

ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA DE FLUORETO DE SÓDIO E A MORFOLOGIA DO PRIMEIRO MOLAR DE RATO (*Rattus norvegicus albinus*, Holtzman). ESTUDO DIMENSIONAL EM DUAS GERAÇÕES*

Rosalin ABBUD**
Ney MORAES***
Rosa Anita ROCCA****

RESUMO: Foram analisadas comparativamente em duas gerações sucessivas a distância mesio-distal, altura das cúspides e a profundidade dos sulcos mesial, central e distal de 112 primeiros molares inferiores de ratos com 25 dias de idade, cujas mães e ninhadas receberam tratamento com água fluoretada contendo 0,8 - 0,9 ppm (T_1), 25 ppm (T_2), 50 ppm (T_3) ou 100 ppm (T_4) de flúor durante os períodos de crescimento (25 a 120 dias), acasalamento, prenhez e lactação. Nas condições experimentais estabelecidas e com base na análise estatística foi lícito concluir que: 1) os tratamentos apresentaram diferentes efeitos sobre as medidas estudadas; 2) o tratamento T_2 (25ppmF) de modo geral resultou nos mais elevados valores médios e os menores valores médios observados estiveram sistematicamente associados ao tratamento T_4 (1000 ppmF); 3) as diferenças entre os tratamentos foram estatisticamente significantes apenas na 2ª geração, em todas as medidas estudadas, exceto para os sulcos central e distal, onde não houve significância estatística entre efeitos de tratamentos; 4) apenas para a distância mesiodistal foi verificada diferença estatisticamente significante entre sexos quanto ao efeito dos tratamentos. O presente trabalho, quanto aos aspectos estudados, abre perspectivas de novas pesquisas no que se refere aos efeitos do flúor sobre a morfologia dentária e sua possível interação com fatores genéticos.

UNITERMOS: Flúor; primeiro molar; genética.

INTRODUÇÃO

O mecanismo pelo qual o flúor exerce sua influência na prevenção da cárie ainda não está completamente bem definido. Efeitos pré e pós-irruptivos são mencionados na literatura, relacionados a modificações na composição química e alterações na cristalinidade e estabilidade estrutural da apatita do esmalte, bem como ações locais atuando nos processos de maturação e mineralização do esmalte ou sobre a microflora bucal^{10,12,23,26,33,34,47,48}.

A possibilidade do flúor, quando ingerido desde os estágios iniciais da odontogênese, ser capaz de alterar o tamanho e/ou algumas características morfológicas dos dentes, tem sido freqüentemente referida como parte do mecanismo de sua ação preventiva, tendendo a aumentar a resistência à cárie pela contribuição no controle mais eficiente do acúmulo de placa bacteriana^{23,34}.

* Resumo da Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Odontopediatria – Nível de Doutorado – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14800 – Araraquara – SP.

** Departamento de Fisiologia e Patologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14800 – Araraquara – SP.

*** Departamento de Odontologia Social – Faculdade de Odontologia – USP – 17100 – Bauru – SP.

**** Departamento de Clínica Infantil – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14800 – Araraquara – SP.

Entretanto, este é um dos aspectos que tem recebido limitada atenção e, ao mesmo tempo, suscitado dúvidas e algumas controvérsias, em virtude da divergência entre os achados de diferentes pesquisas realizadas em humanos^{1,4,7,20,21,31,32,41,43,45} e em ratos^{14,22,27,28,29,30,35,43}, bem como da observação de diferenças estatisticamente não significantes com relação à maioria das características analisadas. Tais fatos têm levado a admitir o fator genético como principal determinante da forma e tamanho dos dentes, com reflexo na sua suscetibilidade à cárie³⁶.

Os resultados de algumas investigações sugerem a influência genética^{2,3,15,16,17,18}, e outros, a do meio^{19,40}, sobre a morfologia dentária. Entretanto, ressaltam a dificuldade na determinação do grau de contribuição de cada fator mencionado.

Estas observações sugeriram o presente estudo comparativo, em duas gerações sucessivas, de algumas características morfológicas dos primeiros molares inferiores de ratos jovens, em função da ingestão contínua, pelos seus genitores, de água contendo flúor em diferentes concentrações.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 112 primeiros molares inferiores de ratos (*Rattus norvegicus, albinos*, Holtzman), 56 do sexo masculino e 56 do feminino, com 25 dias de idade e peso médio entre 29 e 42 g.

Conforme ilustrado nas Figs. 1 e 2, inicialmente foram selecionados 40 ratos, 20 machos e 20 fêmeas, com 25 dias de idade, pertencentes a 10 diferentes ninhadas que, distribuídos em número de 5 de cada sexo em 4 grupos experimentais, constituíram os genitores da 1ª geração (Gen 1).

Do 25º ao 120º dia os animais, mantidos em gaiolas individuais, receberam ração comercial (PRODUTOR – Anderson Clayton S.A.) e água filtrada, proveniente do abastecimento público da cidade, fluoretada ao nível de 0,8 - 0,9 ppmF⁹ ou tendo o seu teor de flúor ajustado pela adição de fluoreto de sódio, para 25, 50 ou 100 ppmF, constituindo, respectivamente, os grupos T₁ (controle), T₂, T₃ e T₄.

Os animais foram acasalados aos 121 dias de idade, prosseguindo o tratamento durante a prenhez e lactação, até a separação dos filhotes na idade de 25 dias, que constituíram a 1ª geração (Ger 1).

De cada ninhada da 1ª geração foram separados 5 machos e 5 fêmeas que, utilizados como genitores da 2ª geração (Gen 2), receberam tratamento igual ao dispensado aos respectivos genitores (Gen 1). Os demais filhotes, bem como todos os constituintes da 2ª geração (Ger 2), foram sacrificados aos 25 dias de idade, sendo removidas as cabeças e colocadas individualmente em frascos contendo formol a 10%, devidamente identificados.

Completada a coleta de todo o material, foram sorteados, em cada grupo de ambas as gerações (Ger 1 e Ger 2), 7 peças de animais machos e 7 de fêmeas. As hemi-mandíbulas do lado direito foram removidas e, após limpeza de todo o tecido mole com auxílio de espátula e lavagens com escova de cerdas macias sob água corrente, foram colocadas em frascos de vidro devidamente identificados de acordo com o número do animal e o grupo e submetidas à secagem em estufa a 37°C durante 12 horas.

Para o estudo morfológico da coroa, os dentes foram hemi-seccionados num plano sagital, passando na superfície oclusal, tendo como referência os sulcos mesial e distal, utilizando metodologia idealizada por VONO⁴⁴.

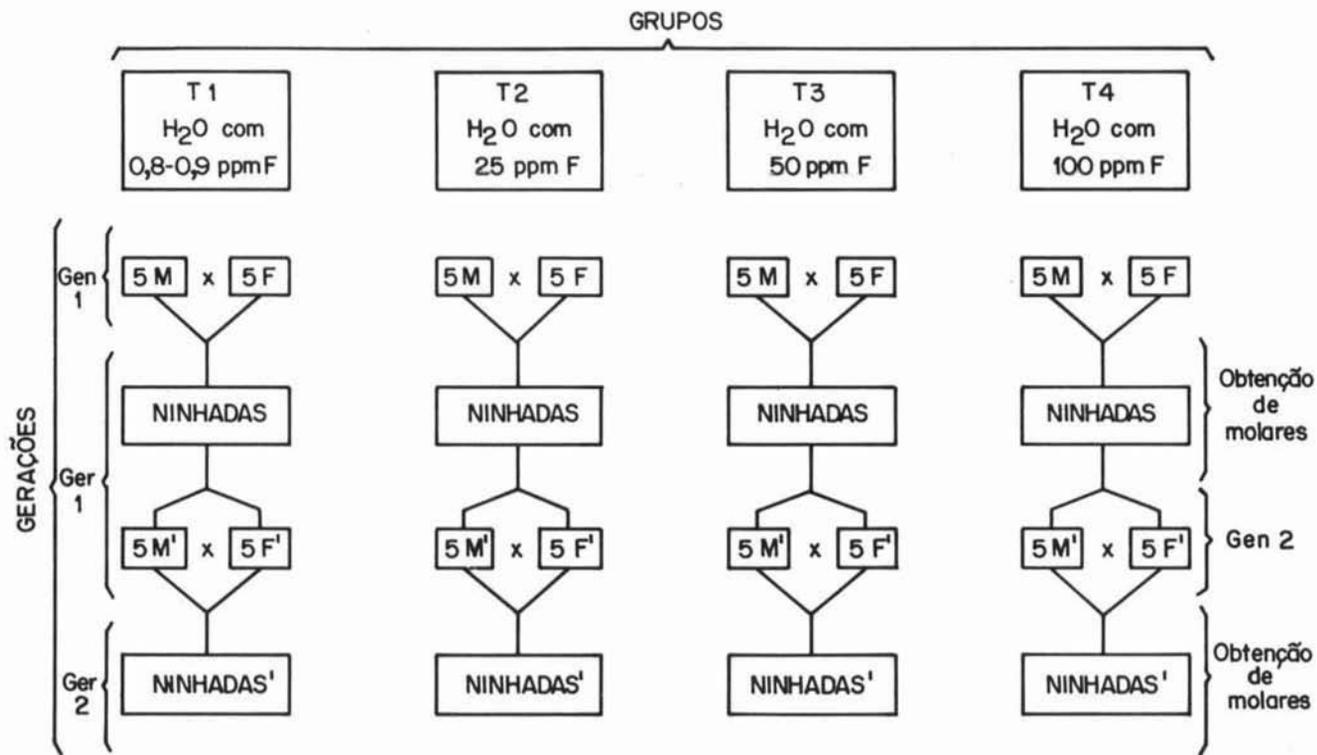


FIG. 1 — Esquema representativo do procedimento utilizado para obtenção da 1ª e 2ª gerações e dos molares.

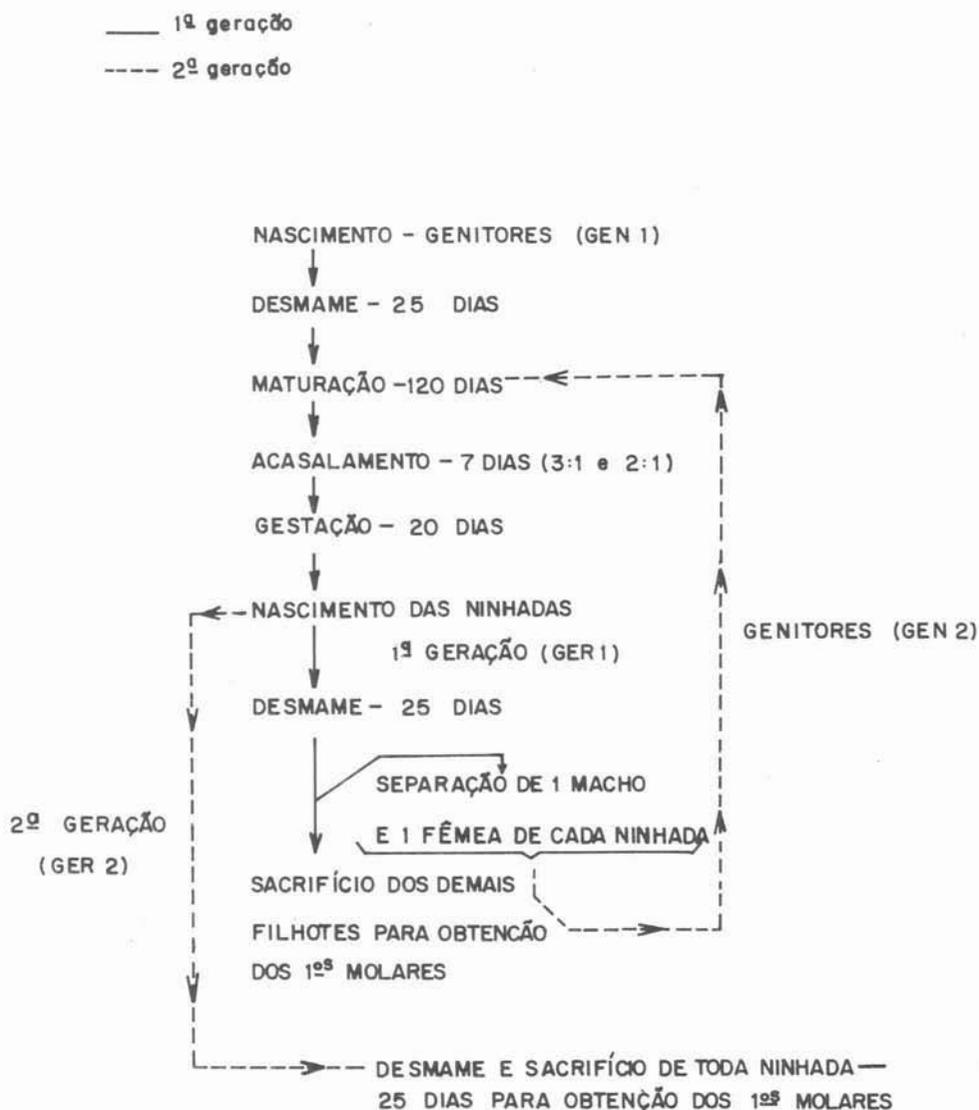


FIG. 2 - Ciclo e períodos do crescimento e desenvolvimento dos animais experimentais em cada grupo.

As mensurações foram realizadas em um Projetor de Perfis (Nikon - Model 6C) com lente de aumento 50X-DP, com a imagem do primeiro molar hemi-seccionado lado lingual (Fig. 3) ajustada a um sistema de coordenadas cartesianas existentes no painel do aparelho, de modo que as junções cimento-esmalte das superfícies mesial e distal coincidissem com o eixo X e o ponto mais extremo da superfície mesial com o eixo Y. Os pontos de referência para as medidas estão ilustrados na Fig. 3, correspondendo à distância mesio-distal, altura de cúspides e profundidade de sulcos.

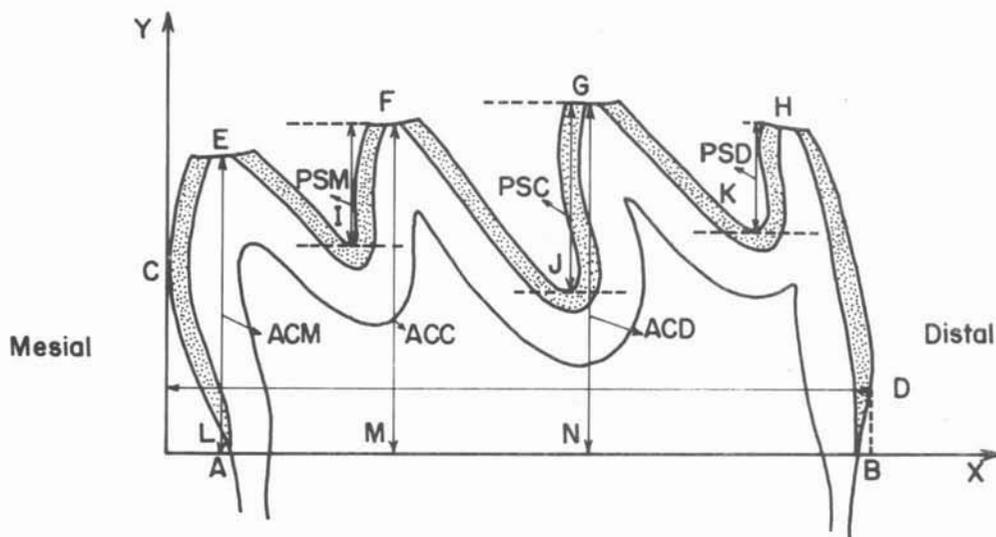


FIG. 3 — Representação gráfica das dimensões do primeiro molar inferior do rato.

X = abscissa

Y = ordenada

A = junção cimento-esmalte da superfície mesial

B = junção cimento-esmalte da superfície distal

C = ponto mais externo da superfície mesial

D = ponto mais externo da superfície distal

E, F, G = pontos mais extremos das cúspides mesial, central e distal, respectivamente.

H = ponto mais extremo da aresta distal

I, J, K = pontos mais profundos dos sulcos mesial, central e distal, respectivamente.

\overline{CD} = distância mesio-distal (DMD)

\overline{EL} = altura cúspide mesial (ACM)

\overline{FM} = altura cúspide central (ACC)

\overline{GN} = altura cúspide distal (ACD)

\overline{FI} = profundidade sulco mesial (PSM)

\overline{GJ} = profundidade sulco central (PSC)

\overline{HK} = profundidade sulco distal (PSD)

RESULTADOS

Os resultados médios relativos às diferentes dimensões e condições experimentais encontram-se resumidos na Tabela 1.

A distância mesio-distal (DMD), quando submetida à análise de variância a 3 critérios parcialmente hierárquicos, mostrou resultados estatisticamente significantes para *sexo* e *tratamento dentro de geração*, sendo os valores de F observados respectivamente 7,933 e 5,414, com valores críticos $F_{1;96} = 3,952$ e $F_{6;96} = 2,202$.

Para melhor interpretar esse resultado foram realizadas quatro análises de variância a 1 critério, correspondendo às quatro combinações das variações *geração* e *sexo*. Apenas para a 2ª geração do sexo masculino os tratamentos mostraram diferença estatisticamente signifi-

TABELA 1 – Valores médios das diferentes dimensões segundo tratamento, geração e sexo

GERAÇÃO		Ger 1				Ger 2			
Distância	sexo	TRATAMENTO				TRATAMENTO			
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
DMD	M	3,066	3,074	3,003	3,016	3,028	3,121	2,971	2,921
	F	2,999	3,012	2,981	2,979	2,998	3,067	2,993	2,936
ACM	M	1,100	1,135	1,133	1,094	1,087	1,253	1,104	1,049
	F	1,051	1,066	1,097	1,101	1,104	1,155	1,195	1,091
ACC	M	1,256	1,297	1,301	1,241	1,239	1,385	1,276	1,210
	F	1,168	1,293	1,279	1,236	1,245	1,308	1,360	1,175
ACD	M	1,422	1,428	1,450	1,374	1,427	1,440	1,426	1,395
	F	1,362	1,382	1,403	1,394	1,364	1,501	1,490	1,341
PSM	M	0,535	0,540	0,546	0,513	0,543	0,548	0,557	0,532
	F	0,502	0,546	0,571	0,543	0,502	0,590	0,618	0,503
PSC	M	0,693	0,741	0,710	0,705	0,735	0,741	0,674	0,697
	F	0,693	0,711	0,724	0,700	0,707	0,752	0,737	0,703
PSD	M	0,407	0,447	0,423	0,430	0,457	0,452	0,390	0,435
	F	0,430	0,420	0,454	0,430	0,435	0,416	0,441	0,469

T₁ – 0,8 a 0,9 ppmF (controle)T₂ – 25 ppmFT₃ – 50 ppmFT₄ – 100 ppmF

DMD – distância mesio-distal

ACM – altura da cúspide mesial

ACC – altura da cúspide central

ACD – altura da cúspide distal

PSM – Profundidade do sulco mesial

PSC – profundidade do sulco central

PSD – profundidade do sulco distal

cante. O teste de Tukey mostrou diferenças entre o tratamento T_2 em relação a T_3 e T_4 e, embora tenha sido o mais elevado valor médio, não apresentou diferença significativa em relação ao controle (T_1). O menor valor observado foi o de T_4 que diferiu significativamente do controle (T_1).

Para estudar a altura das cúspides foi feita uma análise de variância a três critérios parcialmente hierárquicos, para cada uma das medidas: cúspides mesial (ACM), central (ACC) e distal (ACD). Nas três análises o comportamento foi semelhante, apresentando diferenças estatisticamente significantes para *tratamento dentro de geração* e não significância para os efeitos de *geração*, *sexo* e interações correspondentes. Os valores de F para o efeito de *tratamento dentro de geração* foram de 3,284, 4,310 e 3,860, respectivamente para a altura das cúspides mesial, central e distal. O valor crítico para $F_{6,96}$ foi 2,202.

Como o fator sexo não foi significativo em nenhuma das análises, foram feitas análises de variância a 1 critério para ambas as gerações (Ger 1 e Ger 2), sem levar em conta o sexo, sendo observado que apenas na 2ª geração (Ger 2) houve diferenças significantes entre os tratamentos (Tabela 2). Para as três alturas de cúspides, os valores médios dos diferentes tratamentos e os valores críticos para diferenças, segundo o teste de Tukey, mostraram que o tratamento T_2 forneceu sistematicamente as maiores médias e todas estatisticamente diferentes do controle T_1 (Tabela 3).

TABELA 2 – Valores de F para os efeitos de tratamento (geração) nas análises de variância para as diferentes alturas de cúspides e gerações

ALTURA DE CÚSPIDE	GERAÇÃO	
	Ger 1	Ger 2
ACM	0,753 NS	4,114 *
ACC	2,395 NS	5,237 *
ACD	1,031 NS	5,385 *

F crítico para 3 e 52 graus de liberdade = 3,17

NS - não significativa

* - significativa a 5%

ACM = altura de cúspide mesial

ACC = altura de cúspide central

ACD = altura de cúspide distal

TABELA 3 – Médias das alturas de cúspides segundo os tratamentos, a cúspide analisada e a diferente crítica Δ do teste de Tukey, na 2ª geração

ALTURA DE CÚSPIDE	TRATAMENTO				Δ CRÍTICO
	T_2	T_3	T_1	T_4	
ACM	1,204	1,149	1,096	1,070	0,110
ACC	1,347	1,318	1,242	1,192	0,102
ACD	1,470	1,458	1,396	1,368	0,080

ACM = altura de cúspide mesial

ACC = altura de cúspide central

ACD = altura de cúspide distal

Quando os dados da profundidade de sulcos mesial (PSM), central (PSC) e distal (PSD) foram submetidos a análise semelhante, apenas para o mesial houve um efeito significativo de *tratamento dentro de geração*. Para todos os demais fatores, e para os outros sulcos, não foi verificada qualquer significância estatística.

Analisando especificamente as diferenças entre tratamentos em relação à profundidade do sulco mesial, novamente a 2ª geração (Ger 2) mostrou diferenças significantes ($F = 4,204$ comparado com o valor crítico $F = 3,17$) enquanto que na 1ª geração (Ger 1) não houve diferença significativa ($F = 1,601$).

As médias de profundidade do sulco mesial, segundo os tratamentos para a 2ª geração, foram: para $T_3 = 0,588$, $T_2 = 0,569$, $T_1 = 0,523$, $T_4 = 0,517$, sendo a diferença crítica do teste de Tukey = 0,064.

Vemos que a maior profundidade está associada ao tratamento T_3 e, agora, o tratamento T_2 não diferiu significativamente do controle (T_1).

DISCUSSÃO

A ocorrência de distúrbios nas interações entre os genes e o ambiente determina alterações no crescimento e desenvolvimento do organismo. Conforme evidências existentes, é durante os períodos fetal e neonatal que a interação entre informação genética e ambiente assume importância crítica. Assim, o padrão morfológico distinto de cada dente, determinado por um traço hereditário transmitido por poligenes, pode ser na forma e tamanho finais influenciado por condições ambientais^{5,25}. Ocorrências biológicas determinantes da morfologia dentária ocorrem em seqüência ordenada, durante um período de tempo relativamente curto para cada dente e para diferentes aspectos morfológicos³⁸. No caso dos primeiros molares do rato, este período corresponde dos 13 aos 20-21 dias "in utero"³⁹.

Há evidências para aceitação de que o flúor, da mesma forma que outros nutrientes, pode alterar as condições ambientais do organismo e, atuando durante os estágios iniciais da odontogênese, modificar, dentro de certos limites, o padrão hereditário não somente com relação à forma e tamanho dos dentes como também a suscetibilidade à cárie³⁶.

Considerando o fator genético, procuramos comparar os dados colhidos em duas gerações, utilizando ratos de uma população fechada e evitando cruzamentos consanguíneos (Fig. 1). Como o gradiente da transferência placentária de flúor, bem como seu aproveitamento biológico, parecem depender da inter-relação entre via e forma de administração, dose, nível plasmático e pré-saturação do organismo materno, procuramos avaliar o efeito de diferentes dosagens desse halogênio oferecidas aos genitores, através da água, durante os períodos de crescimento, acasalamento, prenhez e, inclusive, de lactação (Fig. 2), embora o seu conteúdo no leite materno aparentemente não seja influenciado pela variação da quantidade ingerida¹¹ e o tamanho e forma dos primeiros molares do rato pareçam estar estabelecidos por ocasião do nascimento, quando se inicia a amelogênese e mineralização³⁷.

Os três aspectos quantitativos analisados, distância mesio-distal, altura das cúspides e profundidade dos sulcos, apresentaram resultados que, embora não conclusivos, permitem a formulação de algumas hipóteses relativas à influência das diferentes dosagens de flúor sobre a morfologia dos dentes estudados.

Para todas as medidas foi observado, de modo geral, um comportamento homogêneo com o tratamento T_2 (25 ppmF) apresentando os valores médios e o T_4 (100 ppmF), os menores (Tabela 1). Estes resultados parecem encontrar suporte nos trabalhos que encontraram maior fi-

xação do flúor durante as fases de transição e de produção da matriz de esmalte^{6,46}. Pela sua ligação às proteínas da matriz, quando estas são hidrolizadas durante o processo de mineralização, o flúor é cedido para o crescimento dos cristais de apatita. Determinou-se ainda que doses diárias de 100 µg de flúor em ratas prenhes produzem alteração da estrutura do ameloblasto e retardamento da maturação da matriz de esmalte nos dentes dos fetos¹³.

Outra manifestação de regularidade nos resultados observados foi aquela onde as diferenças mais pronunciadas entre efeitos de tratamento ocorreram sistematicamente nos animais da 2ª geração. Isto é sugestivo de que uma exposição prolongada ao flúor poderia induzir uma saturação do organismo materno resultando em passagem transplacentária mais intensa, com efeitos mais pronunciados sobre a morfologia dentária, uma vez que parece não existir um mecanismo homeostático regulador para o flúor plasmático⁸.

A única medida que apresentou diferença estatística significativa entre sexos foi a distância mesio-distal, sugerindo influência de fatores externos atuando sobre o cromossomo sexual e este, por sua vez, controlando a morfogênese dentária. Embora para as demais medidas não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significantes entre sexos, em sua maior parte os valores médios mais elevados estão associados ao tratamento T₂ (25 ppm) nos machos, e ao tratamento T₃ (50 ppm) nas fêmeas. Aparentemente, existe necessidade de doses maiores para produzir efeitos semelhantes nas fêmeas.

Estudos em humanos indicaram que a ingestão de água fluoretada produz redução da distância mesio-distal dos dentes^{7,20,31,43}; alguns trabalhos evidenciaram aumento da referida dimensão^{32,41,45}, enquanto outros não observaram alteração^{1,4,21}.

Defendeu-se a hipótese da influência do cromossomo sexual, particularmente o X, sobre a dimensão mesio-distal em humanos^{15,16,17,18,19}, enquanto alguns autores constataram ser o cromossomo Y o que contém gen e/ou genes influenciando a determinação do tamanho dos dentes^{2,3}, e outros não encontraram evidência de envolvimento desses cromossomos nas diferenças observadas entre sexos em humanos⁴² ou em ratos²⁴.

A condição da saúde materna durante a gestação¹⁹ e o estudo em gêmeos indianos ressaltaram a importância do fator meio nas dimensões mesio-distal e buco-lingual dos dentes⁴⁰.

A metodologia utilizada no presente estudo diverge, sob vários aspectos, da empregada nas pesquisas realizadas até o momento em ratos, dificultando uma comparação efetiva dos resultados.

Entretanto, redução no tamanho dos molares de ratos foi verificada por ingestão de água contendo 6 ou 10 ppm de flúor pelas ratas desde 3 meses antes do acasalamento e durante a prenhez e lactação ou apenas durante a prenhez^{35,43}.

Através de avaliações na distância mesio-distal, largura e profundidade da fissura central e espessura do esmalte em diferentes regiões da coroa, onde diferença estatisticamente significativa foi observada somente quanto à espessura do esmalte na base da fissura, maior nas fêmeas que nos machos, havendo relação direta entre a citada distância e fissuras mais estreitas e menos profundas, determinou-se que o fornecimento de água com 50 ppm de flúor a ratas, durante a prenhez e/ou lactação, afeta o tamanho e forma do primeiro molar dos filhotes²². Também foram encontradas alterações na morfologia dos molares inferiores de ratos cujas mães consumiram água contendo 30 ou 60 ppm de flúor durante a prenhez e lactação¹⁴.

Os resultados do presente estudo indicam que a morfologia dos primeiros molares inferiores dos ratos pode ter sido influenciada pelos diferentes tratamentos desde os estágios iniciais de sua formação, mantendo estreita relação com o padrão genético, e que os valores mais eleva-

dos registrados na 2ª geração são sugestivos de uma maior expressão do fator meio. Essas observações abrem perspectivas de novas pesquisas quanto aos efeitos do flúor sistêmico sobre a morfologia dentária e sua possível interação com fatores genéticos.

CONCLUSÕES

Nas condições experimentais estabelecidas e em face dos resultados obtidos é lícito concluir que:

- 1 – os tratamentos apresentaram diferentes efeitos sobre as medidas analisadas;
- 2 – os valores médios registrados foram sistematicamente maiores para o tratamento T_2 (25 ppmF) e menores para o T_4 (100 ppmF);
- 3 – diferenças estatisticamente significantes entre tratamentos foram observadas apenas na 2ª geração, exceto para a profundidade dos sulcos central e distal;
- 4 – entre sexos, houve diferença estatisticamente significativa apenas para a distância mesio-distal.

AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Odontopediatria da Faculdade de Odontologia de Bauru (USP), que gentilmente colocou à nossa disposição o aparelho para corte dos dentes.

ABBUD, R. *et alii* – Systemic administration of sodium fluoride and the morphology of the rat first molar tooth (*Rattus norvegicus albinus*, Holtzman). Dimensional study over two generations. **Rev. Odont. UNESP**, São Paulo, 17(1/2): 91-102, 1988.

ABSTRACT: The mesio-distal distance, height of cusps and depth of the mesial, central and distal sulci of 112 first lower molar teeth, of 25-day old albino rats, were comparatively analysed. The mothers and nursings were treated with fluorated water in the concentrations of 0.8 - 0.9 ppmF (T_1), 25 ppmF (T_2), 50 ppmF (T_3) or 100 ppmF (T_4), during the growth periods (25 to 120 days), mating, pregnancy and lactation. In the established experimental conditions and based on statistical analysis we concluded that: 1) the treatments presented different effects upon the studied measurements; 2) the treatment T_2 (25 ppmF) resulted, in general, in the highest average values and the least observed average values were sistematically associated to treatment T_4 (100 ppmF); 3) the differences between treatments were statistically significant only on the central and distal sulci, where statistical significance was not observed among treatments; 4) only for the mesio-distal distance statistically significant differences were noted, among sexes, related to the effect of treatments. The present work, in relation to the variables studied, suggests the need of new researches about the effects of fluoride on the dental morphology and its possible interaction with genetic factors.

KEY-WORDS: Fluoride; molars; genetics.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBUD, R.; MENDES, A. J. D. & ANDO, T. – Dimensões de primeiros molares permanentes de escolares de regiões com e sem flúor na água de abastecimento. *Rev. Fac. Odontol.*, 17: 189-97, 1979.
2. ALVESALO, L. – The influence of sex-chromossome gene on tooth size in man. A genetic and quantitative study. *Am. J. Orthod.*, 60: 420, 1971.
3. ALVESALO, L. & CHAPELLE, A. DE LA – Tooth size in two males with deletions of the long arm of the Y-chromossome. *Ann. hum. Genet.*, 45: 49-54, 1981.

4. BAALACK, I. B. & FRISK, A. K. – Tand-och tanbagsbreddens beroend av fluorhalt in dricksvatten. *Svensk Tandl. Tidskr.*, 62: 259-74, 1969.
5. BAILIT, H. L. – Dental variation among populations: anthropologic view. *Dent. Clin. N. Am.*, 19: 125-39, 1975.
6. BAWDEN, J. W.; CRENSHAW, M. A.; TAKANO, Y. & HAMMARSTRÖM, L. – Enamel organ morphology, function, and transport. *J. dent. Res.*, 61: 1552-4, 1982.
7. COOPER, V. K. & LUDWIG, T. G. – Effect of fluoride and of soil trace elements on the morphology of the permanent molars in man. *N.Z. dent. J.*, 61: 33-40, 1965.
8. CURY, J. A. – *Estudo do metabolismo do flúor em função de sua administração a ratas por períodos pré-natais sucessivos*. Piracicaba, Faculdade de Odontologia – UNICAMP, 1984. (Tese-Livre Docência).
9. DEPARTAMENTO AUTÔNOMO DE ÁGUA E ESGOTO, Araraquara – *Relatórios das atividades*. Araraquara, 1983-84.
10. EINSPAHR, H. M. & BUGIG, C. E. – Esmalte, apatita e cárie: um enfoque cristalográfico. In: MENAKER, L. – *Cáries dentárias: bases biológicas*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984. p. 170-84.
11. ERICSSON, Y. – Fluoride excretion in human saliva and milk. *Caries Res.*, 3: 156-66, 1969.
12. FEJERSKOV, O.; THYLSTRUP, A. & LARSEN, M. J. – Rational use of fluoride in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta odontol. scand.*, 39: 241-9, 1981.
13. FLEMING, H. S. & GREENFIELD, V. S. – Changes on the teeth and jaws of neonatal webster mice after administration of NaF and CaF₂ to the female parent during gestation. *J. dent. Res.*, 33: 180-8, 1954.
14. FREYMAN, L. – Étude de la fluorose experimentale chez le rat. *Revue Odont-stomatol.*, 6: 213-20, 1977.
15. GARN, S. M.; LEWIS, A. B. & KEREWISKY, R. S. – Sex difference in tooth size. *J. dent. Res.*, 43: 306, 1964.
16. GARN, S. M.; LEWIS, A. B. & KEREWISKY, R. S. – X-linked inheritance of tooth size. *J. dent. Res.*, 44: 439-41, 1965.
17. GARN, S. M.; LEWIS, A. B.; KEREWISKY, R. S. & JEGART, K. – Sex differences in intraindividual tooth – size communalities. *J. dent. Res.*, 44: 476-9, 1965.
18. GARN, S. M.; LEWIS, A. B. & WALLENGA, A. – Evidence for a secular trend in tooth size over two generations. *J. dent. Res.*, 47: 503, 1968.
19. GARN, S. M.; OSBORNE, R. H. & McCABE, K. D. – The effect of prenatal factors on crown dimensions. *Am. J. phys. Anthropol.*, 51: 665-78, 1979.
20. GOOSE, D. H. & ROBERTS, E. E. – Possible influence of fluoridation on tooth crown size. *J. dent. Res.*, 58: 1562-3, 1979.
21. GRAHNEN, H.; LYSELL, L.; MYBERG, N. & OLLINEN, P. – Fluoride, mineralization defects of the enamel, and tooth width. *Acta paediatr. scand.*, 63: 188-92, 1974.
22. GRAY, H. S. – A morphological study of the influence of fluoride on rat molar teeth. *Arch. oral Biol.*, 18: 1451-60, 1973.
23. JENKINS, G. N.; VENKATESWARLU, P. & ZIPKIN, I. – Efectos fisiologicos de las pequenãs dosis de fluoruro. In: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. – *Fluoruros y salud*. Ginebra, 1972. p. 205-19. (Serie de Monografias nº 59).
24. JOANNESSEN, L. B. – Variations in the morphology of mandibular first molars of albino rats. *J. dent. Res.*, 40: 812-8, 1961.
25. KOLLAR, E. J. – Gene-enviroment interactions during tooth development. *Dent. Clin. North Am.*, 19: 141-50, 1975.
26. KOULOURIDES, T. – Dinâmica de mineralização biológica aplicada a cárie. In: MENAKER, L. – *Cáries dentárias: bases biológicas*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984. p. 368-89.
27. KRUGER, B. J. – The effect of "trace elements" on experimental dental caries in the albino rat. I. A study of boron, copper, fluorine, manganese and molybdenum. *Aust. dent. J.*, 3: 236-47, 1958.
28. KRUGER, B. J. – Influence of boron, fluorine, and molybdenum on the morphology of the rat molar. *J. dent. Res.*, 41: 215, 1962.

29. KRUGER, B. J. – *Trace elements and dental morphology*. Brisbane, University of Queensland Press, 1962. (University of Queensland Papers, 1, 6). Apud: SIMPSON, W. J. & CASTALDI, C. R. – ref. 45.
30. KRUGER, B. J. – Pre-eruptive and post-eruptive effect of fluoride on rat molars. *Aust. dent. J.*, 9: 90-3, 1964.
31. LOVIUS, B. B. & GOOSE, D. H. – The effect of fluoridation of water on tooth morphology. *Br. dent. J.*, 127: 322-4, 1969.
32. MOLLER, I. J. – *Dental fluorose og caries*. Copenhagen, Rhodos, 1965. p. 239-55.
33. NIKIFORUK, G. – *Understanding dental caries etiology and mechanisms: basic and clinical aspects*. Basel, Karger, 1985. v.1., p. 83-107.
34. NIKIFORUK, G. – *Understanding dental caries prevention: basic and clinical aspects*. Basel, Karger, 1985. v.2, p. 45-62.
35. PAYNTER, K. J. & GRAINGER, R. M. – The relation of nutrition to the morphology and size of rat molar teeth. *J. Can. Dent. Assoc.*, 22: 519-31, 1956.
36. PAYNTER, K. J. & GRAINGER, R. M. – Influence of nutrition and genetics on morphology and caries susceptibility. *J. Am. Med. Assoc.*, 177: 306-9, 1961.
37. PAYNTER, K. J. & HUNT, A. M. – Morphogenesis of the rat first molar. *Arch. oral Biol.*, 9: 611-26, 1964.
38. PAYNTER, K. J. & JOHNSTON, M. C. – Tooth formation, morphology, and eruption. In: HARRIS, R. S. – *Art and science of dental caries research*. New York, Academic Press, 1968. p. 5-12.
39. SCHOUR, I. & MASSLER, M. – The teeth. In: FARRIS, G.I. & GRIFFITH Jr., J. Q., ed. – *The rat in laboratory investigation*. 2 ed. New York, Hafner, 1963. p. 104-65.
40. SHARMA, K.; CORRUCINI, R. S. & HENDERSON, A. M. – Genetic variance in dental dimensions of Punjabi twins. *J. dent. Res.*, 64: 1389-91, 1985.
41. SIMPSON, W. J. & CASTALDI, C. R. – A study of crown morphology of newly-erupted first permanent molars in Wetaskiwin, Alberta (optimum fluoride) and Canrose, Alberta (low fluoride). *Odont. Revy*, 20: 1-14, 1969.
42. TOWNSEND, G. C. & BROWN, T. – Inheritance of tooth size in Australian aboriginals. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 48: 305-14, 1978.
43. UNIVERSITY OF TORONTO. DIVISION OF DENTAL RESEARCH – A study of the relation of fluoride morphology in humans. *J. Ontario Dent. Assoc.*, 31: 268, 1954.
44. VONO, B. G. – *Efeito do flúrio e do flúor na prevenção da cárie dentária em ratos*. Bauru, Faculdade de Odontologia – USP, 1977. (Tese - Livre Docência).
45. WALLENIUS, B. – The mesiodistal width of the tooth in relation to the content of fluorine in drinking water. *Odont. Revy*, 10: 76-83, 1959.
46. WEATHERELL, J. A.; DEUTSCH, D.; ROBINSON, C. & HALLSWORTH, A. S. – Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. *Caries Res.*, 11 (suppl. 1): 85-115, 1977.
47. WEFEL, J. S. – Mechanisms of action of fluorides. In: STEWART, R. E. *et alii* – *Pediatric dentistry: scientific and clinical practice*. St. Louis, Mosby, 1982. p. 772-9.
48. WHITFORD, G. M. – Fluorides: metabolism, mechanisms of action and safety. *Dental Hyg.*, 57: 16-29, 1983.

Recebido para publicação em 27.08.87