 26,5 anos (variação de 15 a 45 anos). Concluíram que o líquido amniótico apresenta íon flúor na sua composição. No entanto, sua concentração é muito baixa (3,5ng/ml a 23,4ng/ml), sendo necessária a utilização de método muito sensível para sua detecção e dosagem. Verificaram também haver uma relação positiva entre a concentração do íon fluoreto no líquido amniótico com a idade da gestante, mas nenhuma correlação entre a concentração deste e a idade cronológica da gestação.

## POSSÍVEIS EFEITOS NOCIVOS DO FLÚOR

O flúor ocupa o 13º lugar em abundância entre os elementos terrestres, sendo encontrado no solo, na água, no ar, nos alimentos, nas estruturas ósseas e conseqüentemente em diversos fluidos biológicos (plasma, urina, suor, saliva). Estima-se que em média consumimos diariamente 0,3mg de flúor, naturalmente incorporado nos líquidos e alimentos ingeridos. No entanto, este índice é insuficiente para suprir a necessidade deste íon na prevenção da cárie dental, fazendo com que tenhamos que aumentar adequadamente seu consumo diário. Desta maneira tem sido crescente a adição de fluoretos na água de abastecimento das cidades e nos dentifrícios encontrados no mercado. Por muito tempo acreditou-se que quanto mais flúor se ingerisse, maiores seriam os benefícios recebidos, uma vez que seu efeito cariostático é inquestionável e cientificamente comprovado. Entretanto sabe-se hoje que a prescrição de qualquer suplementação deste elemento é

desnecessária, podendo inclusive, vir a ser prejudicial se a água e os dentífricos forem adequadamente fluoretados.

## FLUROSE DENTAL

A fluorose dental é o primeiro sintoma da ingestão de flúor acima do limite adequado por longos períodos, sendo um distúrbio específico da formação dos dentes, provocado pela ingestão excessiva de fluoretos durante a sua formação. Clinicamente a fluorose caracteriza-se por manchas de tons variáveis indo do branco ao marron, sobre a superfície dos dentes.

## FLÚOR E CÂNCER

Trabalho publicado em 1977 por YAMOUYANNIS & BURK<sup>32</sup> relatou que a fluoretação da água de abastecimento público havia aumentado a taxa de mortalidade por câncer. Contudo estes resultados foram considerados equivocados, um vez que não se utilizaram taxas de mortalidade padronizadas a fim de verificar diferenças entre as cidades fluoretadas e não fluoretadas, além de não ter considerado fatores que pudessem influenciar nesses índices, como sexo, idade e raça<sup>28</sup>.

## EFEITO DO FLÚOR SOBRE O SISTEMA RENAL

Alguns pacientes cirúrgicos que receberam anestésico do tipo MetoxiFluorano tiveram os níveis séricos acima dos 30mol/l, padrão de normalidade recomendado por WHILFORD<sup>31</sup> em 1990. Estas doses podem causar insuficiência renal transitória que habitualmente regride tão logo o nível sérico de F caia abaixo destes valores.

LANTZ et al<sup>23</sup> em 1987, relataram casos de pessoas com insuficiência renal crônica que ingeriram água mineral (2 a 4 litros por dia) contendo 8,5 ppm de flúor durante vinte anos. No entanto, em diversos outros estudos epidemiológicos, os mesmos investigadores, não correlataram a associação entre doenças crônicas renais e a superfluoretação das águas de abastecimento público.

Crianças vivendo em áreas contendo

1,2 ppm de F, quando comparadas às crianças sem flúor na água, não apresentaram diferenças na excreção pela urina de albumina, hemácias e glicose, demonstrando que a ingestão de água com 1 ppm de flúor não produz danos renais<sup>28</sup>.

## INTERFERÊNCIA NO TRATO REPRODUTOR FEMININO

Tanto em ratos quanto em humanos, apenas quando houve exposição à doses contínuas e exageradas de flúor, apareceram relatos de problemas durante a gestação. Em humanos, reduções no nível de testosterona circulante foram detectadas em dois estudos russos com trabalhadoras de minas de criolita com exposição contínua, por períodos de 10 a 25 anos e que apresentavam sinais de fluorose esquelética. Mulheres que trabalhavam por longos períodos em indústrias de superfosfatos apresentaram um aumento nas irregularidades menstruais e irritação genital quando comparadas com mulheres não expostas. No entanto, exposições ocupacionais e a existência de muitos outros compostos nas minas de criolita e indústrias de superfosfato tornaram difícil precisar

qual dos dois elementos seria o causador de tais problemas<sup>28</sup>.

O aumento dos defeitos ao nascimento registrados na área metropolitana de Atlanta foi avaliado buscando-se evidências de um possível efeito adverso da fluoretação. Foram estudados mais de 120.000 registros de nascimentos vivos de hospitais de 1967 a 1973 e mais de 1.250.000 nascimentos em 29 estados pelo serviço nacional, onde verificou-se que as malformações não diferiam entre área fluoretadas e não fluoretadas<sup>28</sup>.

## 4. NORMAS DE FLUORETAÇÃO

A partir de 1958, Apud 1984 a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem recomendado a adição do íon flúor à água de abastecimento público na proporção de 0,7 ppm, o que viria beneficiar toda a população. Em regiões onde o clima é mais frio essa dose pode ser maior, visto que há uma menor ingestão de água, comparada às cidades de temperaturas mais elevadas. A tabela abaixo mostra a quantidade das concentrações de flúor necessárias na água:

Tabela 1

FAIXA 1	Flúor abaixo de 0,5mg/l	Corresponde a teores insignificantes
FAIXA 2	Flúor entre 0,5 e 0,6mg/l	Corresponde a teores aceitáveis
FAIXA 3	Flúor entre 0,6 e 0,8mg/l	Corresponde a faixa ótima
FAIXA 4	Flúor entre 0,8 e 1,0mg/l	Corresponde a teores aceitáveis
FAIXA 5	Flúor acima de 1,0mg/l	Corresponde a teores excessivos

Quando não há fluoretação da água recomenda-se a suplementação com pastilhas de fluoreto de sódio (2,21 mg NaF) na seguinte proporção<sup>17</sup>:

- Crianças de zero a dois anos: uma pastilha diluída em 1 litro de água para uso na alimentação.
- Crianças de dois a três anos: ingerir uma pastilha em dias alternados.
- Crianças com mais de três anos: uma pastilha ingerida por dia.

Em 1966, a FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)<sup>12</sup> proibiu o anúncio de produtos fluoretados que sugerissem uma redução significativa de cáries em crianças cujas mães viessem a usar os mesmos no pré-natal, admitindo que não existia documentação suficiente quanto à sua eficácia clínica. Contudo não proibiu que esses medicamentos continuassem a ser comercializados e prescritos às gestantes na forma de complexos associados à vitaminas e sais minerais.

## 5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Durante muito tempo acreditou-se que a forma mais eficiente de usar o flúor seria ingerindo-o durante a formação dos dentes, de tal modo que ao incorporar-se ao esmalte dental durante seu período de mineralização ofereceria como consequência mais resistência à cárie.

Teoricamente, a dentição decídua poderia beneficiar-se da exposição aos fluoretos no período pré-natal, uma vez que todos estes dentes tem o início de sua mineralização no útero materno. Já os dentes permanentes mineralizam-se quase inteiramente no período pós-natal, tendo assim pouca ou nenhuma oportunidade de beneficiar-se com tal procedimento. No entanto, os resultados das experiências clínicas ainda são questionáveis quanto ao valor preventivo do flúor administrado neste período para reduzir os índices de cárie dental<sup>9</sup>.

Embora tenha sido argumentado que os ossos do feto em desenvolvimento pudessem servir de depósitos aos fluoretos e estes poderiam ser mobilizados no período pós-natal para beneficiar dentes decíduos e permanentes, a existência real de tal fenômeno ainda tem que ser

comprovada<sup>13</sup>.

Coerente com o conhecimento da época, assim como procurava-se viabilizar condições de aumentar o flúor incorporado aos dentes durante sua mineralização, os suplementos com flúor eram indicados somente até os 13 anos de idade, quando se fazia completa a dentição permanente. A prescrição destes suplementos, normalmente era feita na forma de polivitamínicos, desconsiderando a forte ligação química que ocorre entre o flúor e o cálcio, também presente nestas formulações, e que conseqüentemente reduz o aproveitamento de ambos. Outros métodos de fluoretação, como a ingestão de água fluoretada e o uso de dentifrícios fluoretados eram considerados secundários. Atualmente atribui-se ao flúor da água de abastecimento público das cidades somado aos cremes dentais fluorados, as principais formas de declínio da cárie, observado em praticamente todos os países do mundo desenvolvido, agindo com a mesma eficácia em adultos e crianças.

Conceitos mais recentes consideram que o flúor incorporado aos dentes no período de desenvolvimento não confere resistência à cárie dentária, precisando manter-se constante e dinâmico na cavidade bucal para exercer seu efeito cariostático, independentemente do método a ser utilizado<sup>7</sup>.

Com relação ao flúor sistêmico, sua ação se dá quando liberado via saliva e pelo próprio dente submetido ao fenômeno de desmineralização, promovendo a remineralização e mantendo a integridade da estrutura dental. Quanto aos métodos tópicos de utilização dos fluoretos, sua ação implica no fato de que sua presença constante, quando o dente está sujeito à desmineralização, permite que ocorra uma inibição da perda dos carbonatos, sais mais solúveis do esmalte dental, ao mesmo tempo em que causa uma reestruturação do mesmo, tornando-o mais resistente<sup>7</sup>.

Os suplementos com flúor administrados no passado durante o período gestacional talvez tivessem alguma validade para o feto, uma vez que não era hábito, até então, fazer-se a

fluoretação regular da água pública nem de usar dentifrícios com este elemento. Hoje, no entanto, a prescrição dos mesmos no período pré-natal faz-se desnecessária.

Acreditamos que o flúor desempenha um importante papel na prevenção da cárie dental da criança e do adulto, devendo ser usado rotineiramente após o nascimento, sistêmica ou topicamente. Por outro lado, nos casos onde há a necessidade do uso do flúor no pré-natal, a melhor forma talvez seja através da administração oral em forma de pastilhas de NaF.

## SUMMARY

Fluorine has been used as a main way of dental cavity control. However, the utilization of this element during pregnancy, mainly in a form of fluoride vitamin supplements has been questioned about the improvement it can cause for future baby's dentition. While some studies have revealed the high possibility of fluorine passing through placenta in human beings and animal, showing positive results about dental cavity reduction, the others did not prove the same preventive effects. Formulations of several vitamin supplements, over fluorine, contain calcium that present high chemistry affinity by fluorine, creating mixtures of low solubility, reducing its absorption in both groups.

Considering that main effect of fluorine occurs in tooth's post-eruptive phase, that there are doubts about anticavity efficacy for children when used only in prenatal period. Then, several cities already the ideal quantity of fluorine in water treatment and that the supplying of this ion would not be combined with other elements that can reduce its action, the authors updated the publications about the fluoride usage during pregnancy, fluoride rules, their possible contraindications and consider its usage.

## UNITERMS

Fluorine, Pregnancy, Vitamin Supplements, Prenatal.

NOTA

Flúor: termo genérico para definir as formas iônicas (íon flúor ou fluoreto) ionizáveis e não-ionizáveis do elemento flúor.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMSTRONG, W.D. et al. Placental transfer of fluoride and calcium. **Am. J. Obstet. Gynecol** 1970, 107:432-434.
2. BELL, M.G. et al. Distribution and excretion of fluoride in beef cattle. **J Nutr.** 1961, 73:379-385.
3. BERCOVICI B. Fluorine in human milk. Its relation to urinary fluorine levels. **Obst. and Gynec.** 1960, 16:319-321.
4. BRZEZINSKIA. Fluorine in human fetus. **Obst. and Gynec.** 1960; 15:323-331.
5. CARLOS, C. H. et al. Caries in deciduous teeth in relation to maternal ingestion of fluoride. **Public Health Rep.** 1964, 77:658-660.
6. CARVALHO, R.L. et al. Demonstração da presença do flúor no líquido amniótico. **RBGO** 1996, 18:115-119.
7. CURY, J. A. **Flúor dos 8 aos 80?** In: Atualização na Clínica Odontológica – O dia-a-dia do Clínico Geral. Livraria Editora Artes Médicas, 1992, 375-382.
8. CURY, J. A. & FERNANDES, L.M.A. Avaliação metabólica do flúor no pré-natal. **Revista Bras. Med.** 1993, 50:1546-1554.
9. DRISCOLL, W. S. A review of clinical research on the use of prenatal fluoride administration for prevention of dental caries. **J. Dent. Child.** 1981, March-April, 109-117.
10. FELTMAN, R. & KOSEL, G. Prenatal and postnatal investigation of fluorides Fourteen years of investigation – Final report. **J. Dent. Med.** 1961, 16:190-198.
11. FERREIRA, R.A. Driblando a cárie. **Revista Assoc. Paul. Cir. Dent.** 1996, 50:8-15.
12. FOOD and DRUG ADMINISTRATION: Statements of general interpretation, oral prenatal drugs containing fluorides for human use. **Federal Register** 1966, October 20.
13. GALADAN, D. J. & VERMILION, J.R. Determining optimum fluoride concentrations. **Public Health Rep.** 1957, 72:491-493.
14. GEDÁLIA, I. et al. Placental transfer fluoride in the human fetus at low and high F-intake. **J Dent Res** 1964, 43:69-72.
15. \_\_\_\_\_ Immunity conveyed by sodium fluoride supplement during pregnancy: part II. **J. Dent. Child.** 1981, 48:118-122.
16. \_\_\_\_\_ The rationale for the administration of a NaF tablet supplement during pregnancy and postnatally in a private practice setting. **J. Dent. Child.** 1981, 48:118-122.
17. GLYCKMAN, I. & CARRANZA, F. Jr. **Glyckman's Clinical Periodontology** Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1979.
18. GUEDES-PINTO, A. C. **Odontopediatria.** 5ª Edição, Livraria Editora Santos, 1995:453-489.
19. HOSKOVA, M. Fluoride tablets in the prevention of tooth decay. **Cesk Pediatric** 1968, 23:438-441.
20. ISSÁO, M. **Influência do organismo materno na cessão de flúor ao feto durante o seu desenvolvimento intra-uterino.** São Paulo, 1972. Tese – Faculdade de Odontologia de São Paulo – USP.
21. KALIS, D.G. et al Fluoride and caries: observations of the effects of prenatal and postnatal fluoride on some Perth pre school children. **Med J Austrl** 1968, 2:1037-1040.
22. KATZ, S. & MUHLER, J. C. Prenatal and postnatal fluoride and dental caries Experience in deciduous teeth. **J Am Dent Assoc** 1968, 76:305-311.
23. LANTZ, M. et al. Fluoride induced chronic renal failure. In: DHHS. Review of Fluoride comitee to coordinalte environmental health and related programs. **USA: Public Health Services**, 1991.
24. MADUSKA, A.L. et al. Placental transfer of intravenous fluoride in the pregnant Ewe **Am J Obstet Gynecol.** 1980, 136:84-86.
25. PRICHARD, J. I. The prenatal and postnatal effects of fluoride supplement on West Australian school children aged 6,7 and 8. Perth, 1967. **Australian Dent J** 1969, 14:335-338.
26. SCHUTZMANNISKY, G. Fluorine tablet application in pregnant femalis. **Dtsch.Stomatol** 1971, 21:122-129.
27. SHEN, Y.W. & Taves, D. Fluoride concentrations in the human placenta and Maternal and cord blood. **Am J Obstet Gynecol** 1974, 119:205-207.
28. SILVA, M. F. A. **Flúor sistêmico: aspectos básicos, toxilógicos e clínicos.** In: ABOPREV – Promoção de Saúde Bucal. Editora Artes Médicas, 1997:143-165.
29. SPAK, C.J. et al. Bioavailability of fluoride added to baby formula and milk. **Caries Res** 1982, 16:249-256.
30. TANK, G. & STORVICK, C.A. Caries experience of children one to six years old in Two Oregon communities (Corvallis and Albany). Effects of fluoride on caries Experience and eruption of teeth. **J A. Dent Assoc.** 1964; 69:749-757.
31. WHILFORD, G.M. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. **J Dent. Res.** 1990; 69:539-557.
32. YAMOUYANNIS, J. & BURK, D. Fluoridation and cancer: age dependence of Cancer mortality related to artificial fluoridation. **Fluoride** 1977, 10:102-123.