

Suplemento sistêmico de fluoretos na gestação – indicar ou não indicar?

Systemic fluoride supplement during pregnancy – indicate or not indicate?

Marília Pacífico Lucisano¹

Francisco Carlos Rehder Neto²

Alexandra Mussolino de Queiroz³

Andiara de Rossi³

Paulo Nelson-Filho⁴

¹ DDS, MS, PhD, Especialista em Laboratório do Departamento de Clínica Infantil– FORP/USP
marilia.lucisano@usp.br

² DDS, Mestre em Dentística- Departamento de Odontologia Restauradora– FORP/USP

³ DDS, MS, PhD, Professora Associada do Departamento de Clínica Infantil – FORP/USP

⁴ DDS, MS, PhD, Professor Titular do Departamento de Clínica Infantil – FORP/USP

RESUMO

Objetivos: Esclarecer o papel do fluoreto como medida preventiva contra a doença cárie, enfatizando alguns questionamentos sobre o seu efeito sistêmico durante a gestação. **Revisão de literatura:** Livre escolha de artigos pertinentes da literatura relacionados à utilização pré-natal de fluoretos e aos seus mecanismos de ação. **Resultados:** Após revisão da literatura, verifica-se que o emprego e indicação de suplementos fluoretados para gestantes são ainda práticas comuns em algumas cidades brasileiras, entretanto as evidências são contrárias a este procedimento. Atualmente, o mecanismo de ação principal dos fluoretos contra a doença cárie é seu efeito tópico, agindo diretamente nos fenômenos de desmineralização e remineralização. **Conclusão:** Suplementos sistêmicos fluoretados não devem ser indicados a gestantes e o importante é a presença constante do íon flúor na cavidade bucal, protegendo as superfícies dentárias contra o desenvolvimento de lesões cariosas.

Descritores: Fluoretos. Gravidez. Cárie dentária.

ABSTRACT

Objectives: To clarify the role of fluoride as a preventive measure against dental caries, emphasizing some questions about its systemic effects during the pregnancy. **Review of literature:** Free choice of pertinent literature articles related to the prenatal use of fluorides and their mechanisms of action. **Results:** After review of the literature, it appears that the use and indication of fluoride supplements for pregnant women are still common practices in some brazilian cities, however evidence is contrary to this procedure. Currently, the main mechanism of action of fluorides against caries is its topic effect, acting directly on the demineralization and remineralization. **Conclusion:** Systemic fluoride supplements should not be indicated to pregnant and the important is the constant presence of fluoride in the oral cavity, protecting the dental surfaces against the development of carious lesions.

Keywords: Fluorides. Pregnancy. Dental caries.

INTRODUÇÃO

A cárie dental é uma doença de caráter multifatorial, que pode resultar na destruição das estruturas dentais, através da ação de ácidos liberados a partir da metabolização bacteriana de carboidratos fermentáveis provenientes da dieta, sendo considerada uma doença biofilme-sacarose dependente^{1,2,3}.

Atualmente, a doença cárie é considerada uma grande ameaça à saúde bucal em todo o mundo, no entanto, sua prevalência vem sendo reduzida em função da aplicação de medidas preventivas⁴.

Uma das medidas foi a utilização dos fluoretos. Isolado por Henry Moissan em 1886, o íon flúor apresenta grande reatividade química e, portanto, é dificilmente encontrado livre na natureza, estando sempre associado a outros elementos químicos na forma de inúmeros compostos, solúveis ou insolúveis⁵. A descoberta de suas propriedades anticariogênicas constituiu como um marco importante na Odontologia^{1,2}. A partir daí, este elemento passou a ser adicionado aos dentifrícios, materiais restauradores, alimentos, águas de abastecimento público e até mesmo a suplementos vitamínicos.

Os primeiros efeitos do uso dos fluoretos na prevenção da doença cárie foram descobertos devido à ingestão de água fluoretada. Observou-se que, em regiões com água fluoretada havia um menor número de dentes com lesões de cárie, sugerindo que o fluoreto era incorporado ao esmalte dental⁵⁻⁷. Uma vez que o íon flúor tem a capacidade de atravessar a placenta e atingir a circulação fetal^{8,9}, se ele pudesse ser incorporado ao esmalte dental em formação, este efeito poderia ser elevado. Ou seja, quanto mais fluoreto estivesse presente no dente, menor seria sua solubilidade aos ácidos provenientes do biofilme dental, reduzindo os níveis de lesões de cárie^{1,6,7}.

Desse modo, alguns pesquisadores passaram a defender a utilização de suplementos fluoretados durante o pré-natal, como método de prevenção a cárie dental¹⁰⁻¹³. Essas recomendações eram baseadas nos

achados referentes a uma melhoria na anatomia da superfície oclusal dos molares decíduos e dos primeiros molares permanentes e uma redução de até 99% nos índices de cárie nas crianças quando as mães recebiam suplementação com fluoreto na gestação^{12,14}.

Por outro lado, uma análise mais atenta da literatura permite verificar que as informações e evidências que foram inicialmente aceitas para suportar os benefícios da administração de fluoretos durante a fase pré eruptiva, ou seja, durante a formação dental, resultavam de dados epidemiológicos acerca da incidência e prevalência de cárie dental em comunidades com água fluoretada e não de ensaios clínicos que permitissem avaliar o real mecanismo de ação dos fluoretos e consequentes benefícios pré-eruptivos, portanto, constavam-se de metodologias inadequadas¹⁵.

Desse modo, atualmente, a efetividade da suplementação com fluoretos durante o pré-natal vem sendo questionada^{16,17} e até mesmo não recomendada¹⁷⁻²⁰, principalmente ao se considerar que as superfícies dentais suscetíveis ao desenvolvimento de lesões de cárie se mineralizam somente após o nascimento, e que seu benefício só poderia ser notado nos períodos pós-eruptivos.

Os avanços das pesquisas em relação aos mecanismos de ação dos fluoretos e o melhor conhecimento etiológico da doença cárie, e ainda dos riscos de ocorrência de fluorose nos dentes expostos a concentrações excessivas de fluoretos têm modificado a postura em relação à indicação da suplementação durante o pré-natal. Considerando que este assunto permanece controverso, esta revisão de literatura tem como objetivo elucidar e discutir os principais aspectos relacionados aos efeitos dos fluoretos como medida preventiva contra a doença cárie.

Flúor pré-natal x Evidências biológicas

Diferentes teorias foram propostas para fundamentar os benefícios dos fluoretos.

Antigamente acreditava-se que o íon flúor administrado sistemicamente

apresentava uma ação anticariogênica devido a sua incorporação ao esmalte em formação, tornando o substrato dental “mais resistente” ao processo de desmineralização. Esta teoria era baseada no fato que, na presença de fluoretos, o esmalte dental seria composto por fluorapatita, que apresenta pH crítico por volta de 4,5 e, portanto, inferior ao da hidroxiapatita (pH 5,5), o que tornaria a superfície mais resistente à desmineralização frente às quedas de pH ocorridas na cavidade bucal^{1,2,11,13,21}.

Considerando os aspectos embriológicos, a odontogênese é dividida em três estágios: estágio de broto ou botão, estágio de capuz, marcado por intensa proliferação celular, e estágio de sino ou campânula, o qual se caracteriza por diferenciação celular²². Sabe-se que a partir do estágio de sino, começa a formação de tecido mineralizado na futura junção amelodentinária, nas margens incisais ou ponta de cúspides. O processo de formação do esmalte envolve as fases de secreção e de maturação. Na primeira ocorre a síntese e secreção da matriz orgânica e na segunda ocorre a maturação, que se dá até a erupção do dente na cavidade. O estágio de maturação é o mais longo, demorando de um a dois anos na dentição decídua, e de quatro a cinco anos na dentição permanente²³.

Ao nascimento, a mineralização não está suficientemente avançada para permitir que uma significativa quantidade de fluoreto se acumule na superfície do esmalte²³. Nesta fase, apenas o terço incisal de incisivos e ponta de cúspide de caninos e molares decíduos encontram-se mineralizadas, as quais são consideradas regiões de baixo risco à cárie¹¹, enquanto que as porções cervicais encontram-se ainda no estágio secretório da matriz. Durante a fase de mineralização, ou seja, antes da erupção do dente, que uma grande quantidade de fluoreto é incorporada ao esmalte, apesar de alguma quantidade ser incorporada durante o estágio secretório da matriz. A incorporação do íon ocorre de maneira mais significativa nas camadas mais externas do esmalte, que se formam nos períodos finais da mineralização. Consequentemente, ao nascimento, os dentes não alcançaram o estágio do

desenvolvimento no qual o fluoreto poderia ser acumulado em sua superfície.

Ainda, o que se verifica na verdade, é que durante a formação dental apenas 10% das hidroxilas são substituídas por fluoretos e que não há formação de fluorapatita pura, mas sim de apatita fluoretada. Além disso, da mesma forma que a hidroxiapatita, a apatita fluoretada tem sua solubilidade governada pelas concentrações dos íons que a compõe no meio bucal^{24,25}.

Assim, a suplementação pré-natal com fluoreto não deve ser recomendada porque é no período de maturação pré-eruptiva que há maior absorção de minerais e do íon flúor pelo esmalte dentário, sendo que este período ocorre após o nascimento, exceto para os incisivos inferiores²⁶, entretanto estes dentes apresentam baixo risco à cárie, uma vez que se localizam em áreas de fácil higienização e auto limpeza e são protegidos pela ação da saliva, já que estão próximos aos ductos excretórios das glândulas salivares sublingual e submandibular.

Deutsch e Gedalia²⁷, após estudarem a concentração de fluoreto no esmalte de fetos humanos, afirmaram que a utilização de suplementos fluoretados durante a gestação teria pouco ou nenhum efeito na prevenção de cárie dental do bebê. Leverett et al.²⁸ acompanharam 798 crianças até os 5 anos de idade para verificar se ocorria uma redução da incidência da doença no grupo com suplementação com fluoreto pós-natal e outro com suplementação pré e pós-natal, avaliando também a prevalência da fluorose. A fluorose é uma alteração que ocorre devido ao excesso de ingestão de íon flúor durante a formação dos dentes, manifestando-se principalmente pela alteração de cor do esmalte, que pode assumir uma tonalidade esbranquiçada ou exibir pequenas manchas ou linhas/estrias brancas. Nos casos mais graves o dente pode adquirir uma coloração acastanhada, resultante de um esmalte poroso, no qual se depositam pigmentos introduzidos na cavidade bucal, principalmente durante a alimentação²⁹. Em seus resultados, Deutsch e Gedalia²⁷ mostraram que 91% das crianças que receberam a suplementação pós-natal de fluoreto estavam livres de cárie e que 92% das

crianças que foram submetidas à suplementação pré e pós-natal não desenvolveram a doença. Observaram também a ocorrência de fluorose dental em 26 crianças, mas não houve relação com o tipo de suplementação.

Em 2005, Fonteles et al.³⁰ realizaram um estudo com o objetivo de testar a hipótese que a suplementação pré-natal com fluoreto aumentava de modo significativo a concentração deste elemento no esmalte e na dentina de dentes decíduos. As crianças foram divididas em dois grupos: grupo experimental, em que as crianças foram expostas ao fluoreto pré e pós-natal; e grupo controle, composto pelas crianças que receberam apenas fluoreto no período pós-natal; todas foram acompanhadas até os 5 anos de idade. As amostras obtidas foram então analisadas, e como resultado pode-se observar que as concentrações do íon flúor eram maiores na superfície do esmalte, menores em seu corpo e mínimas na dentina. Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de fluoreto em qualquer destes tecidos entre os grupos controle e experimental. Os autores concluíram que a exposição pré-eruptiva ao fluoreto durante a gestação é de mínima importância em relação à incorporação pré e pós-eruptiva deste íon no período pós-natal.

Neste sentido, a Academia Americana de Odontopediatria não recomenda a suplementação com fluoreto na gestação^{31,32}. No Brasil não existem normas em relação ao assunto. Contudo, grande é ainda o número de médicos ginecologistas-obstetras que prescrevem suplementos vitamínicos contendo fluoreto, apesar deste procedimento não ser mais indicado. No Brasil, em dois estudos, Losso e Ramalho²¹, avaliaram a prescrição desses suplementos no período pré-natal em Curitiba, concluindo que 47% dos médicos ginecologistas-obstetras prescrevem suplementação com fluoreto, enquanto que, em Manaus, de acordo com Hanan³³, esse percentual eleva-se para 87%, contudo, neste caso há de se considerar a

condição da fluoretação das águas de abastecimento público, pois existem ainda cidades brasileiras que não dispõem desse processo ou não possuem uma política de vigilância sanitária que controle de forma satisfatória a sua execução^{5,34}.

O efeito do fluoreto durante a gestação para a prevenção da doença cárie nos dentes do futuro bebê é praticamente nula, já que as áreas susceptíveis se mineralizam após o nascimento.

Suplementos vitamínicos fluoretados

Muitas mulheres durante o pré-natal recebem suplementos vitamínicos que, em casos específicos, podem ser indicados. Contudo, a automedicação é uma prática muito comum e, muitas vezes a gestante pode fazer o uso de produtos que provoquem resultados indesejados. Especificamente, em relação ao íon flúor, muitos dos suplementos indicados a gestantes contêm esse elemento em diferentes concentrações (Tabela 1). Assim, além dos conhecidos riscos à fluorose dental, deve-se considerar a toxicidade aguda ou crônica dos fluoretos. Geralmente estes complementos podem ser encontrados na forma de comprimidos, drágeas ou soluções.

É de extrema importância ressaltar que muitas vezes o fluoreto é prescrito em associação com sais minerais ou vitaminas, o que resulta em uma drástica redução na sua absorção. Isto ocorre provavelmente devido ao fato das formulações farmacêuticas pré-natais apresentarem cálcio, o qual reage com o íon flúor formando fluoreto de cálcio, composto que não é absorvido no trato gastrointestinal. Assim, embora a redução de absorção de fluoreto não seja preocupante em termos de prevenção à doença cárie, o mesmo não ocorre com o cálcio que, do ponto de vista médico, é muito importante tanto para a gestante quanto para o feto³⁵. Outro agravante é o fato destes suplementos serem frequentemente administrados com leite, interação que pode levar à diminuição da biodisponibilidade de cálcio no organismo materno³⁶.

Tabela 1. Suplementos fluoretados indicados na gestação

Nome do Produto	Concentração Flúor/Comprimido	Indicado na Gestação – Bula	Informação Risco - Fluorose
<i>Nativit flúor</i> (Sigma Pharma/SP)	1.0mg	Sim	Sim
<i>Rarical</i> (Janssen- Cilag Farmacêutica Ltda./SP)	0.1mg	Sim	-
<i>Femme com flúor</i> (Aché Laboratórios Farmacêuticos/SP)	1.0mg	Sim	Sim
<i>Natalins com flúor</i> (Laboratório "B-MS" /SP)	1.0mg	Sim	Sim
<i>Teragran-m pré-natal</i> (Laboratório "B-MS" /SP)	0.5mg	Sim	-
<i>Fluornatrium</i> (Odontomed/SP)	1.0mg	Sim	-
<i>Unicap Pré-Natal F</i> (Pharmacia & Upjohn Ltda./SP)	1.0mg	Sim	Sim

Fonte: elaborado pelos autores

O fator placenta na ação sistêmica do fluoreto

A placenta é um órgão presente na maior parte dos mamíferos do gênero feminino, o qual se desenvolve durante a gestação sendo responsável pelas trocas de nutrientes entre a mãe e seu filho. A placenta humana atua como uma barreira semipermeável, que impede o contato de moléculas de alto peso molecular com o feto^{37,38}.

O fluoreto é passado da mãe para o bebê através da placenta⁸. Contudo, o feto é protegido pela placenta que, por ser uma barreira semipermeável, permite a passagem de apenas uma parte do fluoreto circulante^{8,35}.

Mecanismo real de ação do fluoreto

O processo de desmineralização e remineralização da estrutura dental

Independente do meio de utilização, o mecanismo de ação do fluoreto é sempre o mesmo, em que frente aos processos de desmineralização e remineralização dental, o importante para prevenção é a disponibilidade do íon na cavidade bucal³⁹.

Quando um dente irrompe, ele estabelece com o meio bucal uma interação extremamente dinâmica, que se baseia em eventos físico-químicos que ocorrem entre o esmalte, a saliva e o biofilme, causados por diferentes condições de equilíbrio mineral entre eles (Figura 1). Assim, os efeitos observados nos dentes são principalmente resultado de sua interação com o meio bucal, e não de sua composição mineral^{24,25}.

Para se entender a dinâmica de eventos envolvidos no processo de desmineralização e remineralização da superfície dental, é necessário entender que o dente apresenta uma estrutura mineral formada principalmente por hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6OH_2]$. Em episódios de desafio cariogênico após a ingestão de alimentos, ocorre uma queda do pH do meio bucal, provocando desequilíbrio de pH entre o dente e a saliva, o que promove a dissolução de minerais (desmineralização). Quando o pH ficar entre 5,5 e 4,5, a presença do íon flúor irá interferir no processo de desmineralização, precipitando minerais na forma de apatita fluoretada $[Ca_{10}(PO_4)_6F_2]$, enquanto que a hidroxiapatita da estrutura dental está sendo

solubilizada pelo baixo pH gerado no biofilme dental exposto a carboidratos fermentáveis. A remineralização está relacionada à saliva e sua capacidade tampão/remineralizadora, em que a precipitação de mineral nos locais onde ele foi perdido será ativada, quando o pH

retornar aos níveis de normalidade^{25,39} (Figura 1).



Figura 1. Esquema dos eventos físico-químicos que ocorrem entre o dente, a saliva e o biofilme, em diferentes condições: equilíbrio mineral, desafio cariogênico e remineralização, após normalização do pH. $[Ca_{10}(PO_4)_6OH_2]$ = Hidroxiapatita.

Na presença do íon flúor, durante a remineralização, uma maior concentração de fluoretos pode ser incorporada à estrutura dental, substituindo algumas hidroxilas de cristais de hidroxiapatita, logo se considera

esse mineral com sendo uma apatita fluoretada $[Ca_{10}(PO_4)_6F_2]$ (Figura 2), que na verdade não é suficiente para garantir ao substrato dental uma menor solubilidade aos ataques ácidos provenientes de um desafio cariogênico²⁵.

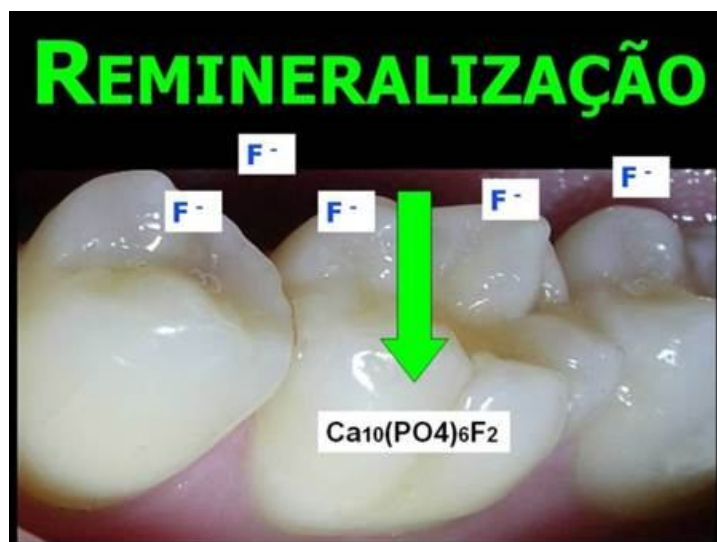


Figura 2. Remineralização na forma de apatita fluoretada $[Ca_{10}(PO_4)_6F_2]$, que ocorre quando houver presença de íon flúor no meio bucal.

O papel do fluoreto de cálcio (CaF_2) no processo de desmineralização e remineralização

Com relação aos eventos de desmineralização e remineralização dental, é de fundamental importância o entendimento da dinâmica de ação do fluoreto de cálcio.

Quando se aplica fluoreto no dente forma-se uma camada de CaF_2 sobre o mesmo. Imediatamente após, íons Ca^{++} e PO_4^- da saliva depositam-se sobre o CaF_2 formando uma capa protetora de fosfato de cálcio, que reveste o fluoreto de cálcio e, portanto, diminui sua solubilização no meio bucal. Quando o paciente ingere açúcar o pH

da saliva diminui, dissolvendo a camada protetora de fosfato e expondo o CaF_2 , o qual solubiliza-se parcialmente liberando o íon flúor para agir, reduzindo a desmineralização e ativando a remineralização do esmalte (Figura 3). Assim que o pH retorna ao normal, o que restou do CaF_2 é novamente revestido por cálcio e fosfato, estando apto a participar de um novo ciclo de des e remineralização. Assim, o CaF_2 funciona como um reservatório contínuo de fluoreto para controlar o processo de cárie dental^{7,39}.

Portanto, o mais importante é a manutenção frequente de baixas concentrações de flúor na cavidade bucal, para que assim continue exercendo o controle e a prevenção da cárie dentária.

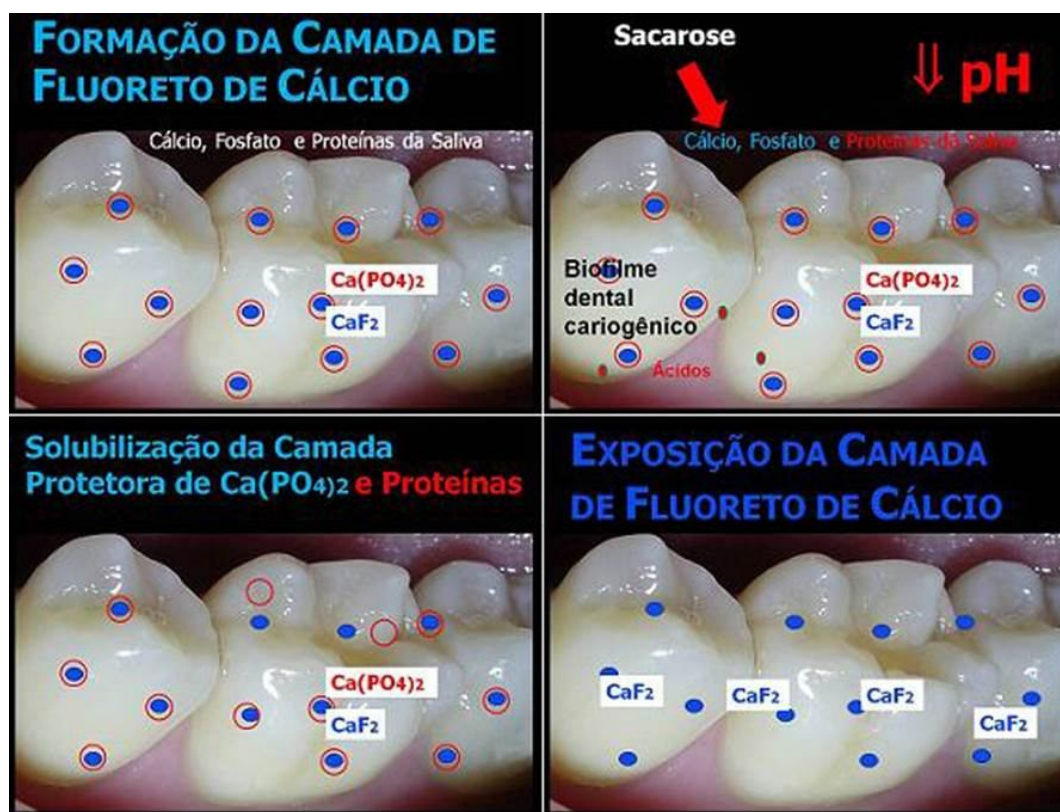


Figura 3. Esquema representando a dinâmica de ação do fluoreto de cálcio. Após aplicação tópica de flúor, forma-se uma camada de CaF_2 sobre o dente, com um revestimento protetor de fosfato de cálcio. Durante um desafio cariogênico, o pH da saliva diminui, dissolvendo a camada protetora de fosfato e expondo o CaF_2 , o qual solubiliza-se parcialmente liberando o íon flúor para agir, reduzindo a desmineralização e ativando a remineralização do esmalte.

Odontologia Pré – Trans e Pós Gestação

Uma gestação que esteja sendo planejada deve incluir um acompanhamento odontológico antes de seu início. Vários estudos têm demonstrado que patologias gengivais comumente observadas durante a gravidez podem levar a nascimentos prematuros e com peso abaixo do normal^{40,41}, o que poderia trazer problemas à criança. Desse modo, uma mulher que está planejando ter filhos, deve antes consultar um cirurgião-dentista e tratar seus problemas bucais. O caráter preventivo, a manutenção de uma higiene bucal adequada, uma alimentação equilibrada e visitas periódicas ao cirurgião-dentista são medidas que ajudam a reduzir os problemas odontológicos que poderiam estar presentes durante a gestação.

O acompanhamento odontológico da gestante tem como objetivo manter ou resgatar sua saúde bucal, além de fornecer informações a respeito dos cuidados com a higiene bucal. Serviços odontológicos adequados durante o período pré-natal são importantes e devem ser promovidos, pois este é o momento mais oportuno para se fazer educação em saúde e prevenção. As dúvidas em relação à administração de fluoreto durante a gestação, e os cuidados pós-natal com a dentição do futuro bebê são pontos que devem ser esclarecidos. Muitas vezes essa atenção não ocorre pelo desconhecimento das possibilidades de promoção de saúde nesta fase.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na literatura revisada, pode-se considerar que os suplementos sistêmicos que contém fluoreto não devem ser administrados a gestantes, uma vez que a associação entre a utilização desses suplementos e a ocorrência de fluorose é significativa e consistente. Os mecanismos de ação do fluoreto que apresentam efeitos benéficos na prevenção da doença cárie em crianças e adultos, aceitos atualmente pela comunidade científica, incluem seu efeito tópico. A presença constante do íon flúor na cavidade bucal promove inibição da desmineralização das superfícies de esmalte, aumento da

remineralização e alguma inibição da atividade bacteriana. Atualmente, podemos dizer que existem dois métodos racionais para prevenção e terapêutica da doença cárie, de indivíduos e comunidades, a fluoretação da água de abastecimento e a escovação com dentifrícios fluoretados.

REFERÊNCIAS

1. Fejerskov O, Clarkson BH: Dynamics of caries lesion formation. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors. **Fluoride in dentistry**. 2nd. ed. Copenhagen: Munksgaard; 1996. p. 187-213.
2. Kidd E, Fejerskov O. **Carie dentaria: a doença e seu tratamento clínico**. São Paulo: Editora Santos; 2005.
3. Ellwood R, Fejerskov O, Cury JA, Clarkson B. Fluoride in caries control. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. **Dental caries: the disease and its clinical management**. 2nd. ed. Oxford: Blackwell & Munksgaard; 2008. p. 287-323.
4. Featherstone JD. The science and practice of caries prevention. **J Am Dent Assoc** 2000; 131 (7): 887-99.
5. Buendia OC. **Fluoretação de águas: manual de orientação prática**. São Paulo: American Med; 1996.
6. Cury JA. Fluoretação da água: benefícios, riscos e sugestões. **Rev Odont Brasil Central** 1992; 2 (5): 32-4.
7. Cury JA. Uso do flúor. In: Baratieri, LN. **dentística: procedimentos preventivos e restauradores**. 3 ed. São Paulo: Ed. Santos; 1993. p. 43-67.
8. Fassman DK. Prenatal fluoridation: a literature review. **N Y State Dent J** 1993; 59 (6): 47-51.
9. Toyama Y, Nakagaki H, Shoichi K, Huang S, Mizutani Y, Kojima S et al. Fluoride concentrations at and near the neonatal line in human deciduous tooth enamel obtained from a naturally fluoridated and a non-fluoridated area. **Arch Oral Biol** 2001; 46 (2): 147-53.
10. Glenn FB. Immunity conveyed by a sodium fluoride supplement during pregnancy. Part II. **ASDC J Dent Child** 1979; 46 (4): 17-24.
11. Glenn FB, Glenn WD 3rd, Duncan RC. Fluoride tablet supplementation during pregnancy for caries immunity: a study of the offspring produced. **Am J Obstet Gynecol** 1982; 143 (5): 560-4.
12. Glenn FB, Glenn WD 3rd, Duncan RC. Prenatal fluoride tablet supplementation and improved molar occlusal morphology. Part V. **ASDC J Dent Child** 1984; 51 (1): 19-23.

13. Glenn FB, Glenn WD 3rd. Optimum dosage for prenatal fluoride supplementation (PNF): Part IX. **ASDC J Dent Child** 1987; 54 (6): 445-50.
14. Glenn FB. Immunity conveyed by a sodium fluoride supplement during pregnancy. **ASDC J Dent Child** 1977; 44 (5): 391-5.
15. Rompante P. Qual o papel e o valor dos suplementos sistêmicos de flúor em medicina dentária. **Rev Port Clin Geral** 2006; 22 (3): 349-55.
16. Ismail AI. Fluoride supplements: current effectiveness, side effects, and recommendations. **Community Dent Oral Epidemiol** 1994; 22 (3): 164-72.
17. Everett ET. Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and bones, and the influence of genetics. **J Dent Res** 2011; 90 (5): 552-60.
18. Musselman RJ. Prenatal fluoride supplements to inhibit dental caries. **Am J Obstet Gynecol** 1983; 147 (2): 225-7.
19. Maturo P, Costacurta M, Perugia C, Docimo R. Fluoride supplements in pregnancy, effectiveness in the prevention of dental caries in a group of children. **Oral Implantol (Rome)** 2011; 4 (1-2): 23-7.
20. Sampaio FC, Levy SM. Systemic fluoride. **Monogr Oral Sci** 2011; 22:133-45.
21. Losso EM, Ramalho GM. Evaluation of prenatal fluoride supplement prescription in Curitiba and Metropolitan Region. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2001; 23 (3): 391-5.
22. Ten Cate AR. **Histologia bucal: desenvolvimento, estrutura e função**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
23. Thylstrup A. Is there a biological rationale for prenatal fluoride administration? **ASDC J Dent Child** 1981; 48 (2): 103-8.
24. Assed S. **Odontopediatria: bases científicas para a prática clínica**. São Paulo: Artes Médicas; 2005.
25. Cury JA, Tenuta LMA. Fluoreto: da ciência a prática clínica. In: Assed S. **Odontopediatria: bases científicas para a prática clínica**. São Paulo: Artes Médicas; 2005. P. 113-152.
26. Silva MFA. Flúor sistêmico: aspectos básicos, toxicológicos e clínicos. In: Kriger, Léo. **ABOPREV promoção de saúde bucal**. São Paulo: Artes Médicas; 1997. p. 141-65.
27. Deutsch D, Gedalia I. Fluoride concentration in the human fetal enamel. **Caries Res** 1982; 16 (6): 428-32.
28. Leverett DH, Adair SM, Vaughan BW, Proskin HM, Moss ME. Randomized clinical trial of the effect of prenatal fluoride supplements in preventing dental caries. **Caries Res** 1997; 31 (3): 174-9.
29. Cury JA. Uso do flúor e controle da cárie como doença. In: Baratireri LN, Monteiro Junior S, Andrada MAC, Vieira LCC, Ritter AV, Cardoso AC. **Odontologia restauradora**. São Paulo: Ed. Santos; 2001. p. 31-68.
30. Fonteles CSR, Zero DT, Moss ME, Fu J. Fluoride concentrations in enamel and dentin of primary teeth after pré- and postnatal fluoride exposure. **Caries Res** 2005; 39 (6): 505-8.
31. American Academy of Pediatric Dentistry. Oral health policies: fluoride. **Pediatr Dent** 1995; 17(2): 24-5.
32. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on use of Fluoride. **Oral Health Policies** 2010; 31 (1): 34-5.
33. Hanan AS. **Avaliação da prescrição de suplementos de flúor em Manaus, AM, e análise dos produtos do mercado brasileiro** [Dissertação]. Manaus: Universidade do Amazonas; 1997.
34. Maia LC, Valença AMG, Soares EL, Cury JA. Controle operacional da fluoretação da água de Niterói, Rio de Janeiro. **Cad. Saúde Pública** 2003; 19 (1): 61-7.
35. Campos PRB, Armonia PL, Junior GS, Ribas TRC, Melo JAJ. Suplementos fluorados durante a gestação e lactação: verdades e mitos. **Odontol Univ St Amaro** 2000; 5 (2): 84-9.
36. Fernandes IMAG, Cury JA. Avaliação metabólica do flúor pré-natal. **RBM Bras Med** 1993; 50 (11): 1546-54.
37. Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. **J Clin Invest** 2010; 120 (4): 1016-25.
38. Faber JJ, Anderson DF. The placenta in the integrated physiology of fetal volume control. **Int J Dev Biol** 2010; 54 (2-3): 391-6.
39. Cury JA, Tenuta LMA. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. **Adv Dent Res** 2008; 20 (1): 13-6.
40. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontol** 1996; 67(10 Suppl): 1103-13.
41. Gazolla CM, Ribeiro A, Moysés MR, Oliveira LA, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. **J Periodontol** 2007; 78 (5): 842-8.