

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 12/12/2018.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



MANUEL RESTREPO RESTREPO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE DEFEITOS DE ESMALTE E CÁRIE DENTÁRIA E
O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS EXPOSTAS A ALTOS
NÍVEIS DE FLÚOR**

Araraquara

2016



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



MANUEL RESTREPO RESTREPO

**ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE DEFEITOS DE ESMALTE E CÁRIE DENTÁRIA E
O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS EXPOSTAS A ALTOS
NÍVEIS DE FLÚOR**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Odontopediatria, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Lourdes Santos-Pinto

Araraquara

2016

Restrepo Restrepo, Manuel

Estudo epidemiológico de defeitos de esmalte e cárie dentária e o impacto na qualidade de vida em crianças expostas a altos níveis de flúor / Manuel Restrepo Restrepo.-- Araraquara: [s.n.], 2016.

57 f. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Lourdes Aparecida Martins dos Santos-Pinto

1. Flúor 2. Fluorose dentária 3. Prevalência 4. Saúde bucal

I. Título

MANUEL RESTREPO RESTREPO

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE DEFEITOS DE ESMALTE E CÁRIE DENTÁRIA E
O IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA EM CRIANÇAS EXPOSTAS A ALTOS
NÍVEIS DE FLÚOR

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor

Presidente e orientador: Prof^a. Dr^a. Lourdes Santos-Pinto

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia Loiola Cordeiro

3º Examinador: Prof. Dr. Fabiano Jeremias

4º Examinador: Prof^a. Dr^a. Simone Assayag Hanan

5º Examinador: Prof^a. Dr^a. Hérica Adad Ricci

Araraquara, 12 de dezembro de 2016.

DADOS CURRICULARES

MANUEL RESTREPO RESTREPO

NASCIMENTO: 26/03/1988 – Medellín – Antioquia - Colômbia

FILIAÇÃO: Juan José Restrepo M. e Gloria María Restrepo L.

FORMAÇÃO ACADÊMICA

2006 – 2010: Curso de Odontologia

Faculdade de Odontologia

Universidade CES

2010 – 2010: Intercâmbio acadêmico (graduação sanduíche)

Faculdade de Odontologia de Araraquara - Unesp

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

2011 – 2013: Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área

de concentração em Odontopediatria, nível Mestrado,

Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

2013 – 2016: Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área

de concentração em Odontopediatria, nível Doutorado,

Faculdade de Odontologia de Araraquara – Unesp

Dedico este trabalho...

A Deus, pela força que me deu para sair e ficar fora do meu país, longe da minha família e amigos. Pelas oportunidades que recebi e pelas pessoas que colocou na minha vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu pai, **Juan José** e à minha mãe, **Gloria María**. Agradeço pelo constante apoio, estímulo e pela compreensão para que eu seguisse em frente com meus objetivos. Minha felicidade e conquistas não se realizariam sem a participação de vocês.

Ao meu irmão, **José Jaime**, exemplo de trabalho, dedicação e honestidade. Agradeço pelo apoio e por sempre estar disponível para me ajudar.

Às minhas avós, **Mami** e **Tita** (*in memoriam*), pelos ensinamentos, pelo amor incondicional e pelas orações para me dar forças e alcançar meus objetivos.

Aos meus tios, primos e familiares, pois sei que estão sempre torcendo por mim.

Aos meus grandes amigos, **Liliana Camisón** e **Daniel Pérez**, pelo carinho e incentivo para não desistir dos meus sonhos e por estarem presentes em todos os momentos importantes da minha vida.

Aos meus queridos amigos e colegas **Daniela Cadavid**, **Daniela Vélez** e **Andrés Tabares** pela amizade verdadeira, apoio e alegria.

Aos meus grandes amigos e colegas **Diego G. Bussaneli**, **Fabiano Jeremias**, **Cyneu A. Pansani** e **Taisa N. Pansani**. Muito obrigado pelo apoio fraterno, dedicação, paciência e ensinamentos oferecidos. Meu sincero agradecimento e admiração.

À **Maria Isabel Amaya**. Muito obrigado pela amizade, apoio e incentivo durante este tempo em Araraquara. Em tão pouco tempo se tornou uma pessoa mais que especial. Obrigado por sempre acreditar em mim!

À minha namorada, **Aline Leite de Farias**. Obrigado pelo apoio, carinho e companhia. Agradeço também pela oportunidade de fazer parte da sua família. Amo vocês!

À **Faculdade de Odontologia da Universidade CES**, em especial aos Professores **Alfonso Escobar**, **Gabriel Cadavid** e **Julián Vélez**, por terem aberto as portas da Faculdade e me apoiarem na realização dos meus estudos no Brasil.

Aos professores e colegas **Dario Cárdenas**, **Adelaida Toro** (*in memoriam*), **Maria Calara Lema**, **Mónica Reina** e **Yasmy Quintero** por terem sido a minha fonte de inspiração e motivação.

Às professoras **Rita Cordeiro** e **Cristina Zuanon** por terem aberto as portas do Departamento de Clínica Infantil e terem me dado a oportunidade de trabalhar junto com vocês. Muito obrigado pelos ensinamentos.

Aos meus amigos do Departamento de Clínica Infantil: **Márcia Carvalho**, **Cristina Affonso Christiano**, **Dulce Helena Oliveira**, **Flávia De Annunzio** e **Odete** pela amizade, incentivo e apoio durante todo este tempo que convivemos.

A **CorpoAyapel** pelo suporte, apoio constante, entendendo a importância da pesquisa. À toda **comunidade de El Cedro** que permitiu a realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos!

Finalmente agradeço à **Profa. Tuka** por ter aberto as portas do Departamento em 2010, quando cheguei pela primeira vez no Brasil. Obrigado pelas partilhas de experiências pessoais e profissionais e por ter me dado a honra de ser seu orientado nesses 6 anos e meio. Com toda certeza você foi essencial para o meu desenvolvimento. Eu e minha família estamos eternamente agradecidos com você.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Unesp, na pessoa de seu Magnífico Reitor Prof. Dr. Júlio Cezar Durigan e Vice-Reitor Prof. Dr. Eduardo Kokubun.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr - Unesp, na pessoa de sua Diretora Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato e de seu Vice-Diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas da FOAr - Unesp, representado pelo Coordenador Prof. Dr. Osmir Batista de Oliveira Junior e Vice-Coordenador Prof. Dr. Ary dos Santos-Pinto.

Ao Departamento de Clínica Infantil da FOAr - Unesp, representado pelo Chefe de Departamento Profa. Dra. Lídia Parsekian Martins e Vice-Chefe, Profa. Dra. Elisa Maria Aparecida Giro.

Aos docentes da disciplina de Odontopediatria da FOAr - Unesp, Profa. Dra. Ângela Cristina Cilense Zuanon, Prof. Dr. Cyneu Aguiar Pansani, Profa. Dra. Elisa Maria Aparecida Giro, Prof. Dr. Fabiano Jeremias, Prof. Dr. Fábio Cesar Braga de Abreu-e-Lima, Profa. Dra. Fernanda Lourenção Brighenti, Profa. Dra. Josimeri Hebling Costa, Profa. Dra. Lourdes dos Santos-Pinto (Tuka) e Profa. Dra. Rita de Cássia Loiola Cordeiro.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Infantil, Secretaria da Pós-Graduação, funcionários da Biblioteca e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da FOAr - Unesp.

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para realização desse trabalho.

Restrepo Restrepo M. Estudo epidemiológico de defeitos de esmalte e cárie dentária e o impacto na qualidade de vida em crianças expostas altos níveis de flúor [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia de Araraquara da UNESP; 2016.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência e severidade de fluorose dentária (FD) em crianças de 8 a 12 anos do distrito de El Cedro (Ayapel, Colômbia), identificando possível associação com cárie dentária, hipomineralização molar-incisivo (HMI) e seu impacto na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Bucal (QVRSB). Assim como, analisar a concentração de flúor (F) presente na água e no sal de consumo humano. Dois examinadores calibrados avaliaram 187 crianças e registraram a FD segundo o índice proposto por Thylstrup e Fejerskov (TF) (1978), cárie dentária (CPO-D e ceo-d) e HMI (Weerheijm *et al.*, 2003). As percepções das crianças sobre a QVRSB foram mensuradas através do Child Perception Questionnaires (CPQ) nas versões específicas para crianças de 8-10 anos (CPQ 8-10) e de 11-12 anos (CPQ 11-14). Além disso, foram analisadas 25 amostras de água e 11 pacotes de sal para determinar a concentração de flúor utilizando um eletrodo íon-específico previamente calibrado. Os dados foram tabulados e analisados por meio de estatística descritiva, pelo teste Qui-quadrado, Kruskal-Wallis e ANOVA complementado pelo teste de Tukey ao nível de significância de 5 %. A prevalência da fluorose foi de 85 % e não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre a FD a presença de cárie dentária e HMI. Também não foi encontrada associação da presença da FD com a QVRSB. A água apresentou uma concentração média de 0,10 ppm F. A concentração de F no sal variou de 2,90 a 228,39 ppm F (média 123,6 ± 89,4), sendo identificada diferença estatística entre as marcas de sal avaliadas ($p < 0.0001$). Assim, a alta prevalência da FD não interfere na qualidade de vida das crianças e, frente a variabilidade da quantidade de fluoreto presente no sal, sugere-se que o processo de incorporação de F deve ser melhorado e controlado pelo governo colombiano.

Palavras-chave: Epidemiologia. Flúor. Fluorose dentária. Prevalência. Saúde Bucal.

Restrepo Restrepo M. Epidemiological study of enamel defects, dental caries and their impact on quality of life among children exposed to high levels of fluoride. [Tese de Doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia de Araraquara da UNESP; 2016.

ABSTRACT

The aim of this study was to assess the prevalence and severity of dental fluorosis (DF) in children aged 8 to 12 years living in El Cedro (Ayapel, Colombia), and their association with dental caries, molar – incisor hypomineralization (MIH) and quality of life factors associated with DF, as well to measure fluoride concentration in water and salt consumption in El Cedro. Two calibrated examiners evaluated 187 children and recorded DF using the TF-Index (Thylstrup & Fejerskov, 1978), dental caries (WHO, 1997) and MIH (Weerheijm et al., 2003). The children perceptions about quality of life were measured using the Child Perception Questionnaire (CPQ) specific for children aged 8 – 10 years (CPQ 8-10) and 11 – 12 years (CPQ 11-14). To determine fluoride (F) concentration, 25 samples of water and 11 salt-packs were analyzed using a previously calibrated ion-specific electrode. Data was analyzed using descriptive statistics, by Chi-Square test, Kruskal-Wallis, ANOVA and Tukey's test at a significance level of 5 %. The DF prevalence was 85 % and there was not an identify association between dental caries, MIH and negative impact on quality of life. A mean (\pm SD) concentration of $0,10 \pm 0,0$ and 123.6 ± 89.4 ppm F for water and salt respectively, was found. The F concentration in salt ranged from 2,90 to 228,39 ppm F, and statistical difference between salt-packs was identified ($p < 0.0001$). The presence of DF did not affect the quality of life of children, and considering the high variability of the amount of F founded in samples of salt, it is suggested that the F incorporation process must be improved and controlled by the Colombian government.

Keywords: Epidemiology. Fluorine. Fluorosis. Prevalence. Oral Health.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO	15
2.1 Objetivo Geral	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 PUBLICAÇÕES	16
3.1 Artigo 1	16
3.2 Artigo 2	29
3.3 Artigo 3	42
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO	55

1 INTRODUÇÃO

O esmalte dentário é a estrutura mais mineralizada do corpo humano, caracterizado por um processo de desenvolvimento altamente complexo devido à síntese e secreção de grande quantidade de proteínas, transporte de íons, incluindo cálcio e flúor, e diversas interações moleculares (Finchman et al.⁶, 1999; Aoba, Fejerskov¹, 2002).

A amelogenese pode ser dividida em três estágios, de acordo com a atividade do ameloblasto: pré-secreção, secreção e maturação (Reith¹⁶, 1970). Durante o estágio secretor, os ameloblastos apresentam-se como células cilíndricas que contém grande quantidade de organelas, com seus núcleos e mitocôndrias polarizadas no sentido proximal. Na porção distal adotam um aspecto cônico, que corresponde ao processo de Tomes. Durante esse estágio, os ameloblastos sintetizam e secretam a matriz proteica, constituída por proteínas amelogeninas e por outras proteínas denominadas não amelogeninas (ameloblastina, amelina, enamelina, tuftelina e amelotina). Uma vez formada essa matriz, os ameloblastos sofrem uma modificação da morfologia, isto é, uma reorganização das organelas citoplasmáticas para o estágio de maturação. Dessa forma, tornam-se células cilíndricas mais baixas, sem o processo de Tomes, com a característica peculiar de alternar as bordas distais em superfícies lisas e pregueadas, permitindo a degradação da matriz proteica e aumento em largura dos cristais (De Souza et al.⁴, 2016). Além disso, foi demonstrado que a presença de enamolisinas ou metaloproteinases da matriz – 20 (MMP-20) são fundamentais para o processamento pós-secretor e degradação proteica, auxiliando dessa forma no crescimento em largura dos cristais e, conseqüentemente, garantindo o aumento da dureza do esmalte dentário (Simmer, Hu¹⁸, 2002).

Estudos tem demonstrado que os ameloblastos são células extremamente sensíveis a qualquer alteração sistêmica ou local (Paine et al.¹⁴, 2000; Hu et al.⁸, 2001; Sierant, Bartlett¹⁷, 2012). Caso ocorra uma perturbação durante a fase de secreção da matriz, uma redução na espessura do esmalte pode ser originada, resultando clinicamente em um defeito do tipo hipoplasia. Contudo, se estas células forem afetadas durante os estágios de calcificação e/ ou maturação, um defeito na translucidez do esmalte pode ser induzido, caracterizando uma hipomineralização (Suckling¹⁹, 1989).

A Fluorose Dentária (FD) é um defeito de desenvolvimento do esmalte do tipo hipomineralização, atribuído a uma exposição crônica e excessiva de flúor durante a amelogênese (Aoba, Fejerskov¹, 2002). A mineralização do esmalte dentário é extremamente sensível aos íons flúor livres, os quais promovem uma hidrólise dos precursores ácidos para formação de apatita, como por exemplo, o octacálcio de fosfato. Uma vez que o flúor é incorporado aos cristais do esmalte, este pode interferir com o processo de mineralização alterando a solubilidade e composição mineral. Além disso, o excesso de íons flúor pode diminuir a taxa de fragmentação de proteínas do esmalte e/ ou de remoção dos subprodutos dessa degradação que está em processo de maturação. Dessa forma, a alteração na remoção da matriz do esmalte pode retardar o crescimento dos cristais, resultando em diversas magnitudes de hipomineralizações dentárias (Aoba, Fejerskov¹, 2002). Acredita-se que interferências nos ameloblastos durante a maturação inicial levam a defeitos demarcados (Jälevik, Norén⁹, 2000), enquanto que injúrias na maturação tardia podem levar a defeitos difusos (Suga²⁰, 1989).

A maturação do esmalte dentário é um longo processo que se estende até os três anos de vida, tornando a estrutura do esmalte susceptível a influência de fatores externos (Aoba, Fejerskov¹, 2002). Embora a FD seja mais frequente em dentes permanentes devido à mineralização tardia, dentes decíduos também podem ser acometidos (Warren et al.²¹, 1999). A primeira manifestação da FD é o aumento na porosidade da superfície do esmalte ao longo das estrias de Retzius (Fejerskov et al.⁵, 1974), que é refletida na sua opacidade. Dessa forma, as alterações induzidas pelo flúor variam desde linhas opacas, finas e esbranquiçadas até uma superfície severamente hipomineralizada, totalmente branca e opaca com aspecto de giz que é frágil e susceptível a fraturas e pigmentações. É importante salientar que a severidade da FD aumenta com uma exposição prolongada a baixas doses de flúor (Aoba, Fejerskov¹, 2002). Além disso, dentes severamente afetados pela FD apresentam maior conteúdo de flúor que dentes hígidos (Martínez-Mier et al.¹², 2016), porém são menos resistentes à desmineralização (Marín et al.¹⁰, 2016).

Ao mesmo tempo que a incidência de cárie dentária tem diminuído consideravelmente durante os últimos 20 anos, em parte devido ao uso de fluoretos (Bratthall et al.², 1996; Marthaler¹¹, 2004), a prevalência de FD tem aumentado (Clark³, 1994). Até hoje não há evidência científica que determine uma dose exata para o controle da cárie dentária, pois mesmo em baixas concentrações, o flúor

pode interferir durante o processo da amelogênese (Aoba, Fejerskov¹, 2002). Dessa forma, é de se esperar que populações expostas a água ou sal fluoretado apresentem algum grau de FD, considerado o único efeito secundário (Peterson, Lennon¹⁵, 2004).

Uma vez que a porosidade do esmalte com FD é refletida na sua opacidade, pode gerar um potencial impacto sobre a qualidade de vida das pessoas acometidas pela FD (Furtado et al.⁷, 2012) e se tornar a causa de sentimentos de inferioridade ou de conflito emocional. Assim, a avaliação da qualidade de vida e percepção estética relacionada à saúde bucal tem se tornado um assunto de interesse para clínicos e pesquisadores, pois auxiliam na compreensão integral do paciente através da mensuração dos impactos funcionais e psicossociais das doenças e alterações buco-dentais, encorajando novos estudos para o desenvolvimento de biomateriais e técnicas de tratamento, assim como a avaliação e adequação de programas de saúde pública.

Diante do exposto, a FD exige atenção especial no cenário científico e clínico, tornando-se um problema de saúde pública para muitos países, como a Colômbia, que apresenta uma prevalência de FD em crianças de 12 e 15 anos de 62,15 % e 56,05 % respectivamente, uma das mais altas da América Latina¹³. Assim sendo, reconhecer clinicamente essa condição, seu impacto na qualidade de vida e fatores de risco é fundamental para a abordagem clínica do paciente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A prevalência de fluorose dentária nas crianças entre 8 – 12 anos de idade do distrito de El Cedro foi de 85 %.
- Os escores mais leves (TF1 – TF3) foram os mais frequentes nas crianças entre 8 – 12 anos de idade do distrito de El Cedro.
- Não foi identificada associação entre a qualidade de vida relacionada à saúde bucal e a presença de fluorose dentária em crianças de 8 – 12 anos de idade residentes no distrito de El Cedro.
- A água consumida no distrito de El Cedro apresenta baixa concentração de flúor, representando insignificante benefício anti-cárie e risco de desenvolver fluorose dentária.
- O sal consumido no distrito de El Cedro apresenta grande variabilidade em relação ao conteúdo de flúor.
- O processo de incorporação de flúor ao sal deve ser melhorado e controlado pelo governo colombiano.

REFERÊNCIAS*

1. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13(2): 155-70.
2. Bratthall D, Hänsel-Peterson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur J Oral Sci.* 1996; 104(4): 416-22.
3. Clark DC. Trends in prevalence of dental fluorosis in North America. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994; 22(3): 148-52.
4. De Souza JF, Gramasco M, Jeremias F, Santos-Pinto L, Giovanini AF, Cerri PS, et al. Amoxicillin diminishes the thickness of the enamel matrix that is deposited during the secretory stage in rats. *Int J Paediatr Dent.* 2016; 26(3): 199-210.
5. Fejerskov O, Johnson NW, Silverstone LM. The ultrastructure of fluorosed human dental enamel. *Scand J Dent Res.* 1974; 82(5): 357-72.
6. Fincham AG, Moradian-Oldak J, Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol.* 1999; 126(3): 270-99.
7. Furtado GE, Souza ML, Barbosa TS, Wada RS, Martínez-Mier EA, Almeida ME. Perceptions of dental fluorosis and evaluation of agreement between parents and children: validation of a questionnaire. *Cad Saúde Pública.* 2012; 28(8): 1493-505.
8. Hu JC, Sun X, Zhang C, Simmer JP. A comparison of enamelin and amelogenin expression in developing mouse molars. *Eur J Oral Sci.* 2001; 109(2): 125-32.
9. Jälevik B, Norén JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent.* 2000; 10(4): 278-89.
10. Marín LM, Cury JA, Tenuta LM, Castellanos JE, Martignon S. Higher fluorosis severity makes enamel less resistant to demineralization. *Caries Res.* 2016; 50(4): 407-13.
11. Marthaler TM. Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Res.* 2004; 38(3): 173-81.
12. Martínez-Mier EA, Shone DB, Buckley CM, Ando M, Lippert F, Soto-Rojas AE. Relationship between enamel fluorosis severity and fluoride content. *J Dent.* 2016; 46: 42-6.

*De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-marco-2015.pdf>

13. Ministerio de Salud y Protección Social. IV estudio nacional de salud bucal: situación de salud bucal. Bogotá: ENSAB; 2015. [acceso 2016 out 20]. Disponible em:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
14. Paine ML, Zhu DH, Luo W, Bringas P Jr, Goldberg M, White SN, et al. Enamel biomineralization defects result from alterations to amelogenin self-assembly. *J Struct Biol.* 2000; 132(3): 191-200.
15. Petersen PE, Lennon MA. Effective use of fluorides for the prevention of dental caries in the 21st century: the WHO approach. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004; 32(5): 319-21.
16. Reith EJ. The stages of amelogenesis as observed in molar teeth of young rats. *J Ultrastruct Res.* 1970; 30(1): 111-51.
17. Sierant ML, Bartlett JD. Stress response pathways in ameloblasts: implications for amelogenesis and dental fluorosis. *Cells.* 2012; 1(3): 631-45.
18. Simmer JP, Hu JC. Expression, structure, and function of enamel proteinases. *Connect Tissue Res.* 2002; 43(2-3): 441-49.
19. Suckling GW. Developmental defects of enamel - historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res.* 1989; 3(2): 87-94.
20. Suga S. Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Adv Dent Res.* 1989; 3(2): 188-98.
21. Warren JJ, Kanellis MJ, Levy SM. Fluorosis of the primary dentition: what does it mean for permanent teeth? *J Am Dent Assoc.* 1999; 130(3): 347-56.