



Mecanismos preventivos do flúor e cárie dentária

Paulo Rompante

Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte

Resumo

A relação entre cárie dentária e os efeitos benéficos dos fluoretos são reconhecidos pela comunidade científica desde o início do século XX.

As primeiras interpretações acerca dos efeitos preventivos dos fluoretos da cárie dentária fizeram-se com base em dados obtidos em comunidades nas quais foi implementada fluoretação artificial das águas de abastecimento público.

Uma primeira interpretação da comunidade científica, baseada na informação disponível acerca de fluoretos e cárie dentária, fez crer que o efeito dos fluoretos em medicina dentária estava directa, e estritamente, relacionado com um mecanismo de acção preventivo da cárie dentária pré-eruptivo através do efeito sistémico do flúor incorporado na fase de maturação dentária.

Actualmente a comunidade científica, baseada na evidência científica, reconhece que os mecanismos de acção preventivos dos fluoretos relativamente à cárie dentária se processam através da inibição da desmineralização dos tecidos dentários, do aumento da remineralização dos tecidos dentários e da inibição da actividade bacteriana da placa bacteriana e que esses mecanismos de acção são pós-eruptivos através do efeito tópico, quer para as crianças, quer para os adultos.

Palavras chave: flúor, mecanismos de acção, prevenção, cárie dentária

Acta Pediatr Port 2009;40(5):223-8

Fluoride preventive mechanisms and dental caries

Abstract

The relationship between dental caries and the beneficial effects of fluorides are recognized by the scientific community since the beginning of the twentieth century.

The first interpretations of the preventive effects of fluorides in dental caries were made based on data from the commu-

nities in which it was implemented artificial fluoridation of public water supply.

A first interpretation of the scientific community, based on available information about fluoride and dental caries, did believe that the effect of fluorides in dentistry was directly and strictly linked to a mechanism of action of preventive dental pre-eruptive effect through of systemic fluoride incorporated during tooth maturation.

Currently the scientific community, based on scientific evidence, acknowledges that the mechanisms of action of fluorides for prevention of dental caries is effected by inhibiting demineralization of tooth tissues, increasing the remineralization of dental tissue and the inhibition of bacterial plaque activity and that these mechanisms of action are post-eruptive topical effect by or for children or for adults.

Key words: fluoride, mechanisms of action, prevention, dental caries

Acta Pediatr Port 2009;40(5):223-8

Introdução

Durante longos anos, a interpretação da informação científica disponível parecia suportar que o maior efeito dos fluoretos na prevenção da cárie dentária era devido à sua incorporação na porção mineral do dente durante o seu desenvolvimento, na fase de maturação das coroas dentárias, período pré-eruptivo. Este suposto mecanismo de acção preventivo, foi usado através de um grande esforço dos cuidados públicos de saúde e dos regimes individuais de prevenção de cárie dentária, através da fluoretação das águas de distribuição pública e, nas situações em que tal não era possível, através do uso de suplementos de flúor prescritos a crianças em regimes colectivos ou individuais, para aumentar a resistência dos dentes durante o desenvolvimento.

A maior parte da informação e evidências que foram recolhidas para suportar os benefícios pré-eruptivos de fluoretos, foram apoiados por dados epidemiológicos acerca da incidência de cárie nas comunidades fluoretadas, ou através de

Correspondência:

Paulo Rompante
Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte
Departamento Medicina Dentária
Saúde Oral Comunitária
Rua Central de Gandra, 1317 – 4585-116 Gandra PRD
paulo.rompante@iscsn.cespu.pt

ensaios clínicos com suplementos de fluoretos. Praticamente todos os estudos humanos envolvendo a água fluoretada, ou os suplementos de fluoretos, não foram capazes de isolar a influência sistémica dos fluoretos sobre os dentes, da influência tópica desses mesmos fluoretos durante a sua ingestão.

Este artigo de revisão narrativa propõe-se, com base na evidência científica, identificar e clarificar os mecanismos de acção preventivos dos fluoretos pela comunidade científica da doença cárie e das suas sequelas, as lesões de cárie dentária.

Os mecanismos de acção dos fluoretos e a cárie dentária

As primeiras publicações a advogarem efeitos preventivos da cárie dentária são as que se referem à efectividade da fluoretação das águas de abastecimento público. Murray realizou um estudo comparativo, publicado no final dos anos setenta, apresentando resultados sobre a acção carioprofiláctica da fluoretação da água de bebida de abastecimento público em 21 países, realizados de acordo com critérios fixados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Federação Dentária Internacional (FDI), para levantamentos epidemiológicos internacionais. Os resultados de 97 estudos mostravam que a fluoretação artificial, nos valores óptimos, era altamente eficaz. Em 57 desses estudos, a redução mais frequente na prevalência da cárie dos dentes decíduos oscilava entre 40 e 50% e nos 72 estudos que mediram a acção protectora nos dentes permanentes a redução mais frequente na prevalência da cárie oscilava entre 50 e 60 %¹.

As recomendações da OMS^{2,3} e de entidades como a FDI^{4,5} e Associação Dentária Americana (ADA)⁶, com base em estudos de observação e laboratório, estabeleceram então que o melhor método de administração de suplementos de flúor, era através da água de bebida e que o conteúdo óptimo de flúor, deveria estar ao redor de uma parte por milhão (ppm), para exercer um efeito preventivo sobre a cárie dentária.

As indicações posteriores relativamente à eficácia da fluoretação da água de abastecimento público, com base em novos estudos, ou em períodos mais amplos de profilaxia eram concordantes com os resultados apresentados⁶⁻⁸.

Foram estabelecidas relações concordantes entre a redução das cáries nas dentições temporária e permanente, com o menor ritmo de progressão das lesões causadas por esta afecção, com a diminuição da frequência com que era afectada a polpa dentária e com o número crescente de indivíduos cuja dentição estava isenta de cárie. À data, e de acordo com a comunidade científica, esses efeitos observaram-se em todas as populações que beneficiaram de água fluoretada artificialmente, independentemente das diferenças sociais^{9,10}.

O fornecimento de água potável com a adição de quantidades adequadas de fluoretos, não só atrasava o aparecimento da cárie nas crianças, como também as protegia consideravelmente durante toda a vida^{2,11,12}. A máxima protecção dos dentes, decíduos ou permanentes, obtinha-se através do consumo de água de bebida fluoretada desde o nascimento¹³.

Os resultados e conclusões dos estudos apontavam no sentido de que o consumo durante toda a vida de água fluoretada tam-

bém reduzia consideravelmente a prevalência de cárie da superfície radicular nos indivíduos de idade mais avançada e que era da maior importância assegurar de modo permanente o aporte óptimo de fluoretos através da água de bebida, uma vez que de acordo com os estudos a longo prazo, o efeito anticárie podia diminuir ou desaparecer por completo se a fluoretação da água fosse interrompida^{14,15}.

A ADA e a FDI, bem como outras associações internacionais, estavam de acordo em arbitrar medidas para conseguir níveis óptimos de flúor na ingestão diária⁵.

A efectividade da fluoretação foi avaliada por Newbrun¹⁶ e Murray¹, que fizeram um levantamento detalhado de 113 publicações, correspondentes a outros tantos estudos, realizados em 23 países. Os estudos realizados apresentavam reduções de cárie de 50 a 60% e os realizados a partir dos anos oitenta reduções de 20 a 35%¹⁶.

Como afirmou Cuenca e col. "os primeiros e clássicos estudos da fluoretação realizados ao longo dos anos quarenta e cinquenta, não eram na realidade estudos longitudinais, eram uma sequência de estudos transversais."¹⁷

A interpretação dos resultados assumiu-se como uma das reconhecidas dificuldades em consequência das diferentes metodologias utilizadas, do desenho dos estudos, dos novos conhecimentos em bioestatística e do aparecimento de um índice patrocinado pela OMS, para medir a cárie dentária.

Uma análise detalhada e cuidada da literatura científica permitiu, e permite, afirmar que o desenho do estudo de Tiel-Culemborg, um estudo longitudinal de quinze anos, foi diferente da maioria dos restantes, o que fez com que fosse, e seja, considerado como um dos estudos melhores desenhados em relação à efectividade da fluoretação das águas de abastecimento público. Dele se concluiu que a água fluoretada produziu uma redução de cárie de 86% nas zonas gengivais das superfícies vestibulo-linguais e 73% nas superfícies proximais. Nas depressões e fissuras observou-se 37% menos lesões de cárie¹⁸.

Não menos importante foi a análise realizada, após mais de 15 anos da suspensão da fluoretação das águas de abastecimento público em Tiel, que mostrou que os resultados da prevalência de cárie entre as duas cidades, Tiel e Culemborg, se foi aproximando, igualou-se, tendo chegado a valores ligeiramente inferiores em Culemborg, cidade controle¹⁸.

Tal como a efectividade e a eficácia, a inocuidade do consumo de água fluoretada é uma questão da maior importância. A questão relativa aos efeitos secundários da ingestão de fluoretos durante toda a vida em concentração óptima mereceram a devida atenção, tendo sido objecto de pesquisas. Estudos longitudinais comparativos, entre crianças que viviam em zonas ricas e pobres em flúor na água de bebida, puseram de parte qualquer hipótese de efeito anormal provocado no desenvolvimento, no crescimento e na saúde, assim como, na incidência de anomalias congénitas, patologias cardiovasculares, alérgicas, ou de outro tipo. Nos estudos em adultos também não foram observadas diferenças, relativamente à incidência de cancro ou da taxa de mortalidade em idosos. A única diferença registada, foi na menor prevalência de cárie nas zonas com água de bebida com aproximadamente uma ppm de flúor¹⁹⁻²³.

A incorporação do flúor durante o período de maturação dentária, produzia-se em duas fases, uma pré-eruptiva e outra pós-eruptiva.

Na fase pré-eruptiva a incorporação do flúor na estrutura mineral do dente realizava-se por dois mecanismos, a saber, por precipitação de fluorapatite sobre a matriz dentária, substituindo a hidroxiapatite, sendo a referida incorporação de fluorapatite responsável pela sua presença no esmalte dentário, ou por reacção da hidroxiapatite do esmalte já formado com iões de flúor presentes em líquidos internos que banhavam a superfície dentária formando uma camada superficial de fluorhidroxiapatite²⁴.

Depois da erupção dentária, o dente recém erupcionado não apresentava o seu esmalte completamente calcificado e sofria um processo de maturação pós-eruptiva de um a dois anos de duração, durante o qual havia uma contínua acumulação de fluoretos e outros elementos na superfície do esmalte. Esses fluoretos procediam tanto da saliva, como da exposição do esmalte a produtos com flúor procedentes da dieta ou da água de bebida. Dois anos depois da erupção do último dente, estava finalizada a maturação e a incorporação dos fluoretos procedentes do exterior era mínima. Em presença do flúor formava-se uma apatite mais perfeita, fluorhidroxiapatite, menos solúvel que a hidroxiapatite, conferindo-lhe maior resistência ao ataque ácido. A resistência ao ataque ácido conseguia-se, favorecendo a mineralização do esmalte dentário, como estrutura mais externa e mais exposta, melhorando a sua qualidade, na fase pré-eruptiva essencialmente^{25,26}.

O processo de maturação do esmalte variava com a exposição individual ao flúor. Os indivíduos que residiam em zonas onde a água tinha valores inferiores a uma ppm de flúor requeriam mais tempo após a erupção dentária para alcançar a concentração que se considerava ótima de fluorapatite na superfície do esmalte, tornando-o mais resistente ao ataque ácido. Nas zonas com uma ppm de flúor na água de bebida, durante a fase de mineralização, o dente atingia níveis adequados de resistência ao ataque ácido, pouco depois da erupção²⁷.

Nas lesões incipientes com a incorporação de flúor, após administração prolongada de fluoretos de elevadas quantidades, depositava-se uma grande quantidade de flúor cálcico, que se libertava lentamente e formava hidroxiapatite, processo esse, desmineralização e remineralização, que era contínuo durante toda a vida⁹.

Como em todos os tecidos mineralizados em formação, o flúor podia-se acumular no esmalte no decurso da amelogenese, ligando-se principalmente à fracção mineral, podendo mesmo incorporar-se à malha cristalina, para fazer parte integrante do cristal. Após a amelogenese, no período pós-eruptivo o flúor podia acumular-se na camada externa do esmalte, enquanto esta zona fosse porosa. As concentrações de flúor nos tecidos mineralizados eram muito variáveis e dependiam de numerosos factores como, a quantidade de flúor durante a sua formação, o período de tempo durante o qual o indivíduo ingeriu flúor, a etapa de desenvolvimento no momento da ingestão de flúor, a sua taxa de crescimento, a sua vascularização, a interface do tecido mineralizado em formação, a

porosidade do tecido em mineralização, o seu grau de mineralização da zona e do tipo de tecidos examinados²⁸.

Quer se trate da denteição temporária ou permanente, a distribuição de flúor não é homogénea. A sua concentração é sempre maior ao nível da camada externa do esmalte que ao nível da região interna^{28,29}. O consumo de flúor durante a amelogenese, complementado com um aporte tópico nas superfícies dentárias, não aumenta significativamente a taxa de flúor na região interna do esmalte. Pelo contrário, ela aumenta significativamente na camada externa³⁰.

As opiniões não eram unânimes relativamente à forma como se processava a acção carioprotectiva do flúor e haviam opiniões que fortes concentrações de flúor no esmalte não eram sinónimo de protecção contra a cárie e não eram directamente responsáveis pelo papel cariostático do flúor^{31,32}.

Pela análise da informação disponível, a diminuição da prevalência de cárie na maioria dos países que estudavam a evolução da situação era uma realidade. Verificou-se, curiosamente, que a diminuição da prevalência de cárie tinha sido praticamente a mesma nas comunidades que tinham água fluoretada e nas que não tinham, o que levava a pensar que existiam outras medidas, sobretudo nos países industrializados, que tinham assistido a uma redução drástica da prevalência de cárie e a um aumento de crianças sem doença. Pensava-se, que para além desse facto estar relacionado a programas específicos de controle de placa bacteriana e diminuição do consumo de alimentos cariogénicos, estaria sobretudo relacionado com a utilização de outras fontes de flúor, como os dentífricos, soluções de bochecho, geles de auto-aplicação e de aplicação profissional de fluoretos.

De acordo com Thylstrup e Feserskov³³ existiam duas formas de poder entender o efeito carioprotectivo do flúor. Por um lado, nas comunidades com água fluoretada, a transformação da hidroxiapatite em fluorhidroxiapatite, por uma substituição parcial dos hidroxilos por iões flúor, conferia ao esmalte dentário uma maior resistência à dissolução dos ácidos, por outro lado, a presença de flúor na fase líquida que envolve o dente é importante para que se possa verificar uma acção cariostática. Estes mecanismos tentavam explicar os mecanismos de acção cariostática do flúor e não excluía um ao outro³³.

A ajudar a este facto, e pese embora os estudos sobre a solubilidade do esmalte dentário intacto, realizados em dentes provenientes de áreas fluoretadas, permitissem concluir que o esmalte dos dentes de áreas fluoretadas, apresentavam uma menor solubilidade e que a diminuição da prevalência de cárie naqueles que desde o nascimento ingeriam água fluoretada a nível ótimo de 1ppm variavam de 30 a 70%, a persistência dos efeitos cariostáticos na idade adulta só se mantinham quando o consumo não era interrompido³⁴ e diminuía progressivamente nas crianças que, tendo vivido numa área fluoretada a 1ppm, se tinham mudado para áreas de 0,2ppm de flúor na água de bebida^{33,35,36}.

Estas verificações, não excluindo uma possível acção sistémica do flúor, davam indicações, cada vez com maior insistência, de outros prováveis mecanismos de acção cariostáticos do flúor, talvez com maior importância.

Uma revisão sistemática das publicações acerca de fluoretação da água e dos seus benefícios e riscos em 25 bases de dados da especialidade, incluindo Medline, Embase, Toxline e Current Contents (Science Citation Index) desde o seu início até Fevereiro de 2000, para além de uma pesquisa manual no Index Medicus (1945-63), na Excerpta Médica (1955-73), World Wide Web e bibliografias dos estudos incluídos, referências adicionais de indivíduos e organizações através de um *website* dedicado a estas investigações, membros específicos que foram designados como *experts* e estudos publicados e não publicados em qualquer outra língua que não o inglês, após triagem, segundo os critérios definidos nesta revisão crítica, que se traduziu na avaliação de 214 estudos onde se reporta que o mais sério defeito dos estudos acerca dos possíveis benefícios do flúor na água de bebida, foram os seus desenhos e as análises desapropriadas. Muitos dos estudos não conseguiram apresentar nenhuma análise, enquanto que outros não tinham em atenção potenciais factores de confusão, tal como, a idade, o sexo, a classe social, a etnia, o país, o tipo de dentição, o uso de flúor, o consumo total de flúor e o treino dos examinadores ³⁶.

Ao papel essencial que, durante muitos anos, foi atribuído ao flúor pré-eruptivo, incorporado no esmalte no decurso da amelogenese, começaram a atribuir-lhe um papel mínimo em carioprofilaxia ³⁷. O papel cariostático do flúor da água de bebida resultava verdadeiramente e acima de tudo da sua acção tópica ^{32,37}.

Demonstrou-se que os mecanismos de prevenção da cárie através da acção dos fluoretos são pós-eruptivos através do efeito tópico, quer para as crianças, quer para os adultos, incluindo, a inibição da desmineralização, aumento da remineralização e inibição da actividade bacteriana da placa ^{30,34,38,39}.

Os efeitos tópicos da água fluoretada, explicam porque existe um declínio nas cáries radiculares nos adultos que vivem em áreas fluoretadas, porque é que a cárie aumenta em adultos que se afastam de áreas fluoretadas e porque é que os dentes decíduos são protegidos pela água fluoretada, mesmo pensando que a incorporação pré-natal nos dentes decíduos não erupcionados é insignificante. Quanto mais tempo o dente estiver exposto à água fluoretada maior é a sua resistência ^{18,40,41}.

Os efeitos tópicos da fluoretação têm sido mostrados como cumulativos. Quanto mais tempo o dente estiver exposto desde a erupção aos fluoretos, mais resistente se tornará ao ataque dos ácidos. No entanto, falta uma estratégia para tentar medir os benefícios do flúor pré-eruptivo, para comparar os valores de CPO (Cariados, Perdidos e Obturados) de todas as dentações da mesma idade, quando um grupo foi exposto ao flúor desde o nascimento e outro que foi exposto algum tempo depois ⁴².

A resistência à cárie dentária desenvolve-se na presença de fluoretos pós-eruptivo durante a dinâmica desmineralização/remineralização que ocorre nos estadios iniciais da lesão incipiente de cárie ⁴³.

Muitos investigadores mostraram que o flúor na solução à volta dos cristais da apatite carbonada é muito mais efectiva na inibição da desmineralização, do que o flúor incorporado nos cristais aos níveis encontrados no esmalte ⁴⁴.

Os fluoretos incorporados durante o desenvolvimento do esmalte dentário, mesmo em zonas com fluoretação de água ou onde são administrados suplementos de flúor, não alteram a solubilidade do esmalte. O esmalte não apresenta benefício mensurável contra a dissolução induzida pelos ácidos. Por outro lado, o flúor presente na solução em baixos níveis pode inibir notoriamente a dissolução do esmalte dentário, pelo ácido ³⁸. Este flúor é proveniente de fontes tópicas, como a água de bebida e os produtos fluoretados de aplicação tópica. O flúor sistémico incorporado no esmalte dentário na fase de maturação dentária, é insuficiente para ter um efeito mensurável na solubilidade ácida ⁴⁵.

A saliva tem numerosas funções, incluindo a neutralização dos ácidos e o aporte de minerais que podem substituir os que foram dissolvidos durante o processo de desmineralização. A presença de fluoretos na saliva em baixas concentrações diminui a taxa de desmineralização de esmalte e aumenta a taxa de remineralização. Por outro lado o processo de desmineralização contínua cada vez que os carboidratos são ingeridos e metabolizados pelas bactérias. A saliva tem numerosas funções, incluindo a neutralização dos ácidos e o aporte de minerais que podem substituir os que foram dissolvidos durante o processo de desmineralização ^{38,45-48}.

Os fluoretos presentes nas soluções tópicas, aumentam a remineralização, através do aumento da velocidade de crescimento das novas superfícies e nas subsuperfícies do esmalte parcialmente desmineralizado com cárie. A nova faceta da superfície do esmalte é semelhante à fluorapatite, com muito mais baixa solubilidade que a apatite carbonada original existente no esmalte dentário. Subsequentemente as variações ácidas têm de ser muito fortes e prolongadas para dissolver o esmalte remineralizado. Um pequeno aumento do nível de flúor na saliva e na placa consegue fornecer uma importante protecção contra a cárie através do aumento da remineralização ³⁸.

Os níveis base de flúor na saliva são de aproximadamente 0,02 ppm. Os indivíduos que vivem numa comunidade fluoretada, ou que façam a ingestão do equivalente em suplementos de flúor, podem aumentar este nível para 0,04 ppm. Produtos que contêm fluoretos, tais como, dentífricos, bochechos e géis produzem uma concentração inicial alta de flúor na saliva, até ao momento em que os fluoretos são expulsos da cavidade oral. Concentrações de flúor podem ser retidas na saliva, entre 0,03 e 0,1 ppm de duas a seis horas dependendo da fonte de fluoretos e do indivíduo. Nos indivíduos com xerostomia, níveis elevados de flúor são mantidos na boca durante várias horas ⁴⁸.

A força que conduz à remineralização é o grau de super-saturação do fluido mineralizante, em relação à fluorapatite, hidroxiapatite, ou ambas ^{38,44}, e a relação está também relacionada com a concentração de flúor nos fluidos orais ^{38,46}.

Existem, dois métodos bem aceites para a prevenção da cárie, quer para o indivíduo, quer para as comunidades, a fluoretação da água e a escovagem com dentífricos fluoretados ⁴⁹.

Muitos historiadores investigaram os possíveis efeitos do flúor nas bactérias orais. O flúor das fontes tópicas é absorvido pelas bactérias quando elas produzem ácido, inibindo a

sua actividade enzimática essencial. Este é um dos mecanismos tópicos de acção do flúor contra a progressão da cárie dentária^{39,49}.

Revisões sistemáticas com base na evidência científica confirmaram a informação disponível relativamente aos mecanismos de acção e aos efeitos preventivos da cárie dentária obtidos pela exposição à água fluoretada de forma contínua, que os benefícios dos fluoretos tópicos estão bem estabelecidos, que a escovagem com dentífricos fluoretados é eficaz na prevenção da cárie dentária, que a utilização de fluoretos tópicos em adição à utilização de dentífrico fluoretado proporciona uma efeito sinérgico modesto relativamente ao que se obtém com a utilização de dentífrico fluoretado de forma isolada e que a comparação dos efeitos na prevenção da cárie dentária das diferentes formas de apresentação dos fluoretos tópicos é inconclusiva⁵⁰⁻⁵⁵.

Conclusões

1 - O flúor sistémico incorporado na matriz dos tecidos dentários durante a sua maturação, não é a garantia, nem é sinónimo de prevenção de cárie dentária.

2 - Os mecanismos de acção do flúor aceites actualmente pela comunidade científica são primariamente tópicos, quer para crianças, quer para adultos.

3 - O mecanismo de acção do flúor desenvolve-se na cavidade oral através da inibição da desmineralização das superfícies dos tecidos dentários, do aumento da remineralização dos tecidos dentários e da inibição da actividade bacteriana.

4 - Actualmente, existem dois métodos para a prevenção da cárie dentária, quer para o indivíduo, quer para as comunidades, a fluoretação da água e a escovagem com dentífricos fluoretados.

Referências

- Murray J. The Prevention of Oral Disease. 3rd ed. Oxford University Press; 1996. 2. *O.M.S.*; 22^a Asamblea; 1969.
- O.M.S.*; 22^a Asamblea; 1969.
- O.M.S.*; 39^a Asamblea; 1984.
- FDI. La prevención de la caries dental y de la enfermedad periodontal. *Estoma* 1984;4(2):241-78.
- A.D.A. Guia para el uso del flúor en la prevención de la caries dental. *Arch de Odontoest* 1986;2(6):339-90.
- Hausen H, Heinonen OP, Paunio I. Caries in permanent dentition and social class of children participating in public dental care in fluoridated and nonfluoridated areas. *Community Dent and Oral Epid* 1981;9: 289-91.
- Rock WP, Gordon PH, Bradnock G. Dental caries experience in Birmingham and Wolverhampton school children following the fluoridation of Birmingham water in 1964. *Brit Dent J* 1981;150:61-6.
- Murray JJ. *Uso correcto de los fluoruros en Salud Pública*; Genebra: Organización Mundial de Saúde, 1986.
- Eichenbaum IW, Dunn NA, Tinanoff N. Impact of fluoridation in a private pedodontic practice: thirty years later. *ASDC J Dent Child* 1981;48: 211-4.
- Carmichel CL, Rugg-Gunn AJ, French AD, Cranage JD. The effect of fluoridation upon the relationship between caries experience and social class in 5-year old children in Newcastle and Northumberland. *Brit Dent J* 1980;149:163-7.
- Russel AL, Elvove E. Domestic water and dental caries. VII. A study of the fluoride dental caries relationship in an adult population. *Public Health Reports* 1951;66:1389.
- Murray JJ. Adult dental health in fluoride and non-fluoride areas. I Mean DMF values by age. *Brit Dent J* 1971;131:391-5.
- Kunzel W. Effect of on interruption in water fluoridation on the caries prevalence of primary and secondary dentition. *Caries Res* 1980;14: 304-10.
- Lemke CW, Doherty J, Arra M. Controller fluoridation: the dental effects of discontinuation in Antigo, Wisconsin. *J Am Dent Assoc* 1970;80:782-6.
- Johansen E. *Continuing education on the use of fluorides*, Boulder; Westview Press; 1979.
- Newbrun E. Effectiveness of water fluoridation. *J Public Health* 1989;49(5-Spec. Iss):279-89.
- Baca P, Cuenca E. *Odontología Preventiva y Comunitaria*, 2^a Ed., Masson, Barcelona; 1999.
- Kalsbeek H, Kwant GW, Greneveld A, Dirks OB, Van Eck AA., Theuns HM. Caries experience of 15 year old children in the Netherlands after discontinuation of water fluoridation. *Caries Res* 1993;27:201-5.
- Newbrun E. The safety of water fluoridation. *J.A.D.A.* 1977; 94:301-4.
- Rogot E, Sharrett, Feinleib M, Fabsitz RR. Trends in urban mortality in relation to fluoridation status. *Amer J of Epid* 1978;107:104-10.
- Ericsson Y. Report on the safety of drinking water fluoridation. *Caries Res* 1974;8 (suppl):16-27.
- Kinlen L, Dool R. Fluoridation of water supplies and cancer mortality. III. A re-examination of mortality in cities in the U.S.A.. *Journal of Epid and Commun Health* 1981;35:239-44.
- Clemmesen J. The alleged association between artificial fluoridation of water supplies and cancer: a review. *Bull World Health Organ* 1983;61:871-3.
- Thylstrup A, Fejerskov O. *Caries*, Ed. Doyma, Barcelona, 1986.
- Menaker L, Morhart R, Navia J. *Bases biológicas de la caries dental*, Ed. Salvat, Barcelona; 1986.
- Newbrun E. *Cariologia*, Ed. Limusa, México; 1984.
- Mellberg JR, Nicholson CR, Miller BG, Englander HR. Acquisition of fluorine in vivo by enamel from repeated topical sodium fluoride applications in a fluoridated area: final report. *J Dent Res* 1970; 1473-7.
- Ekstrand J, Fejerskov O, Silverstone, LM. *Fluoride in Dentistry*, Ed. Munksgaard, Copenhagen; 1988.
- Weatherell J, Deutsch D, Robinson C, Hallswort A. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. *Caries Res* 1977; 11 Suppl: 85-115.
- Fejerskov O, Stephen K, Richards A, Speiers A. Combined effect of systemic and topical fluoride treatments on human deciduous teeth. Case studies. *Caries Res* 1987;21: 452-9.
- Arends J., Christoffersen J. Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *J Dent Res* 1990;69 (Spec Iss) 601-5.
- Hardwick JL, Teasdale J, Bloodworth G. Caries increment over 4 years in children aged 12 at the start of water fluoridation. *Bri Dent J* 1982;153,217- 222.
- Backer-Dirks O, Kunzel W, Carlos JP. Caries preventive water fluoridation. *Caries Res* 1978;12 Suppl 1:7-14.

34. Anderson MH, Bales DJ, Omnell KA. Modern management of dental caries. The cutting edge is not the dental burr. *J Am Den. Assoc* 1993;124: 37-44.
35. Schrotenboer GH. Fluoride benefits after 36 years. *JADA* 1981;102:473.
36. McDonagh MS, Whiting F, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt, I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. *BMJ* 2000; 321:855-9.
37. Thylstrup A. Clinical evidence of the role of exposure of preeruptive fluoride in caries prevention. *J Dent Res* 1990;69 (Spec Iss): 742-50.
38. Featherstone JDB, Glena R, Sharati M, Shields CP. Dependence of in vitro demineralization and remineralization of dental enamel on fluoride concentration. *J Dent Res* 1990;69: 620-5.
39. Hamilton IR, Bowden GHN. Fluoride effects on oral bacteria, in Fejerskov, O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*, Copenhagen, Munksgaard; 1996.
40. Burt BA, Eklund SA, Loesche WJ. Dental benefits of limited exposure to fluoridated water in childhood. *J Dent Res* 1986;61:1322-5.
41. Groeneveld A, Van Eck AAMJ, Backer Dicks O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? *J Dent Res* 1990;69 Spec Iss 751-5.
42. Hardy L. A re-examination of the pre-eruptive mechanism of the caries effects of fluoride: is there any anti-caries benefit from swallowing fluoride? Consensus Conference of Canadian Dental Association, 1997. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27: 62-71.
43. Ten Cate JM, Featherstone JDB. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2:283-96.
44. Nelson DGA, Featherstone JDB, Duncan JF, Cutress TW. Effect of carbonate and fluoride on the dissolution behaviour of synthetic apatites. *Caries Res* 1983;17:200-11.
45. Fejerskov O, Thylstrup A, Larsen JM. Rational use of fluoride in caries prevention. *Acta Odontol. Scand* 1981;39:241-9.
46. Ten Cate JM, Mundorff-Shrestha SA. Working group report: Laboratory models for caries (In vitro and animal models). *Adv Dent Res* 1995;9:332-4.
47. Zero DT. In situ caries models. *Adv Dent Res* 1995;9:214-30.
48. Zero DT, Raubertas, RF, Pedersen, AM, Fu, J, Hayes, AL, Featherstone, JDB. Fluoride concentrations in plaque, whole saliva and ductal saliva after applications of home-use fluoride agents. *J Dent Res* 1992;71:1768-75.
49. Harrison R, Wong T, Ewan C, Contreras B, Phung Y. Feeding practices and dental caries in an urban Canadian population of Vietnamese preschool children. *J Dent Child* 1997;64:112-7.
50. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002278
51. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD002782
52. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002780.
53. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD002781.
54. Yeung CA, Hitchings JL, Macfarlane TV, Threlfall AG, Tickle M, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20;(3):CD003876.
55. Griffin SO, Regnier E, Griffin PM, Huntley V. Effectiveness of fluoride in preventing caries in adults. *J Dent Res* 2007;86:410-5.