

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**TEORES RESIDUAIS DE FLUORETOS E
COEFICIENTE DE INTELIGÊNCIA DE CRIANÇAS
COM FLUOROSE DENTÁRIA EM ÁREAS RURAIS
DA PARAÍBA**

MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA

SAPIENTIA AEDIFICAT

MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA

**TEORES RESIDUAIS DE FLUORETOS E COEFICIENTE DE
INTELIGÊNCIA DE CRIANÇAS COM FLUOROSE DENTÁRIA EM
ÁREAS RURAIS DA PARAÍBA**

**RESIDUAL FLUORIDE CONTENT INTELLIGENCE QUOTIENT IN
CHILDREN WITH DENTAL FLUOROSIS IN RURAL AREAS OF
PARAÍBA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de Concentração Ciências Odontológicas.

Orientador: Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio

João Pessoa

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
BIBLIOTECÁRIA: CHRISTIANE CASTRO LIMA DA SILVA - CRB-15/865

O48t Oliveira, Marcos Alexandre Casimiro de.

Teores residuais de fluoretos e coeficiente de inteligência de crianças com fluorose dentária em áreas rurais da Paraíba / Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira. - João Pessoa, 2024.
131f. : il.

Orientação: Fábio Correia Sampaio.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Fluoretos. 2. Fluorose dentária. 3. Residuais de fluoretos - água. I. Sampaio, Fábio Correia. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.314(043)

Título em outro idioma: Residual Fluoride Content Intelligence quotient in children with dental fluorosis in rural areas of Paraíba

Palavras-chave em outro idioma: Epidemiology; Fluorides; Fluorosis, dental; Intelligence; Intelligence Tests.

Área de concentração: Ciências Odontológicas

Linha de Pesquisa: Epidemiologia em Saúde Bucal Coletiva

Banca examinadora: Examinador 1 (Fábio Correia Sampaio, UFPB); Examinador 2 (Andressa Feitosa Bezerra Oliveira, UFPB); Examinador 3 (Franklin Delano Soares Forte, UFPB); Examinador 4 (Andreza Cristina de Lima Targino Massoni, UEPB); Examinador 5 (José Ferreira Lima Júnior).

Data de defesa: 07-06-2024

Informações acadêmicas e profissionais do(a) aluno(a)

- ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-6779>

- Link do Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3243380180626110>

MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA

**COEFICIENTE DE INTELIGÊNCIA DE CRIANÇAS COM
FLUOROSE EM ÁREAS RURAIS DA PARAÍBA**

A comissão examinadora abaixo relacionada julgou a Defesa de Tese apresentada em sessão pública no dia 07 de junho de 2024 e atribuiu o conceito APROVADO(A)

Prof. Dr. Fábio Correia Sampaio

Orientador - UFPB

Prof. Dra. Andressa Feitosa Bezerra Oliveira

Examinador - UFPB

Prof. Dr. Edson Hilan Gomes de Lucena

Examinador – UFPB

Prof. Dra. Andreza Cristina de Lima Targino Massoni

Examinador - UEPB

Prof. Dr. José Ferreira Lima Júnior

Examinador - UFCG



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA PÚBLICA DE TESE DO DOUTORADO
NÚMERO DA DEFESA: 024
2024

Aos sete dias do mês de junho do ano de 2024, às 8:30 horas, por vídeo conferência, reuniram-se os membros da banca examinadora composta pelos professores doutores: FABIO CORREIA SAMPAIO (Orientador(a) e Presidente), ANDRESSA FEITOSA BEZERRA DE OLIVEIRA (membro interno ao Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB), FRANKLIN DELANO SOARES FORTE (membro interno ao Programa de Pós-graduação em Odontologia – UFPB), ANDREZA CRISTINA DE LIMA TARGINO MASSONI (membro externo à UFPB), e JOSE FERREIRA LIMA JUNIOR (membro externo à UFPB), a fim de arguirem o(a) doutorando(a) **MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA**, com relação ao seu trabalho final de curso de doutorado (Tese), sob o título “Coeficiente de inteligência em crianças com fluorose em áreas rurais da Paraíba”. Aberta a sessão pelo presidente da mesma, coube a(o) candidata(o), na forma regimental, expor o tema de sua Tese, dentro do tempo regulamentar. Em seguida, foi questionado pelos membros da banca examinadora, sendo as explicações necessárias fornecidas e as modificações solicitadas registradas. Logo após, os membros da banca examinadora reuniram-se em sessão secreta, tendo chegado ao seguinte julgamento, que, de público, foi anunciado: 1º Examinador (membro externo): Conceito “Aprovado(a)”; 2º Examinador (membro externo): Conceito “Aprovado”; 3º Examinador (membro interno): Conceito “Aprovado(a)”; 4º Examinador (membro interno): Conceito “Aprovado(a)” e 5º Examinador (Orientador(a) e presidente): Conceito “Aprovado(a)”. O que resultou em conceito final igual: “**APROVADO(A)**”, o que permite a(o) candidata(o) fazer jus ao título de Doutor(a) em Odontologia. Os documentos utilizados para avaliação da(o) candidata(o) durante o processo aqui descrito apresentam-se como prova documental do mesmo e, como tal, serão anexadas a esta ata para arquivamento. Nada mais havendo a tratar, foi lavrada a presente ata, que será assinada pelo presidente, pelos demais membros da banca e pela(o) candidata(o).

Documento assinado digitalmente
gov.br ANDREZA CRISTINA DE LIMA TARGINO MASSON
Data: 07/06/2024 11:54:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

1º Examinador – Membro Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANKLIN DELANO SOARES FORTE
Data: 07/06/2024 13:00:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

3º Examinador – Membro Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br FABIO CORREIA SAMPAIO
Data: 07/06/2024 16:35:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

5º Examinador – Presidente

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE FERREIRA LIMA JUNIOR
Data: 07/06/2024 12:02:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

2º Examinador – Membro Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br ANDRESSA FEITOSA BEZERRA DE OLIVEIRA
Data: 07/06/2024 16:21:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

4º Examinador – Membro Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA
Data: 07/06/2024 17:29:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Candidata(o)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA PÚBLICA DE TESE DO DOUTORADO
(DOCUMENTO ANEXO – 1)

A Comissão Examinadora do Trabalho Final (Tese) de Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal da Paraíba, em sessão pública, após apreciação da apresentação oral e arguição do trabalho: “*Coeficiente de inteligência em crianças com fluorose em áreas rurais da Paraíba*”

CANDIDATA(O): MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA

ORIENTADOR(A): Prof(a). Dr(a). FABIO CORREIA SAMPAIO

BANCA EXAMINADORA:

1º Examinador: Prof(a). Dr(a). ANDREZA CRISTINA DE LIMA T. MASSONI (Membro Externo a UFPB)

2º Examinador: Prof(a). Dr(a). JOSE FERREIRA LIMA JUNIOR (Membro Externo a UFPB)

3º Examinador: Prof(a). Dr(a). FRANKLIN DELANO SOARES FORTE (Membro Interno a UFPB)

4º Examinador: Prof(a). Dr(a). ANDRESSA FEITOSA BEZERRA DE OLIVEIRA (Membro Interno a UFPB)

5º Examinador: Prof(a). Dr(a). FABIO CORREIA SAMPAIO (orientador(a) e Presidente)

TÍTULO DA TESE: “Coeficiente de inteligência em portadores de fluorose em áreas rurais da Paraíba”.

Houve sugestão de alteração do título do trabalho final? (X) Sim () Não

Se sim, qual o novo título sugerido?

___ *Coeficiente de inteligência em crianças com fluorose dentária em áreas rurais da Paraíba*

no dia 7 de junho de 2024, e observando o que determina a Resolução do Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia atribuem o conceito final:

(X) Aprovado () Insuficiente () Reprovado

A(o) candidata(o) o que lhe permitirá fazer jus ao título de Doutor em Odontologia, após a tramitação pertinente.

Documento assinado digitalmente
gov.br ANDREZA CRISTINA DE LIMA TARGINO MASSON
Data: 07/06/2024 11:55:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

1º Examinador – Membro Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE FERREIRA LIMA JUNIOR
Data: 07/06/2024 12:04:14-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

2º Examinador – Membro Externo

Documento assinado digitalmente
gov.br FRANKLIN DELANO SOARES FORTE
Data: 07/06/2024 13:01:26-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

3º Examinador – Membro Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br ANDRESSA FEITOSA BEZERRA DE OLIVEIRA
Data: 07/06/2024 16:21:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

4º Examinador – Membro Interno

Documento assinado digitalmente
gov.br FABIO CORREIA SAMPAIO
Data: 07/06/2024 16:35:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

5º Examinador – Presidente



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



ATA DA DEFESA PÚBLICA DE TESE DE DOUTORADO
(DOCUMENTO ANEXO – 2)

João Pessoa, 07 de junho de 2024.

CANDIDATA(O): MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA

TÍTULO DA TESE: "Coeficiente de inteligência em crianças com fluorose em áreas rurais da Paraíba".

1º Examinador: DR(A). ANDREZA CRISTINA DE LIMA T. MASSONI (Membro Externo)

Parecer: (x)Aprovado () Insuficiente () Reprovado



Documento assinado digitalmente
ANDREZA CRISTINA DE LIMA TARGINO MASSON
Data: 07/06/2024 11:57:16-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

1º Examinador

2º Examinador: Prof(a). Prof(a). Dr(a). JOSE FERREIRA LIMA JUNIOR (Membro Externo)

Parecer: (x)Aprovado () Insuficiente () Reprovado



Documento assinado digitalmente
JOSE FERREIRA LIMA JUNIOR
Data: 07/06/2024 12:05:41-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

2º Examinador

3º Examinador: Prof(a). Dr(a). FRANKLIN DELANO SOARES FORTE (Membro Interno PPGO-UFPB)

Parecer: (x)Aprovado () Insuficiente () Reprovado



Documento assinado digitalmente
FRANKLIN DELANO SOARES FORTE
Data: 07/06/2024 13:02:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

3º Examinador

4º Examinador: Prof(a). Dr(a). ANDRESSA FEITOSA B. DE OLIVEIRA (Membro Interno PPGO-UFPB)

Parecer: (x)Aprovado () Insuficiente () Reprovado



Documento assinado digitalmente
ANDRESSA FEITOSA BEZERRA DE OLIVEIRA
Data: 07/06/2024 16:21:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

4º Examinador

5º Examinador: Prof(a). Dr(a). FABIO CORREIA SAMPAIO (Orientador(a) e Presidente)

Parecer: (x)Aprovado () Insuficiente () Reprovado



Documento assinado digitalmente
FABIO CORREIA SAMPAIO
Data: 07/06/2024 16:35:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

5º Examinador

DEDICATÓRIA

Estou aqui, onde sempre quis estar e
devo tudo isso ti, Francisca, minha mãe!

AGRADECIMENTOS

À Deus por mostrar que o impossível é só questão de opinião. Obrigado por me dar forças para conseguir chegar até aqui...

Ao professor Fábio Sampaio por ter me dado incontáveis “novas chances” para conseguir finalizar esse ciclo. Sem seu apoio, nada disso teria acontecido... Obrigado por cada “missão quase impossível”.

A minha família, hoje tão pequena, mas nós 4 seguimos juntos! Obrigado, Charles, Max e Márcya. Meus sobrinhos, Pedro e Maria, por serem um reflexo de Charles e Roberta.

A meus amigos que me acompanharam nessa e em outras batalhas. Vocês deram um novo propósito quando me vi completamente perdido. Em especial, a Clarissa que passou horas, madrugadas... me ensinando estatística e por todo o apoio que jamais poderia recompensar. Amiga Cláudia, que surgiu de repente e foi responsável por organizar a logística para que essa pesquisa acontecesse. Raulison, meu amigo de todas as horas, que me acompanhou do início ao fim dessa jornada e é o responsável por me estimular a crescer tanto como pessoa, quanto profissionalmente. A Klidenberg, Aparecida, Rayanne, Ubiraidys, Renata Braga por sempre poder contar com cada um...

Obrigado aos demais professores do UNIFSM por todo o suporte e nessa reta final e assumirem as clínicas no meu lugar.

A Polliana, que sempre terá um lugar na minha vida!

Obrigado a toda a equipe do LABIAL, em especial a Alexandre, Ilan e Victor por terem feito as análises das amostras de água em tempo recorde. Raiana por ter transportado, várias vezes, minhas amostras ao laboratório.

Minha turma do doutorado por tornar esse ciclo mais leve, em especial a Cristiane que sempre resolvia todos os problemas, Vanessa, Mariângela e a turma carro cariogênico (Karla e Suyene).

A equipe de psicologia, liderada pela professora Fernanda Lúcia por aplicar o teste Raven. Aos professores e diretores das escolas que permitiram que as coletas fossem realizadas, em especial a Janiklênia, minha parceira de karaokê.

E a minha mãe, apesar de não ter a sua presença física, consigo senti-la através das pessoas, das rosas e dos sonhos. Eu nunca estive sozinho e nunca estarei, sua presença me acompanha por todos os lugares que eu vá... Obrigado

por ter mobilizado o universo inteiro para que eu conseguisse finalizar esse processo. Cada passo que eu dou, cada conquista é resultado do seu amor. Até logo!

“As someone told me lately

Everyone deserves a chance to fly”

Stephen Schwartz – *Defying gravity* (The Wicked)

*“Depois de tanto caminhar,
depois de quase desistir,
os mesmos pés cansados
voltam pra você”*

(Sandy)

RESUMO

A perda intelectual induzida pela ingestão de fluoretos tem sido relatada na literatura e criado controvérsias sobre a segurança da fluoretação de águas. No entanto, a potencial neurotoxicidade associada à ingestão de fluoretos ainda permanece incerta. O objetivo desse trabalho foi realizar um mapeamento dos teores residuais de fluoretos naturalmente presentes na água de consumo e o coeficiente de inteligência de crianças com fluorose de áreas rurais da Paraíba. Para tanto, foram realizados 3 estudos. Estudo 1: Foi realizada uma revisão de escopo de artigos indexados na PubMed, Scopus, Lilacs e Cochrane Library. A pergunta norteadora foi “Quais as evidências da associação entre a exposição aos fluoretos e baixo coeficiente de inteligência?”. O estudo englobou artigos publicados entre 2019 e 2024 e a estratégia de busca incluiu as palavras-chaves “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence”, “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence” OR “IQ”, “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence quotient”. A maioria dos artigos sugere que os fluoretos influenciam no desenvolvimento cognitivo. No entanto, as limitações dos estudos incluídos nesta revisão, particularmente no que diz respeito ao risco de confusão residual, conduzem a incertezas relativamente à natureza causal de tal associação e aos limites precisos de exposição. Estudo 2: Para o mapeamento dos teores residuais de fluoretos, amostras de água foram coletadas em 24 localidades da zona rural de Poço de José de Moura -PB. As amostras foram analisadas em triplicata utilizando eletrodo específico para flúor e TISAB II como tampão. Todas as amostras do município apresentaram níveis residuais de flúor variando de $0,04 \pm 0,00$ mgF/L a $6,56 \pm 2,81$ mgF/L. Portanto, a maioria das localidades apresentou concentração residual de flúor e alguns poços com valores elevados. Estudo 3: Foi realizado um estudo caso-controle aninhado a um estudo transversal, com uma amostra representativa de 176 escolares de 6 a 11 anos de idade, ambos os sexos, e residentes permanentes em zonas rurais de 3 municípios da microrregião de Cajazeiras, Paraíba, Brasil. Por meio de sorteio, o grupo caso (crianças com maior QI) e o grupo controle (crianças com menor QI) foram pareados por idade e sexo na proporção de 1:1 (88 casos para 88 controles). Para estimar o QI foi aplicado o CPM-Raven. Fluorose e cárie dentária foram observadas clinicamente após escovação e secagem pelos índices CPO-D/ceo-d e TF, respectivamente. A análise dos dados incluiu análise descritiva, teste qui-quadrado

de Pearson e análises de regressão logística condicional não ajustada e ajustada [$p \leq 0,05$; Intervalo de confiança de 95% (IC 95%)]. Do total de crianças avaliadas com menor QI, 56,3% ($p=0,003$) apresentavam renda mensal familiar de até 1 salário mínimo. Não houve associação significativa entre as variáveis independentes: cárie dentária, fluorose e teor de fluoreto na água com QI ($p>0,05$). Portanto, a renda mensal familiar esteve associada a níveis mais baixos de inteligência, o que sugere que baixos coeficientes de inteligência estão relacionados a determinantes sociais e ao ambiente nos quais os indivíduos estão inseridos e não em virtude da exposição aos fluoretos.

Palavras-chave: Epidemiologia; Fluoretos; Fluorose dentária; Inteligência; Testes de Inteligência.

ABSTRACT

Mental impairment from fluoride ingestion has been reported in the literature, which has led to controversy regarding the safety of water fluoridation. However, the potential neurotoxicity associated with fluoride ingestion remains uncertain. The aim of this study was to determine the residual fluoride levels naturally occurring in drinking water and the intelligence quotient (IQ) of children with fluorosis in rural areas of Paraíba. To achieve this, three studies were conducted. Study 1: A scoping review of articles indexed in PubMed, Scopus, Lilacs and the Cochrane Library was conducted. The key question was: "What evidence is there for the association between fluoride exposure and low IQ?" The study included articles published between 2019 and 2024 and the search strategy included the keywords "fluorosis" OR "fluoride" AND "intelligence", "Fluorosis" OR "Fluoride" AND "Intelligence" OR "IQ", "Fluorosis" OR "Fluoride" AND "Intelligence Quotient". The majority of articles suggest that fluoride affects cognitive development. However, the limitations of the studies included in this review, particularly with regard to the risk of residual confounding, lead to uncertainties about the causal nature of such an association and the exact exposure limits. Study 2: To map residual fluoride levels, water samples were collected from 24 sites in the rural area of Poço de José de Moura (PB). Samples were analyzed in triplicate using a specific fluoride electrode and TISAB II as a buffer. All community samples had residual fluoride levels ranging

from 0.04 ± 0.00 mgF/L to 6.56 ± 2.81 mgF/L. Therefore, most sites had residual concentrations of fluoride, with some wells showing elevated levels. Study 3: As a cross-sectional study, a nested case-control study was conducted with a representative sample of 176 school children of both sexes aged 6 to 11 years with permanent residence in rural areas in three municipalities of the Cajazeiras microregion. Paraíba, Brazil. The case group (children with higher IQ) and the control group (children with lower IQ) were randomly selected according to age and gender in a ratio of 1:1 (88 cases to 88 controls). The CPM-Raven test was used to estimate IQ. Fluorosis and dental caries were clinically observed after tooth brushing and drying using CPO-D/ceo-d and TF indices, respectively. Data analysis included descriptive analysis, Pearson chi-square test, and unadjusted and adjusted conditional logistic regression analyzes [$p \leq 0.05$; 95% confidence interval (CI 95%)]. Of the total children with lower IQ evaluated, 56.3% ($p=0.003$) had a monthly family income of up to a minimum wage. There was no significant association between the independent variables: dental caries, fluorosis and water fluoride content with IQ ($p > 0.05$). Therefore, monthly family income was associated with lower intelligence levels, suggesting that low IQ is related to social determinants.

Keywords: Epidemiology; Fluorides; Fluorosis, Dental; Intelligence; Intelligence Tests.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ceo-d - Índice para o total para dentes decíduos cariados, extração indicada e restaurados.

CPM-Raven - Matrizes Progressivas Coloridas de Raven.

CPO-D - Índice para o total para dentes permanentes cariados, perdidos e restaurados.

EPA - Agência de Proteção Ambiental dos EUA.

F - Fluoreto.

IC - Intervalo de confiança.

IDHM - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

MUF_{SG} - Concentrações de flúor detectado na urina materna por peso específico.

NRC - Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA.

OMS - Organização Mundial da Saúde.

OR – Odds Ratio

PPVT - Teste de Vocabulário por Imagens Peabody.

QI - Coeficiente de Inteligência.

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences.

STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.

TF - Índice de fluorose Thylstrup e Fejerskov.

TISAB II -Total Ionic Strength Adjusting Buffer II.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Disfunções cognitivas e testes de Coeficiente de Inteligência (QI)	3
2.2 Coeficiente de inteligência e qualidade de vida	4
2.3 Fluoretos: agentes preventivos e terapêuticos	5
2.4 Fluoretos e fluorose dentaria	6
2.5 Associação entre fluoretos e coeficiente de inteligência	8
3. OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo geral	12
3.2 Objetivos específicos	12
4. Metodologia	13
4.1 Caracterização da pesquisa	13
4.2 Estudo 1	13
4.3 Estudo 2	16
4.3.1 Área de Estudo	16
4.3.2 Característica geológicas	17
4.3.2.1 Depósitos Aluvionares	17
4.3.2.2 Formação Sousa	17
4.3.2.3 Formação Antenor Navarro	18
4.3.2.4 Complexo Jaguaretama	18
4.3.2.5 Coleta de Amostras de Água Subterrânea	18

4.3.3 Análise de Dados	19
4.4 Estudo 3	21
4.4.1 Aspectos éticos	22
4.4.2 Universo da pesquisa	22
4.4.2.1 Amostra	23
4.4.3 Calibração do examinador	24
4.4.5 Coleta de dados	25
4.4.5.1 Dados Não-clínicos	25
4.4.5.2 Dados Clínicos	25
4.4.6 Teste de avaliação do coeficiente de inteligência (QI)	28
4.4.7 Análise laboratorial da concentração de fluoretos	30
4.4.8 Estudo piloto	31
4.4.9 Análise dos dados	31
5. RESULTADOS	33
5.1 Artigo 1	33
5.2 Artigo 2	46
5.3 Artigo 3	60
6. CONSIDERAÇÕES GERAIS	78
7. CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS	80
APÊNDICE	100
Apêndice 1	100

Apêndice 2	103
Apêndice 3	105
ANEXO	107
Anexo 1	107
Anexo 2	114

1. INTRODUÇÃO

A descoberta, durante a primeira metade do século 20, da associação entre o “flúor natural” (teores residuais de fluoretos na água potável) em torno de 1 ppm (mg/L), e a redução da prevalência da cárie dentária provou ser um estímulo para pesquisas contínuas em todo o mundo sobre o papel dos fluoretos (F) na promoção em saúde bucal (O'Mullane et al., 2016).

O flúor (forma genérica para se referir aos fluoretos ou íons de flúor) é eficaz no controle da cárie, quando presente no biofilme e na saliva, retarda a desmineralização e promove a remineralização das lesões iniciais no esmalte, também interfere na glicólise, o processo pelo qual as bactérias cariogênicas metabolizam açúcares para produzir ácido. E em concentrações mais elevadas, tem ação bactericida sobre as bactérias cariogênicas e outras bactérias (Fejerskov; Nyvad; Kidd, 2017; O'Mullane et al., 2016).

Em 2021, a Organização Mundial da Saúde, classificou o creme dental fluoretado e outras formas de uso de fluoretos (diamino fluoreto de prata) como medicamentos essenciais para a infância (WHO, 2021). Esse documento dá suporte para o uso regular de fluoretos por diferentes métodos, seja em nível individual ou coletivo como fluoretação de águas, sal ou leite.

A fluoretação da água de abastecimento, por sua vez, tem sido utilizada como método de prevenção coletivo da cárie dentária desde os anos 50 do século passado (Saliba et al., 2008). Em comunidades fluoretadas, o F da água e bebidas feitas com água da torneira representa cerca de 60% a 80% da ingestão diária de fluoretos em adolescentes e adultos (United States Environmental Protection Agency, 2010).

Entretanto, os fluoretos sempre foram considerados assunto de grande interesse e de muita controvérsia na odontologia. Apesar de amplamente utilizados no controle da cárie dentária, o consumo excessivo e prolongado de doses elevadas pode levar ao risco de intoxicação cumulativa resultando em fluorose óssea (Shivaprakash; Ohri; Noorani, 2011).

Enquanto inquéritos epidemiológicos e análises da concentração de fluoretos na água mostraram que o consumo de fluoretos através da água de abastecimento em concentrações adequadas (0,7 a 1,2 mgF/L) resultava na proteção contra o desenvolvimento de cárie, sem alterações dentárias (Dean et al. 1950; Arnold Junior et al., 1956), uma maior exposição ao F da água potável tem sido associada a menor coeficiente de inteligência de crianças (Choi et al., 2012; Das; Mondal, 2016; Valdez Jiménez et al., 2017; Kaur et al. 2022; Xia et al. 2023).

As discrepâncias nesses achados podem estar relacionadas a diferenças nos níveis de exposição aos fluoretos pelos participantes do estudo, na avaliação de potenciais fatores de confusão ou na consideração de outras fontes de exposição ao F. Além disso, a maioria desses estudos foi conduzida entre crianças que vivem em áreas com níveis naturalmente mais elevados de F na água e/ou em regiões endêmicas de fluorose na China, Índia, Irã, Indonésia, México e Paquistão. A relação entre F excretado na urina e fluorose dental com o QI entre crianças que vivem em outros territórios, especialmente em regiões com água potável não fluoretada, não é bem compreendida e merece esclarecimento (Martins, 2020; Lin et al., 2023).

O possível efeito prejudicial da exposição ao F no neurodesenvolvimento cognitivo de crianças ainda é incerto (Veneri et al., 2023). As evidências atuais não permitem afirmar que os íons flúor estão associados a danos neurológicos, indicando a necessidade de novos estudos epidemiológicos que possam fornecer mais evidências sobre essa possível associação (Miranda et al., 2021).

O estado da Paraíba apresenta pelo menos três áreas de fluorose endêmica com uma população infantil residente em zonas rurais que pode estar exposta à níveis de fluoreto na água de forma frequente (Sampaio et al., 1999; de Souza et al., 2013).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar se há associação de coeficiente de inteligência de crianças com fluorose dentária em áreas rurais da Paraíba.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Disfunções cognitivas e testes de Coeficiente de Inteligência (QI)

Disfunções cognitivas afetam o funcionamento em diversos domínios, incluindo redução da função executiva, atenção, memória, aprendizado, velocidade psicomotora e processamento verbal (Baune; Air, 2016; Motter et al. 2016; Ott et al. 2016). Os déficits cognitivos residuais podem contribuir para a disfunção ocupacional e social contínua (Clark; DiBenedetti; Perez, 2016; McIntyre, Lee, 2016) e a manutenção do comprometimento cognitivo pode interagir com a vulnerabilidade emocional e social existente, aumentando o risco de evolução para episódios depressivos recorrentes (Cha et al., 2017).

Os testes de Coeficiente de Inteligência (QI) são padrões na avaliação das habilidades cognitivas (Duijff et al., 2012; Green et al., 2009; Morrison et al., 2020). A realização desses testes para determinar o posicionamento educacional ideal e auxiliar na possível intervenção e prognóstico são comumente realizados, uma vez que escores de QI menores podem indicar baixa habilidade cognitiva (Antshel et al., 2017; Hooper et al., 2013).

A avaliação neurocognitiva em escolares é importante para mensurar as habilidades cognitivas, que são determinantes para a atribuição escolar bem-sucedida e indicadores de uma assistência específica na escola para crianças (Mosheva et al., 2019). Além disso, um QI basal mais baixo, assim como a diminuição ao longo do tempo nas habilidades cognitivas (por exemplo, funcionamento executivo) e no QI verbal, predizem o início posterior de transtornos psicóticos (Antshel et al., 2010; Vorstman et al., 2015). No entanto, os testes de QI exigem experiência profissional na administração e interpretação, e os escores de QI não se traduzem facilmente em insights sobre os sistemas cerebrais implicados que podem ajudar a vincular genes ao comportamento (Gur et al., 2021).

Dentre os métodos mais rápidos para obter estimativas de QI, destacam-se o Teste de Vocabulário por Imagens Peabody (PPVT) (Dunn, 1965) e as Matrizes

Progressivas de Raven (Raven; Raven; Court, 2018). No entanto, esses testes podem apresentar maior margem de erro, principalmente porque cada um deles avalia apenas um construto estreito. O teste de Raven examina a habilidade de derivar regras a partir de padrões abstratos e aplicar essas regras para selecionar um padrão relacionado ótimo. Da mesma forma, o PPVT avalia apenas o vocabulário ligado a estímulos visuais. Essa baixa acurácia desses testes é o que permite uma avaliação relativamente rápida, o que pode ignorar domínios de habilidade mais amplos (Gur et al., 2021).

2.2 Coeficiente de inteligência e qualidade de vida

As habilidades cognitivas são fundamentais para o funcionamento saudável e adequado de qualquer ser humano (Kumari; Jahan, 2021). Déficits variados de memória, atenção, julgamento, percepção e comunicação influenciam a capacidade de compreender perguntas ou de comunicar seus próprios estados subjetivos (Whitehouse et al., 1997), fatores estes, que contribuem para redução da qualidade de vida (Knight; Lyrtzis; Baune, 2020).

Meta-análises avaliaram a correlação da capacidade cognitiva através de diferentes testes padronizados de inteligência e desempenho escolar e demonstraram que o coeficiente de inteligência tem influência direta nas notas escolares (Boulanger, 1981; Fleming; Malone, 1983; Roth et al, 2015).

Apesar do desempenho acadêmico ser uma medida direta do sucesso acadêmico, as notas escolares são cruciais para o acesso a qualificações acadêmicas e ocupacionais adicionais e, portanto, têm influência na vida do indivíduo (Sauer, 2006; Tent, 2006).

Escolares com baixo QI podem apresentar atraso no desenvolvimento e desenvolvimento atípico no processamento fonológico, o que pode afetar sua capacidade de ler e compreender o que pode limitar sua autonomia, independência e oportunidades de trabalho e educação (Kuppen; Goswami, 2016).

A comunicação e interação social podem ser desafiadoras para pessoas com baixo QI, impactando suas relações interpessoais e senso de pertencimento (Gonçalves et al., 2017), o que pode afetar sua autoestima, autoconfiança e bem-estar emocional (Gonçalves et al., 2016).

Além disso, dificuldades cognitivas podem tornar as pessoas com deficiência intelectual mais suscetíveis ao estresse e à frustração, o que pode levar ao desenvolvimento de transtornos mentais. Transtornos de ansiedade, depressão e baixa autoestima são mais comuns em indivíduos com baixo QI (Gonçalves et al., 2013).

2.3 Fluoretos: agentes preventivos e terapêuticos

Os fluoretos (F) são utilizados como agentes preventivos e terapêuticos na odontologia por mais de oito décadas. É amplamente conhecido que seu principal efeito adverso (ou seja, a fluorose dentária) foi relatado décadas antes da descoberta acidental de seus efeitos preventivos de cárie, levando ainda a investigações sobre os mecanismos de ação envolvidos, toxicidade aguda e crônica, bem como sua segurança e modos de administração (Ten Cate; Buzalaf, 2019).

Entre as diversas formas de administração dos fluoretos, a utilização de estratégias comunitárias seguras e de baixo custo, quando administrado dentro dos níveis recomendados (DenBesten; Li, 2011; Whitford, 2011), como a fluoretação da água, do sal e do leite e métodos de aplicação profissional ou auto aplicação (a exemplo, cremes dentais, enxaguantes bucais, géis e vernizes), isolados ou associados (Pessan et al., 2011).

A maior parte do consumo de F provém da água fluoretada e de alimentos e bebidas preparadas com água fluoretada, embora uma pequena parte também venha da ingestão de produtos odontológicos contendo fluoretos (CDC, 2021). Uma das políticas de saúde pública adotadas para suplementação de flúor para crianças e adultos tem sido a fluoretação da água de abastecimento, que consiste na adição

controlada de fluoretos à água de abastecimento público, normalmente em concentrações que variam de 0,7 mg/L a 1,2. mg/L (Miranda et al., 2021).

A fluoretação da água é um método amplamente utilizado em todo o mundo, cobre cerca de 400 milhões de pessoas em 25 países (Iheozor-Ejiofor et al., 2015) e foi considerada uma das dez maiores medidas de saúde pública do século XX, de acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e endossada por várias sociedades científicas, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) (Kohn et al. 2001). Este método eficaz e de baixo custo, consiste na adição controlada de F ao abastecimento público de água em concentrações que variam entre 0,7 a 1,2 mg/L, a depender da temperatura média anual (Sampaio; Lavy, 2011).

Contudo, além dos efeitos benéficos do F no controle da cárie dentária, efeitos adversos para a saúde decorrentes da sobre-exposição crônica do fluoreto têm sido relatados (Dhar; Bhatnagar, 2009; European Commission, 2011; Vieira, 2022). Os íons flúor tem sido relacionados a alterações bioquímicas e funcionais negativas no desenvolvimento do cérebro humano. Altos níveis de F na água potável foram relacionados a um impacto negativo na inteligência, o que pode ser um grande problema de saúde (Trivedi et al. 2007). Uma ligação entre a exposição ao flúor e baixo quociente inteligência (QI) foi encontrado nos estudos de Choi et al., (2012); Lu et al., (2000); Sharma et al., (2009) e Tang et al., (2008).

2.4 Fluoretos e fluorose dentaria

A fluorose dentária origina-se da exposição do germe dentário, durante o seu processo de formação, a altas concentrações do íon flúor (DenBesten, 1999), como consequência observa-se um aumento da porosidade do esmalte superficial e subsuperficial, fazendo com que o esmalte pareça opaco. As características clínicas representam alterações variam desde finas linhas brancas opacas que atravessam o dente em todas as partes do esmalte até dentes totalmente brancos como giz. Nos casos mais graves, o esmalte pode ser tão poroso (ou

hipomineralizado) que a camada externa do esmalte se desintegra após a erupção, e o esmalte subsuperficial poroso exposto torna-se descolorido (Fejerskov; Manji; Baelum, 1990).

As pessoas podem consumir quantidades adequadas de F a partir de água fluoretada, alimentos e bebidas, e pastas de dentes e outros produtos dentários que contenham flúor (Buzalaf, 2018; Levy et al., 2001). O ânion aumenta a estabilidade estrutural dos dentes e ossos através de interações com fosfatos de cálcio (Bronckers et al., 2009). Contudo, a exposição a níveis excessivos de F pode resultar em fluorose dentária (Dong et al., 2021).

O nível de íons flúor na água de 2,0 mg/L foi relatado como o limite que pode causar fluorose dentária grave em crianças norte-americanas (Selwitz et al., 1998), enquanto Rango et al. (2014) descobriram que as crianças quase não apresentavam fluorose dentária grave com concentrações de F na água < 4,0 mg/L na Etiópia. Embora com diferentes limiares de nível de F para fluorose dentária, todos esses estudos confirmaram que a alta exposição aos íons flúor pode causar fluorose dentária (Ayoob; Gupta, 2006).

A diversidade dos índices utilizados para a mensuração de fluorose, o dificulta a comparabilidade dos estudos. Dentre eles, têm-se o índice TF – Thylstrup e Fejerskov, que classifica a fluorose dentária em nove graus de severidade e se propõe a precisar diferentes categorias de comprometimento do esmalte dentário nas formas mais graves e o índice de Dean é baseado em variações no aspecto estético do esmalte, desde normal/questionável até a forma grave, abrangendo seis categorias, apesar de ser um índice bastante utilizado, é incapaz de descrever com clareza gradações importantes das formas mais severas, visto que estas estão agrupadas em uma única categoria (Fejerskov; Manji; Baelum, 1990).

A severidade da fluorose dentária depende de quando e por quanto tempo ocorre a exposição excessiva ao fluoreto, da resposta individual, do peso, do grau de atividade física, dos fatores nutricionais e do crescimento ósseo. O período de risco para alterações estéticas nos dentes permanentes é entre 20 e 30 meses de idade e as repercussões são notadas por volta dos 6 anos quando se erupcionam

os primeiros dentes permanentes (Abanto Alvarez et al., 2009). Assim, o monitoramento de crianças que consomem água com F é importante para avaliar a prevalência e a gravidade da fluorose em uma população infantil expostas previamente ao fluoreto (Fejerskov; Manji; Baelum, 1990).

2.5 Associação entre fluoretos, fluorose e coeficiente de inteligência

Um possível efeito neurotóxico da exposição excessiva ao F em crianças foi relatado pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (EPA) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos EUA (NRC) (Bashash et al., 2017; Broadbent et al., 2015; Neurath, 2020).

Em modelos animais, a ingestão de F tem sido associada ao comprometimento da memória e aprendizado, e alterações nos níveis de monoaminas no hipocampo, córtex, estriado e hipófise, além de alterações neurodegenerativas em ratos (Pereira et al., 2011; Jiang et al., 2014).

Outros estudos laboratoriais encontraram uma redução significativa dependente da dose de DNA, RNA e proteínas no hemisfério cerebral, cerebelo e regiões da medula oblonga do cérebro em camundongos (Trivedi et al., 2007a; Verma et al., 2007). Ge et al. (2005) registraram evidência de danos no DNA em células cerebrais de ratos adultos expostos a alto teor de F e baixo teor de iodo. Além disso, experimentos em animais sobre o efeito do alto teor de F e do baixo teor de iodo nos índices bioquímicos e na defesa antioxidante do cérebro revelaram diminuição da memória de aprendizagem em filhotes de ratos (Wang et al., 2004a; Wang et al., 2004b).

Estudos laboratoriais demonstraram que o fluoreto atravessa a placenta e se acumula nas regiões do cérebro envolvidas na aprendizagem e memória (Pereira et al., 2011; Verma et al., 2007), altera proteínas e neurotransmissores no sistema nervoso central (Jiang et al., 2014) e essa exposição possivelmente induz uma redução significativa na expressão da proteína associada aos microtúbulos-2 (MAP2), sinaptofisina (SYP), níveis de proteína cerebral regulada pelo

desenvolvimento (Dbn), mRNA e altera o receptor de glutamato (receptor N-metil-D-aspartato, NMDAR) com consequente redução da função cognitiva mediada pelo flúor, levando a interrupção da expressão dessas proteínas associadas à sinapse (Ge et al., 2018).

Especula-se que o acúmulo de fluoretos nos tecidos cerebrais de ratos após exposições crônicas a níveis elevados, geram um acúmulo destes íons no hipocampo, o que poderia explicar os efeitos sobre o déficit de aprendizado e de memória (Mullenix et al., 1995) e um estudo experimental em camundongos mostrou que a exposição ao flúor pode ter efeitos adversos no neurodesenvolvimento, manifestando-se como anomalias cognitivas e comportamentais mais tarde na vida (Liu et al. 2014).

Em populações humanas, a ingestão de F durante a gravidez pode influenciar o neurodesenvolvimento das crianças, porquanto os íons flúor atravessam a placenta e a barreira hematoencefálica fetal (Shen; Taves, 1974; Gupta et al., 1993).

Estudos transversais investigaram as associações entre a exposição pré-natal de F e os resultados neurodesenvolvimentais das crianças. Essa exposição foi estimada medindo as concentrações de F na água potável, com altos níveis de íons flúor (0,9–11,0 mg/L) encontradas naturalmente na Índia, Irã e China. Os resultados neurodesenvolvimentais das crianças que vivem nessas áreas foram comparados com crianças que vivem em áreas nos mesmos países com baixos níveis de ingestão de F pela água potável (Choi et al., 2012; Karimzade et al., 2014; Khan, 2015; Sebastian; Sunitha, 2015; Aravind et al., 2016; Grandjean, 2019).

Trivedi et al. (2007b) avaliaram o QI em 190 crianças com 12 a 13 anos de idade, residentes em duas áreas de vila na Índia com condições educacionais e socioeconômicas semelhantes, mas diferindo na concentração de F na água potável. A pontuação média de QI das 89 crianças na área de alto F foi significativamente menor ($91,72 \pm 1,13$) do que a das 101 crianças na área de baixo F ($104,44 \pm 1,23$). Dessa forma, sugeriram que crianças que consomem água com alto teor de F estão em risco de desenvolver déficits cognitivos.

No Canadá, onde altos níveis de F geralmente não são endêmicos na água de consumo, Green et al., (2019) estimaram a ingestão diária de fluoretos por mães em comunidades não-fluoradas e fluoradas e associaram com a inteligência infantil aos 3 e 4 anos de idade. O estudo revelou que um aumento diário estimado em 1 mg/L de F estava associado a uma diminuição do QI e que a exposição a água fluoretada pode afetar adversamente o desenvolvimento cognitivo e o comportamento das crianças.

Grandjean et al. (2024) compararam dois estudos longitudinais desenvolvidos no Canadá e México contendo 837 mães e filhos. Mensuraram as concentrações de flúor na urina durante o final da gravidez e avaliaram o QI infantil aos 7 anos de idade. A análise conjunta dos coortes mostrou uma associação estatisticamente significativa entre flúor na urina e baixo QI.

Dewey et al. (2023) realizaram um estudo ecológico prospectivo com 616 mães e crianças de 3 a 5 anos de idade para verificar se a exposição materna ao flúor durante a gravidez a partir da água potável fluorada no nível recomendado de 0,7 mg/L estava associada a alterações de inteligência, memória, controle inibitório e flexibilidade cognitiva das crianças. Contudo, observaram que não houve associação entre a exposição e a escala total do QI.

Razdan et al. (2017) avaliaram e relacionaram a influência da concentração de íons flúor na água ingerida no coeficiente de inteligência (QI) de 12-14 anos de jovens indianos. Apesar da concentração de fluoretos na água ingerida ter sido significativamente associada ao QI das crianças. Os autores identificaram que o fluoreto não pode ser totalmente associado a uma situação de inteligência inferior em uma população; isto apresenta o fato de que a inteligência é uma variável multifatorial com papel estratégico desempenhado pela genética e nutrição para desenvolver atividades cognitivas e psicossomáticas em um indivíduo.

Duas revisões sistemáticas investigaram a relação entre a exposição aos fluoretos e o desenvolvimento neurocognitivo em humanos e encontraram uma relação positiva entre os fluoretos e baixo coeficiente de inteligência. Entretanto, os resultados são inconsistentes e, apenas uma delas realizou uma meta-análise

dose-resposta, concentrando sua avaliação no consumo de fluoretos através da água potável (Duan et al., 2018), enquanto o outro realizou apenas uma análise de alto versus baixo teor de íons flúor (Miranda et al., 2021).

A metanálise conduzida por Kumar et al. (2023) para verificar a associação entre baixa exposição ao F e inteligência infantil não verificou a relação entre o consumo de F e pontuações mais baixas de QI em crianças.

A revisão sistemática conduzida por Veneri et al. (2023) comparou os escores de QI relacionados a alta e a baixa exposição aos íons flúor. A maioria dos estudos analisados sugeriu um efeito adverso da exposição ao flúor no QI das crianças, começando em níveis baixos de exposição, entretanto, o estudo indicou que apesar dessa relação, não é possível afirmar que essa redução do QI das crianças está relacionada apenas a exposição ao F e que estudos prospectivos adicionais com baixo risco de viés para avaliar conclusivamente a relação entre exposição ao flúor e o neurodesenvolvimento cognitivo são necessários.

Poucos estudos investigaram escores de inteligência infantil em portadores de fluorose dentária. Esses estudos são transversais, classificaram fluorose pelo índice de Dean e compararam participantes de diferentes localidades e idades de classificados de acordo com níveis de concentração de fluoreto na água de consumo (Shivaprakash et al., 2011; Khan et al., 2015; Kumar et al., 2020). Os resultados sugerem que portadores de fluorose dentária são mais propensos a terem escores de inteligência mais baixos e são inclusivos quanto a relação de maior severidade de fluorose indicar um maior comprometimento cognitivo.

De um modo geral, relacionar escores de inteligência com exposição previa aos fluoretos tem gerado preocupação quanto a qualidade dos estudos e à interpretação exagerada dos resultados e limitada abordagem analítica. Em adição, muitos estudos desconsideram vários fatores pré-natais e pós-natais que podem influenciar o QI das crianças, como QI materno, QI paterno, idade gestacional, peso ao nascer, amamentação, infecções por doenças, eventos traumáticos, exposição a poluentes ambientais e principalmente fatores sociais (Guichon et al., 2024)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a presença de teores residuais de fluoretos naturais em água de consumo e a associação de coeficiente de inteligência de crianças com fluorose em residentes permanentes de áreas rurais da Paraíba.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar as evidências sobre a associação dos fluoretos e baixo coeficiente de inteligência;
- Avaliar a presença de teores residuais de fluoretos naturais em água de consumo de zonas rurais de Poço de José de Moura;
- Investigar a presença de cárie e fluorose dentária em crianças de 6-11 anos de idade e residentes permanentes da zona rural dos municípios de São João do Rio do Peixe, Poço de José de Moura e Poço Dantas;
- Verificar se há relação entre diferentes concentrações de fluoretos em água e déficits de inteligência nessas crianças.
- Verificar se cárie dentária e fluorose dentária estão relacionadas com coeficientes de inteligência em crianças residentes permanentes de áreas rurais da Paraíba.

4. METODOLOGIA

4.1 Caracterização da pesquisa

Esta pesquisa foi dividida em 3 estudos:

- (a) Revisão de escopo;
- (b) Mapeamento dos teores residuais de fluoretos;
- (c) Caso-controle

4.2 Estudo 1

Para a revisão de escopo, foi realizada pela última vez em 11 de fevereiro de 2024 para avaliar as evidências na literatura científica sobre a associação entre a exposição ao flúor e os baixos escores de cociente de inteligência (QI) em crianças. Dois operadores independentes buscaram a literatura disponível em inglês para artigos em texto completo em bancos de dados científicos, incluindo PubMed, Scopus, Lilacs e a Cochrane Library. Essa busca seguiu o framework para revisões de escopo delineado nas diretrizes PRISMA-ScR (Liberati et al., 2009).

A questão de pesquisa foi: "Quais são as evidências científicas da associação entre a exposição ao flúor e os baixos escores de cociente de inteligência (QI) em crianças?".

Os artigos potencialmente relevantes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: publicados entre 2019 e 2024, escritos em inglês, resumo e texto completo disponíveis, investigando as características principais da associação entre a exposição ao flúor e os baixos escores de cociente de inteligência em crianças.

Estudos sobre a relação entre a exposição ao flúor e os baixos escores de QI foram incluídos em nossa pesquisa preliminar, ou se significativamente relacionados às características que são o foco desta

revisão. Duas buscas consecutivas foram realizadas usando operadores Booleanos "AND" e "OR" entre termos de texto livre ou palavras-chave combinadas da seguinte forma:

- “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence”,
- “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence” OR “IQ”,
- “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence quotient”.

Após comparar e unificar os resultados encontrados pelos dois operadores, os resultados duplicados dos diferentes bancos de dados foram excluídos, e um terceiro revisor leu os resumos de todos os resultados para verificar se os artigos realmente aderiam aos objetivos do estudo. Artigos que não foram considerados adequados desde essa primeira observação foram descartados. Artigos duvidosos foram retidos para uma avaliação completa de leitura do texto completo.

Os três revisores, trabalhando de forma independente, extraíram os dados em duplicata e subsequentemente compararam suas descobertas. As informações extraídas incluíram detalhes como autores, ano de publicação, país, desenho do estudo (incluindo revisões sistemáticas), tamanho da amostra e conclusões ou resultados principais. Em seguida, todos os autores analisaram coletivamente os dados extraídos para facilitar a discussão dentro deste artigo.

Além disso, a estratégia de busca da revisão de escopo foi visualmente representada usando um diagrama de fluxo, aderindo ao modelo PRISMA (Moher et al., 2009), comumente utilizado para revisões sistemáticas.

Os artigos passaram por uma avaliação de qualidade e foram categorizados de acordo com o Grau de Recomendação e Nível de Evidência, utilizando a classificação estabelecida pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (Phillips et al., 2009).

4.3 Estudo 2

4.3.1 Área de Estudo

Poço de José de Moura é uma área endêmica de fluoretos com uma extensão territorial de 100.971 km² e um IDHM de 0,574, localizada a cerca de 540 km de João Pessoa, a capital da Paraíba, no nordeste do Brasil (IBGE, 2022).

A cidade está, em média, a cerca de 280 metros acima do nível do mar. A vegetação predominante é a caatinga, típica do semiárido nordestino. O clima é classificado como semiárido (BSH) de acordo com a classificação climática de Köppen. Esse clima é caracterizado por altas temperaturas durante todo o ano e uma estação seca pronunciada. A quantidade de precipitação é relativamente baixa, típica das regiões semiáridas. A média anual de precipitação é de cerca de 700 mm, concentrada principalmente nos meses de fevereiro a maio. Pouca ou nenhuma chuva ocorre durante a estação seca, que pode durar vários meses (INPC, 2024).

A zona rural do município de Poço de José de Moura-PB foi selecionada para o estudo devido à presença histórica de flúor residual naturalmente presente na água. O plano de amostragem para este estudo foi baseado em clusters rurais, utilizando informações fornecidas pela Secretaria Municipal de Saúde do município.

A mesma metodologia adotada para a pesquisa nacional de saúde bucal pelo Ministério da Saúde foi utilizada (Brasil, 2020). Assim, com base no relatório de atenção primária à saúde do município, foram identificadas vilas rurais, selecionadas com base nos critérios de existência de unidades de saúde da família, escolas, igrejas, orelhões ou agências dos Correios. Consequentemente, a equipe de coleta de dados, composta por dois indivíduos treinados, visitou domicílios em um raio de 500 metros ao redor

da unidade de saúde da família ou do ponto mais central do cluster (igreja ou escola).

A coleta de dados foi realizada de forma uniforme, sempre pelo mesmo indivíduo, de 20 a 24 de maio de 2024.

4.3.2 Características Geológicas

4.3.2.1 Depósitos Aluvionares

São representados por depósitos aluvionares que afloram ao longo dos principais rios e seus principais afluentes. Os depósitos aluvionares consistem em sedimentos arenosos, conglomeráticos e porções argilosas. Localmente, são aquíferos granulares capazes de acumular água durante a estação seca (CPRM, 2008). Geoquimicamente, esses sedimentos não contêm quantidades significativas de flúor, sendo caracteristicamente silicosos.

4.3.2.2 Formação Sousa

Uma unidade predominantemente composta de siltitos e folhelhos avermelhados, intercalados com arenitos finos a grossos (calcíferos), bem como margas e calcários. Compreende o Sistema Aquífero Rio do Peixe, sobrepondo a Formação Antenor Navarro, e é um aquífero granular (CPRM, 2008). Geoquimicamente, as rochas presentes nesta unidade não apresentam concentrações muito altas de flúor, com rochas como folhelhos atingindo valores médios de 590 – 740 ppm (Hawkes; Webb, 1962).

4.3.2.3 Formação Antenor Navarro

Esta unidade é composta predominantemente por arenitos grossos a conglomerados, variando em cor de creme a avermelhado. Em alguns setores, podem ocorrer proporções de arenitos médios a finos. Como aquífero, é uma rocha importante com alto potencial de armazenamento. Inclui o Sistema Aquífero Rio do Peixe, que é um aquífero granular (CPRM, 2008). Geoquimicamente, os arenitos não possuem concentrações elevadas de flúor porque sua composição típica não contém minerais que geralmente carregam este elemento. Podem ter concentrações médias da ordem de 290 ppm (Hawkes; Webb, 1962).

4.3.2.4 Complexo Jaguaretama

São ortognaisses graníticos a granodioríticos que podem ser bandados. Além disso, contém camadas de mármore, rochas calcissilicáticas, quartzitos e anfibolitos. Essas rochas metamórficas são consideradas componentes do sistema aquífero cristalino da Paraíba (CPRM, 2008). Do ponto de vista geoquímico, as rochas que compõem esta unidade, como as rochas graníticas, têm concentrações significativas de flúor em sua composição, atingindo valores de 700 - 800 ppm (Hawkes; Webb, 1962).

4.3.2.5 Coleta de Amostras de Água Subterrânea

A cidade consiste em 24 áreas rurais, e em cada uma foi coletada uma amostra de água de poço artesiano para consumo, conforme mostrado na Tabela 1. Após a coleta, cada frasco de amostra foi claramente rotulado com tinta permanente e os detalhes de cada amostra foram registrados. As amostras foram transportadas para o Laboratório de Biologia Oral da

Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil, a baixas temperaturas e protegidas da luz solar. O GPS do Google Maps foi utilizado para determinar a latitude e longitude do local de amostragem.

Tabela 1. Localização das amostras e coordenadas geográficas das áreas rurais de Poço de José de Moura.

	Áreas rurais	Latitude e longitude
1	Torrões	6°35'49"S 38°28'42"W
2	Pau D'arco	6°35'42"S 38°30'35"W
3	Lagoa Vermelha	6°38'15"S 38°29'33"W
4	Nambi	6°34'49"S 38°30'13"W
5	Outro Lado	6°34'15"S 38°31'06"W
6	Silva	6°32'51"S 38°31'05"W
7	Pedro da Costa	6°34'23"S 38°30'49"W
8	Cambito	6°36'59"S 38°31'20"W
9	Jenipapeiro	6°35'58"S 38°33'56"W
10	São Geraldo	6°34'31"S 38°30'23"W
11	Carretão	6°36'39"S 38°30'09"W
12	Altamira	6°34'14"S 38°31'29"W
13	São Francisco - Neuter Dantas	6°33'25"S 38°30'01"W
14	Carnaubinha	6°34'35"S 38°30'42"W
15	Barreiros	6°33'57"S 38°31'51"W
16	Vaquejador	6°39'19"S 38°28'49"W
17	Monteiro	6°34'32"S 38°30'41"W
18	Alto dos Seixos	6°39'41"S 38°29'23"W
19	Cabaços	6°35'10"S 38°26'53"W
20	Bezerro Amarrado	6°38'18"S 38°29'41"W
21	Caiçara	6°34'28"S 38°30'40"W
22	Recanto de Caiçara	6°36'06"S 38°29'28"W
23	Casas Velhas	6°34'41"S 38°30'53"W
24	Alto dos Gomes	6°34'24"S 38°27'19"W

4.3.3 Análise de Dados

As análises da água foram realizadas utilizando um eletrodo íon-seletivo para flúor (Modelo Orion 96-09, Orion Research, Cambridge, MA, EUA) acoplado a um analisador de íons (Orion EA-740, Thermo Scientific Inc., Waltham, EUA). As amostras foram tamponadas com um volume igual de Tampão Ajustador de Força Iônica Total II (TISAB II) (1:1) e a calibração

foi feita com soluções padrão em concentrações de flúor de 0,25 a 2,00 ppm F e TISAB II 50%.

Os potenciais de milivoltagem (mV) foram convertidos para mg/L por regressão linear usando uma curva padrão com coeficiente de correlação $r^2 \geq 0,99$. Os valores medidos em mV, em triplicata para cada padrão, foram convertidos em concentração de flúor (mg F/L) no programa Windows Excel® e assim registrados.

Os dados foram tabulados e analisados sob a perspectiva da estatística descritiva, considerando a Portaria Brasileira 518 de 2004, usando a média calculada e o desvio padrão. Os dados foram classificados de acordo com dois critérios, conforme descrito abaixo:

-Critério I - De acordo com a legislação vigente (Brasil, 1974; 1975), na qual os limites recomendados para a concentração de íons fluoreto são padronizados com base na média das temperaturas máximas diárias. Para locais com média das temperaturas máximas diárias variando de 26,7°C a 32,5°C, os limites mínimos e máximos recomendados para a concentração de íons fluoreto em ppm são, respectivamente, 0,60 e 0,80.

-Critério II CECOL** - De acordo com o Documento de Consenso Técnico sobre classificação dos abastecimentos públicos de água segundo o teor de flúor, publicado pelo Centro Colaborador do Ministério da Saúde em Vigilância da Saúde Bucal (CECOL, 2011). Segundo este critério, as amostras são classificadas como adequadas quando as concentrações de flúor estão dentro do intervalo estipulado de 0,55 ppmF a 0,84 ppmF, com benefício máximo de prevenção de cárie e baixo risco de produção de fluorose dentária.

4.4 Estudo 3:

O estudo foi caracterizado por uma abordagem descritiva quantitativa, realizada por meio de um inquérito epidemiológico caso-controle aninhado a um estudo transversal (Gil, 2017; Marconi; Lakatos, 2017). A presente pesquisa buscou seguir as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para o seu delineamento e desenvolvimento (Vandenbroucke et al., 2007).

O estudo foi realizado em zonas rurais de três municípios da microrregião de Cajazeiras-PB, com diferentes concentrações de fluoretos na água de consumo (Figura 1). Áreas de região semiárida com precipitação escassa e possui um nível aumentado de F em seus lençóis freáticos (de Souza et al., 2013).

São João do Rio do Peixe, uma área endêmica para fluorose, com extensão territorial de 476.238 km², índice de desenvolvimento humano municipal (IDHM) de 0,608, Poço Dantas com extensão territorial de 97.758 km², IDHM de 0,517 e Poço de José de Moura com extensão territorial de 100.971 km², IDHM de 0,574, localizadas, respectivamente, a 466 km, 486 km e 540 km de João Pessoa, capital da Paraíba, no nordeste do Brasil (IBGE, 2022).

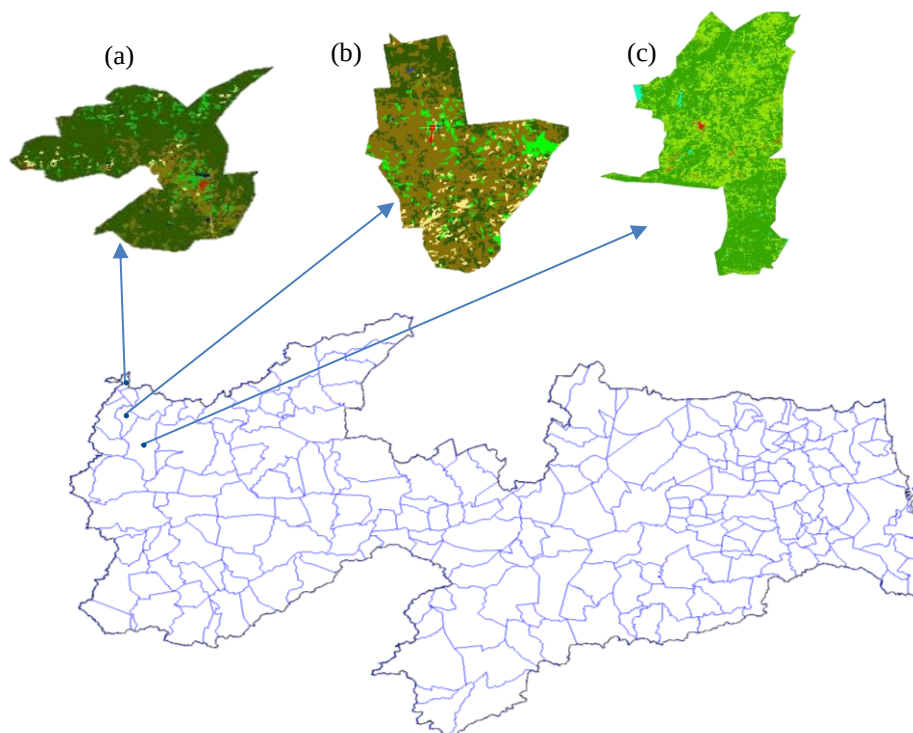


Figura 1. Representação gráfica da área do estudo na microrregião de Cajazeiras-PB. (a) Poço Dantas; (b) Poço de José de Moura e (c) São João do Rio do Peixe.

(Fonte: Google Imagens)

4.4.1 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade Santa Maria/FSM/PB, Parecer n. 5.833.053 (Anexo 1).

Somente participaram da pesquisa as crianças, cujos pais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e as crianças com o Termo de Assentimento (Apêndices 1 e 2). Foi observada a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e a Declaração de Helsinki.

4.4.2 Universo da pesquisa

Foram selecionados três municípios compostos por uma ampla zona rural. Para a análise de água, fluorose, cárie e coeficiente de inteligência, o universo da pesquisa foi composto de escolares de com idades entre 6 e 11 anos residentes

em Roça Grande, Gravatá, Brejo das Freiras, (São João do Rio do Peixe), Recanto e Tanques (Poço Dantas), Lagoa Vermelha, e Nambi (Poço de José de Moura).

Os critérios para inclusão contemplaram sujeitos selecionaram aqueles com faixa etária entre 6 e 11 anos, os quais estavam regularmente matriculados na rede pública de ensino de ambos sexos.

Já os critérios de exclusão restringiram-se aos indivíduos que faziam uso de aparelho ortodôntico, aqueles que deixaram a folha de resposta do teste Raven incompleta, escolares com síndrome de Down e síndromes de má formação dentária: amelogênese imperfeita, dentinogênese imperfeita e displasia dentinária.

Para este caso-controle, os grupos foram pareados, a partir do estudo transversal, numa proporção de 1:1 por sexo e idade, por meio de sorteio para compor o caso (com maior QI) e controle (menor QI).

4.4.2.1 Amostra

A estimativa do tamanho da amostra para estudos caso-controle pareados foi utilizada para calcular o tamanho da amostra. Foram adotados o Odds Ratio (2,0) e a proporção de expostos entre controles em 50%, e prevalência de fluorose obtido no estudo transversal, 24%. O teste realizado com nível de significância de 95% e poder de teste de 80% determinou uma amostra de 88 casos e 88 controles (proporção 1:1). Adicionalmente, utilizando o software G*Power, observou-se que a amostra de 176 crianças tem um poder verdadeiro de 0,95 para detectar um efeito de 2,0 (efeito em Odds Ratio) com erro de 0,05 (α).

O Fluxograma abaixo apresenta a seleção da amostra em relação ao desenho do presente estudo (Figura 2).

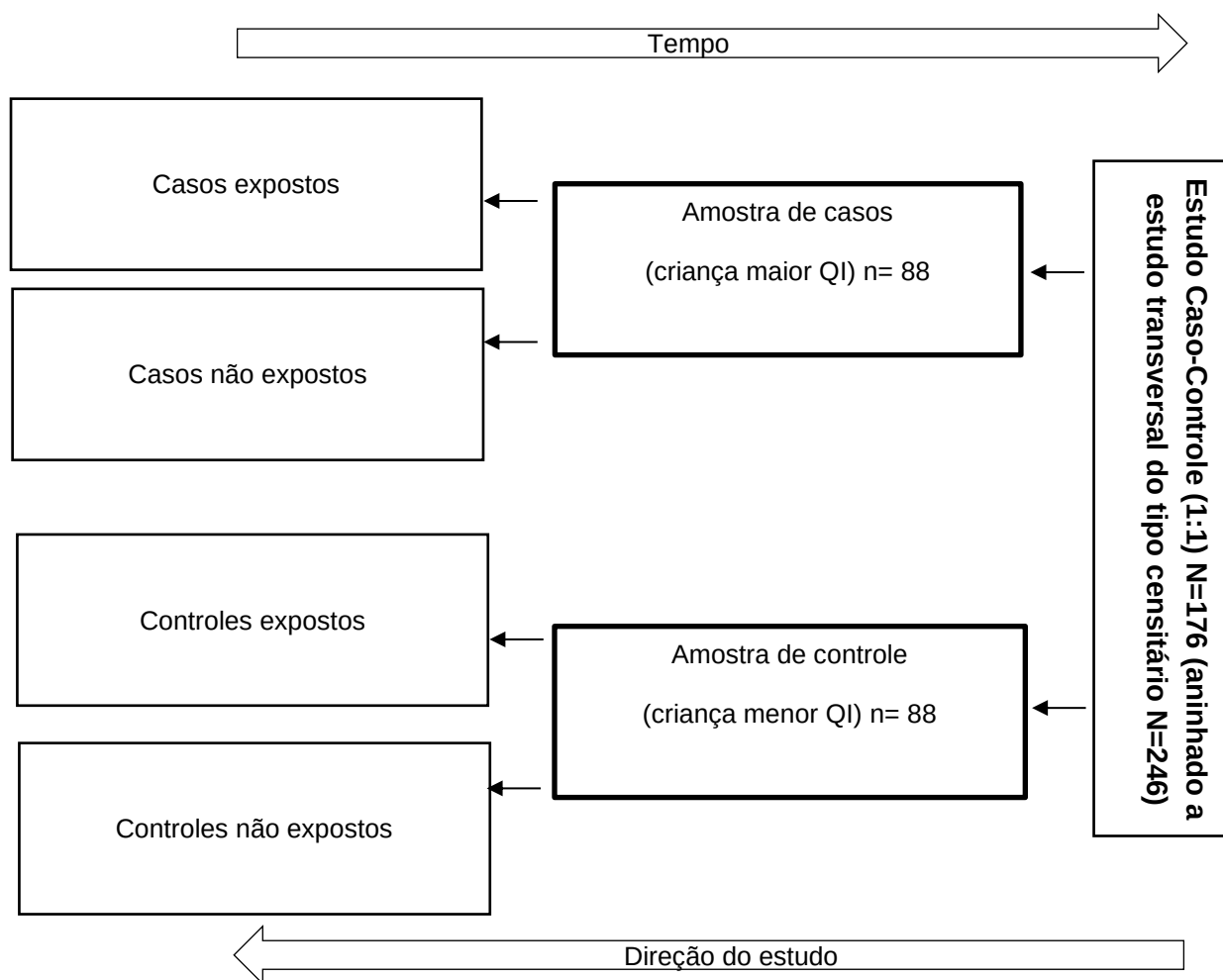


Figura 2. Fluxograma descrevendo a seleção da amostra em relação ao desenho do estudo caso-controle aninhado ao estudo transversal.

4.4.3 Calibração do examinador

O processo de calibração foi dividido em duas fases, onde na primeira fase foram realizadas leituras e discussões teóricas de casos sobre conceitos, etiologia e diagnóstico diferencial das deformidades de desenvolvimento do esmalte (com ênfase na fluorose dentária) e cárie dentária.

Na segunda fase, foi realizado treinamento prático por meio de calibração *in lux* através do Sistema Calibra - Sistema de Avaliação de Escores de Cárie e Calibração *in Lux* (Software Calibra, Patente: INPI n. BR 512018000925-5, ANEXO

2) (Silva, 2018). Um software de acesso aberto, gratuito e disponibilizado via internet), desenvolvido para a calibração de cirurgiões-dentistas para cárie dentária em modo virtual (Kappa intraexaminador=0,95 e interexaminador=0,82) e um treinamento *in lux* para fluorose, a partir de 40 fotografias do banco de imagens da disciplina de Cariologia da UFPB, com Kappa intraexaminador=0,77 e interexaminador=0,72.

4.4.5 Coleta de dados

4.4.5.1 Dados Não-clínicos

Em um primeiro momento foi distribuído para os pais o TCLE. As crianças que foram autorizadas por seus pais, receberam o Termo de Assentimento e um questionário socioeducativo (Apêndice A, B, C) para responderem junto aos pais/responsáveis. O questionário abordou questões relacionadas à ocupação e renda mensal familiar (baseado no salário mínimo brasileiro de R\$ 1.412,00) dos pais/responsáveis e a fonte de abastecimento de água de consumo da residência.

Também foram consideradas as variáveis relacionadas à criança: sexo (feminino/masculino); idade, em anos (6 a 11).

4.4.5.2 Dados Clínicos

Os exames clínicos foram realizados sob luz natural, cada criança ficou sentada em uma cadeira de frente para o examinador. Foram utilizadas luvas, gorros, máscaras, espelhos bucais planos e sondas milimetradas – *ball-point* padrão OMS (Golgran Instrumentais Odontológicos, São Caetano do Sul-SP), devidamente esterilizadas. O excesso de umidade, durante o exame clínico, foi contornado com a secagem por 30 segundos com nebulizador Inalar Compact NS® (Omron Brasil, São Paulo-SP). Foram utilizados os índices preconizados para cárie

dentária pela Organização Mundial de Saúde (OMS): CPO-d (dentes permanentes) e ceo-d (dentes decíduos) (WHO, 2013; Brasil, 2020).

A ficha clínica (Apêndice 3) foi previamente preenchida com os dados pessoais dos participantes. Em seguida, realizou-se a investigação da presença ou não de fluorose dentária, bem como quais os dentes estariam acometidos, de acordo com os critérios do índice TF (Thylstrup; Fejerskov, 1978). O índice proposto por Thylstrup e Fejerskov (TF) busca aprimorar o índice de Dean, e passa a analisar características histológicas associando a sua influência na aparência clínica da fluorose (Fejerskov et al., 1994).

O TF categoriza o esmalte em 10 graus, iniciando no esmalte saudável que apresenta características de translucidez, lisura superficial normais sendo classificado como "0", passando por presença de linhas brancas e opacas nas incisais ou pontas de cúspides de acordo com a extensão dessas manchas (1 a 8) até perda de estrutura e danos a anatomia dentária (Thylstrup; Fejerskov, 1978) (Quadro 1).

Quadro 1. Escores do índice TF.

Escore	Condição
0	A translucidez normal, o brilho e o aspecto branco creme do esmalte permanecem após limpeza e a secagem da superfície.
1	Finas linhas brancas são vistas cruzando a superfície do esmalte.
2	As linhas brancas opacas são pronunciadas e frequentemente se fundem para formar pequenas áreas nebulosas espalhadas por toda superfície.
3	A fusão das linhas brancas acontece, e as áreas nebulosas de opacidade se propagam sobre muitas partes da superfície. Entre áreas nebulosas, as linhas brancas também podem ser vistas.
4	A superfície inteira exibe uma notável opacidade, ou parece branco calcário. As partes da superfície expostas à atrição ou ao desgaste parecem ser menos afetadas.

5	A superfície inteira é opaca, e há depressões arredondadas, perda focal do esmalte mais externo, que tem diâmetro inferior a 2 mm.
6	Falhas ou depressões tendem a formar depressões maiores ou se alinham em faixas horizontais. Depressões menores que 2mm na dimensão vertical
7	Há perda do esmalte externo em áreas irregulares, a menos da metade da superfície está envolvida. O esmalte intacto restante é opaco.
8	A perda do esmalte externo envolve mais que 50% do esmalte. O esmalte intacto restante é opaco.
9	A perda da principal parte do esmalte externo resulta em mudança na forma anatômica da superfície do dente. Um halo cervical de esmalte opaco é geralmente notado.

A prevalência de cárie foi verificada pelos índices CPO-D (Cariados, Perdidos e Obturados) para dentição permanente e ceo-d (cariados, extraídos e obturados) para os dentes decíduos seguindo os critérios propostos pela World Health Organization (2013) – Índices CPO-D (Cariados, Perdidos e Obturados) para dentição permanente e ceo-d (Cariados, Extraídos e Obturados) para dentes decíduos. O examinador adotou uma abordagem sistemática para a avaliação da condição da dentição, tendo em mente os seguintes pontos:

- O exame ocorreu de uma maneira ordenada de um dente ou espaço dentário ao dente ou espaço dentário adjacente;
- Um dente deveria ser considerado presente na boca quando qualquer parte dele estivesse;
- Se um dente permanente e um decíduo ocupassem o mesmo espaço dentário, somente a condição do dente permanente foi registrada.

A condição do dente permanente é registrada utilizando escores numerados e a condição dos dentes decíduos é registrada utilizando escores de letras (Quadro 2) nas mesmas caselas.

Quadro 2. Codificação da condição da dentição – dentes decíduos e permanentes.

CÓDIGO			CONDIÇÃO/ ESTADO
DENTES DECÍDUOS	DENTES PERMANENTES		
Coroa	Coroa	Raiz	
A	0	0	HÍGIDO
B	1	1	CARIADO
C	2	2	RESTAURADO, MAS COM CÁRIE
D	3	3	RESTAURADO E SEM CÁRIE
E	4	Não se aplica	PERDIDO DEVIDO À CÁRIE
F	5	Não se aplica	PERDIDO POR OUTRAS RAZÕES
G	6	Não se aplica	APRESENTA SELANTE
H	7	7	APOIO DE PONTE OU COROA
K	8	8	NÃO ERUPCIONADO - RAIZ NÃO EXPOSTA
T	T	Não se aplica	TRAUMA (FRATURA)
L	9	9	DENTE EXCLUÍDO

4.4.6 Teste de avaliação do coeficiente de inteligência (QI)

O QI das crianças foi medido usando o teste de inteligência Matrizes Progressivas Coloridas de Raven™ (CPM-Raven), um teste psicométrico que consiste em uma série de questões de múltipla escolha. Este foi desenvolvido por John C. Raven, cujo objetivo é mensurar o nível de inteligência, também conhecido como fator G. O teste consiste em apresentar uma matriz de figuras com um padrão lógico entre elas. Uma das caselas da matriz é deixada em branco e o examinando é incentivado a preencher a casela com a figura correta segundo o seu raciocínio (Raven; Raven; Court, 2018).

A escala do teste de Raven infantil (CPM) é uma versão do teste de Raven cuja pontuação máxima da escala CPM é de 36 pontos. O teste é composto por 36 matrizes ou problemas que são repartidos em 3 séries: A, Ab e B (Quadro 3). Cada parte tem um nível de dificuldade crescente em relação à anterior. A pontuação é calculada com base no número de matrizes corretamente resolvidas pelo indivíduo testado. O público alvo é aplicável a crianças a partir de 5 anos a 11 anos e 11 meses de idade, sendo possível sua aplicação tanto de forma individualmente quanto no coletivo.

Quadro 3. Composição do teste CPM-Raven

Parte A	A demanda principal é a atenção aos detalhes visuais.
Parte Ab	Relacionada à capacidade de reconhecer e raciocinar em relações que incluem padrões é a principal demanda.
Parte B	Inclui alguns componentes de análise e raciocínio sobre relações entre estímulos não verbais.

O valor do percentil obtido pelo teste indica o desempenho da criança em relação ao desempenho da amostra de normatização. Os dados dicotomizados foram classificados em “maior e menor QI”.

Antes de administrar o teste, uma explicação das instruções importantes foi dada para evitar estresse mental àqueles que estavam realizando o teste. As crianças foram posicionadas de modo a garantir que não pudessem conversar entre si. Os detalhes da classificação e interpretação da capacidade intelectual são apresentados no Quadro 4.

Quadro 4. Interpretação das faixas de percentis no CPM-Raven.

Nível	Classificação	Faixas de percentis para os grupos de idade
I	Intelectualmente superior	Igual ou superior a 95

II	Definitivamente acima da média da capacidade intelectual	75-94
III	Intelectualmente na média	16-74
IV	Definitivamente abaixo da média de capacidade intelectual	6-25
V	Intelectualmente menor	Igual ou inferior a 5

4.4.7 Análise laboratorial da concentração de fluoretos

As amostras de água foram coletadas em pote coletor, conforme o seguinte processo: deixar a água correr por 30 segundos, enxaguar o pote coletor 3 vezes com a água e coletar aproximadamente 5mL (Bergamo et al., 2015).

As análises de água foram realizadas no Laboratório de Biologia Bucal (LABIAL-UFPB). As amostras de água fluoretada foram identificadas de acordo com a zona rural em que foi feita a coleta (Tabela 1). As análises seguiram o protocolo padronizado por Cury et al. (2010) com pequenas adaptações, por meio de um eletrodo íon-específico em triplicata.

Desse modo, as análises foram realizadas utilizando eletrodo íon específico para fluoreto (Orion modelo 96-09, Orion Research, Cambridge, MA, EUA) acoplado a um analisador de íons (Orion EA-740, Thermo Scientific Inc., Waltham, EUA).

As amostras foram tamponadas com o mesmo volume de *Total Ionic Strength Adjusting Buffer II* (TISAB II) (1:1) e a calibração feita com soluções padrões em concentrações de fluoreto contendo 0,25 a 2,00 ppm F e TISAB II 50%. Os potenciais de milivoltagem (mV) foram convertidos através de regressão linear em mg/L utilizando para isso uma curva padrão com coeficiente de correlação $r^2 \geq 0,99$. As leituras em mV, em triplicata para cada padrão, foram transformadas em concentração de fluoreto (mg F/L) no programa Windows-Excel® e, assim, registradas.

4.4.8 Estudo piloto

Para o estudo piloto foram selecionadas 33 escolares de 10 a 11 anos de idade residentes em Cajazeiras-PB revelou que não haveria a necessidade de alteração nos métodos previamente propostos.

4.4.9 Análise dos dados

Os dados foram analisados por meio do programa Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 22.0. Armonk, NY: IBM Corp). Uma proposta conceitual foi estruturada para explicar possíveis caminhos de associações entre as variáveis explicativas do estudo e o coeficiente de inteligência (Figura 3). Renda familiar, fluorose, experiência de cárie dentária, teor de fluoretos na água serviram como variáveis explicativas para o coeficiente de inteligência. Além disso, idade e sexo foram variáveis ajustadas para o modelo final (Kuo; Duan; Grady, 2018).

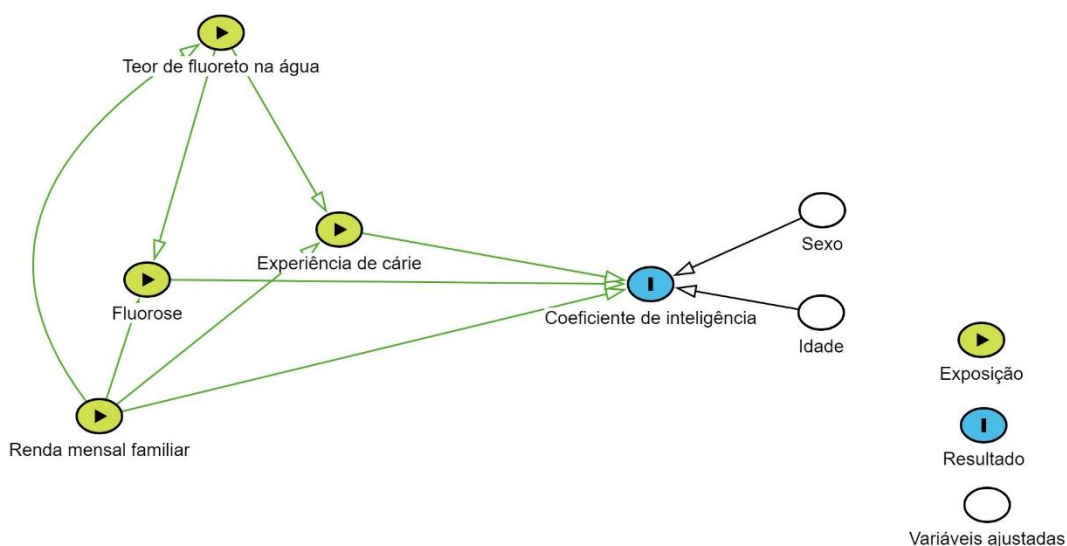


Figura 3. Fluxograma que descreve a direção da relação entre coeficiente de inteligência e renda, fluorose, experiência de cárie e teor de fluoreto na água de consumo do estudo caso-controle.

A análise descritiva e o teste de qui-quadrado foram realizados para estabelecer as diferenças entre os grupos caso-controle em relação às variáveis independentes (renda mensal familiar, presença de cárie dentária, fluorose e teor de fluoreto na água). Para avaliar a intensidade da associação, foram calculadas as Odds Ratio (OR) juntamente com seus intervalos de confiança de 95% (IC95%).

Os dados de renda mensal familiar foram dicotomizados em: Até um salário mínimo e Acima de um salário mínimo, o teor de fluoreto na água foi dicotomizado com base na média em: 0,05 a 0,38 mgF/L e 0,39 a 1,94 mgF/L. Os níveis de QI foram dicotomizados em: Maior QI (níveis I, II e III do teste Raven) e Menor QI (níveis IV e V).

As análises de regressão logística condicional não ajustada e ajustada foram realizadas para verificar a força de associação entre as variáveis independentes e maior e menor QI. As variáveis explicativas com um valor de $p < 0,20$ foram inseridas no modelo de regressão logística condicional ajustada. As variáveis com valor $p < 0,05$ no modelo final foram consideradas associadas ao coeficiente de inteligência.

5. RESULTADOS

5.1 Artigo 1

O artigo a seguir, foi organizado como capítulo de livro, de acordo com as normas propostas pela IntechOpen.

Capítulo de livro The Use of Fluoride in Dentistry, aceito para publicação em 10/05/24.

NOTIFICATION OF CHAPTER ACCEPTANCE

May 10, 2024, London

Dear Bsc. Oliveira,

It is my pleasure to inform you that the manuscript titled "Fluoride exposure and intelligence quotient (IQ) scores in children: a scoping review" has been accepted for publication.

Your chapter will appear in the Open Access book, "The Use of Fluoride in Dentistry" edited by Prof. Fabio Sampaio

Congratulations on your achievement! I would like to thank you for your important contribution to the scientific community, and for ensuring your research is freely available to readers all over the world.

We wish you every success with your publication.

Sincerely,
IntechOpen



Fluoride exposure and intelligence quotient (IQ) scores in children: a scoping review

Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira
Federal University of Paraíba
João Pessoa-PB, Brazil
e-mail: marcosalexandrec@gmail.com

Alexandre Almeida Júnior
Federal University of Paraíba
João Pessoa-PB, Brazil

Cláudia Batista Vieira de Lima
Santa Maria University Center
Cajazeiras-PB, Brazil

Raulison Vieira de Sousa
Santa Maria University Center
Cajazeiras-PB, Brazil

Raiana Gurgel de Queiroz
Federal University of Paraíba
João Pessoa-PB, Brazil

Luísa Simões de Albuquerque
Federal University of Paraíba
João Pessoa-PB, Brazil

Fábio Correia Sampaio
Federal University of Paraíba
João Pessoa-PB, Brazil

Abstract

This chapter aims to present a scoping review of the association between exposure to fluoride and low intelligence quotient (IQ) scores in children. The mechanism of fluoride in reducing IQ is still a matter of debate. Rats affected by chronic fluorosis may have altered membrane lipids that could be a cause of a brain disorder. It is suggested that in humans, high fluoride in the water can affect children's cognitive abilities and mental development. However, concentrations of fluoride in the drinking water to provoke chronic fluorosis in rats need to be 5 times higher when compared to similar doses for humans. Scientific evidence for the fluoride-low IQ relationship comes mostly from case-control studies with low levels of evidence and problems related to confidence in exposure to the risk factor and potential risk of bias. In addition to water fluoride, some studies try to relate this problem to other fluoride methods, such as salt fluoridation and the regular

use of fluoride toothpaste. It can be concluded that there is a lack of consistent prospective studies on this topic to conclusively assess the association between exposure to fluoride and low IQ scores in children.

Keywords: fluorosis, fluoride, intelligence, IQ, lack of evidence.

1. Introduction

The theme of Intelligence is one of the most researched in psychological literature [1,2]. In psychological science, the initial concept of intelligence was defined by Galton in 1869 as a mental force or power believed to be biologically determined and closely linked to the physiological structure of the brain. Its measurement relied on individual differences in abilities such as visual and auditory discrimination, reaction time, and strength [3]. Spearman (1904) later defined intelligence as the ability to apprehend relationships, suggesting that biological factors are influenced by social, cultural, and economic factors[4].

One of the most important milestones in the history of dentistry was the discovery of the anticariogenic properties of fluorides, as it enabled the development of effective preventive measures and control of dental caries [5]. The primary contributor to the decline in dental caries in recent decades has been fluoride, administered to the population through fluoridated water. This therapeutic regimen is complemented by other application techniques such as fluoridated toothpaste [6].

The fluoridation of water supply has been employed as a collective method for the prevention of dental caries. In fluoridated communities, the fluoride in water and beverages made with tap water accounts for approximately 60% to 80% of the daily fluoride intake in adolescents and adults [7].

Epidemiological surveys and analyses of fluoride concentrations in water have shown that the consumption of fluoride through adequately fluoridated water (0.7 to 1.2 mg F/L) results in protection against the development of caries without dental alterations [8-10].

Laboratory studies have demonstrated that fluoride crosses the placenta and accumulates in brain regions involved in learning and memory [11,12] and while also altering proteins and neurotransmitters in the central nervous system [13].

The greater exposure to fluoride in drinking water has been associated with a lower intelligence coefficient in children [14-16]. However, the mechanism of the action of fluoride in reducing IQ is still a matter of debate and the methodologies employed in these studies have been subject to questioning. Thus, the aim of this chapter is to present a scope review about the association between the exposure to fluoride and low intelligence quotient (IQ) scores in children.

2. Materials and Methods

The research for relevant articles to the scoping review was last conducted on 11 February 2024 to assess the evidence in the scientific literature regarding the association between fluoride exposure and low

intelligence quotient (IQ) scores in children. Two independent operators searched the available English-language literature for full-text articles in scientific literature databases, including PubMed, Scopus, Lilacs, and the Cochrane Library. This search followed the framework for scoping reviews outlined in the PRISMA-ScR guidelines [17]

The research question was: “What is the scientific evidence of the association between exposure to fluoride and low intelligence quotient (IQ) scores in children?”

The potentially relevant articles were selected following these eligibility criteria: published between 2019 and 2024, written in the English language, abstract and full-text available, investigating the primary characteristics of the association between exposure to fluoride and low intelligence quotient scores in children.

Studies on the relation between exposure to fluoride and low IQ scores were included in our preliminary market research, or if significantly related to the characteristics that are the subject of this review. Two consecutive searches have been performed using “AND” and “OR” Boolean operators between free text terms or keywords combined as follows:

1. “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence”,
2. “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence” OR “IQ”,
3. “Fluorosis” OR “Fluoride” AND “Intelligence quotient”.

After comparing and unifying the results found by the two operators, duplicate results of the different databases were deleted and a third reviewer read the abstracts of all the results to verify that the articles properly adhered to the objectives of the study. Articles that have not been deemed adequate since this first observation have been discarded. Doubtful articles have been retained to reserve an assessment for a full-text reading

The three reviewers, working independently, extracted data in duplicate and subsequently compared their findings. The extracted information included details, such as authors, year of publication, country, study design (including systematic reviews), sample size, and key conclusions or outcomes. Following this, all authors collectively analyzed the extracted data to facilitate discussion within this article.

Furthermore, the scoping review search strategy was visually represented using a flow diagram, adhering to the PRISMA model [18] commonly utilized for systematic reviews.

The articles underwent quality assessment and were categorized according to the Degree of Recommendation and Level of Evidence, utilizing the classification established by the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine [19]

3. Results

The preliminary research yielded a total of 2,391 articles. Subsequent screening using the designated descriptors in the databases was conducted followed by an analysis of the outlined steps. The outcomes of each phase of the analysis are depicted in Figure 1.

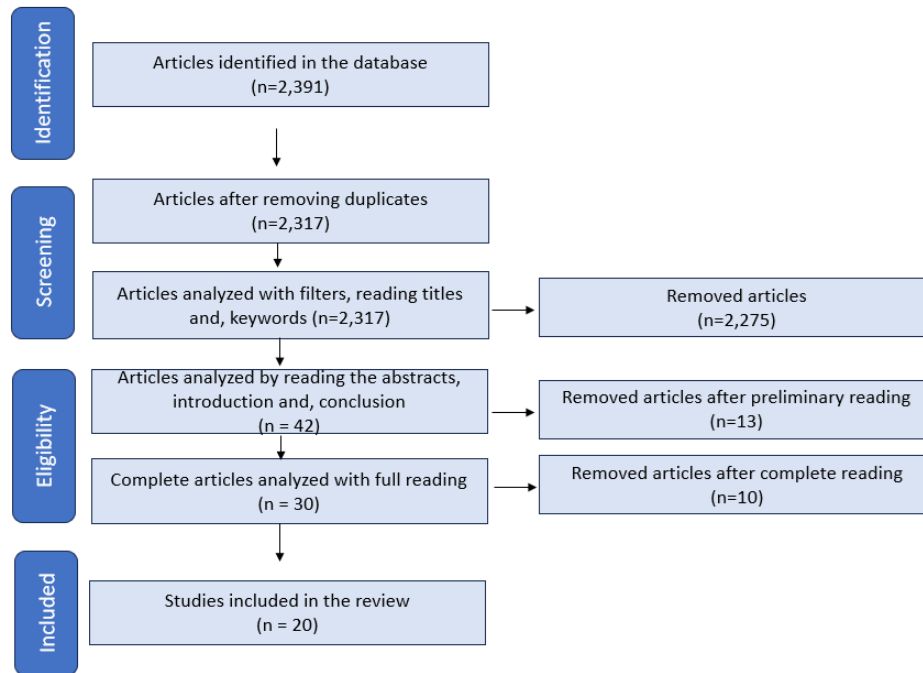


Figure 1. Diagram of the study inclusion and exclusion process.

According to the analysis of the papers, 45% (n=9) were categorized with a C Recommendation Degree, accompanied by a level of evidence of 2c. 30% (n=6) were classified with a B Recommendation Degree, coupled with a level of evidence of 2b, while 20% (n=4) were assigned an A Recommendation Degree; however, only 15% (n=3) demonstrated a level of evidence of 1a. Table 1 delineates the principal characteristics of each included study and provides a complete analysis of the level of evidence.

Table 1. Main characteristics of each included study.

Article	Country	Study design	Sample's size	Outcomes	Level of evidence
Grandjean et al. 2024 [20]	Mexico and Canada	Cohort study	837 mother–child pairs	The joint analysis of all three cohorts showed a statistically significant association between urine-fluoride and IQ.	2b
Thaer et al. 2024 [21]	Canada	Systematic review	89 human studies, 199 animal studies, and 10 major in	Moderate dental fluorosis is suggested as the key endpoint until more evidence is accumulated on the possible reduction of IQ scores effects.	2a

			vitro reviews.		
Dewey et al. 2023 [22]	Canada	Prospective ecological cohort study	616 maternal-child pairs	No associations were found between the exposure group and Full-Scale IQ. However, compared to no exposure.	2b
Kumar et al. 2023 [23]	China, India, and Iran	Systematic review	28 studies	The meta-analysis shows that fluoride exposure relevant to community water fluoridation is not associated with lower IQ scores in children.	1a
Lin et al. 2023 [24]	China	Cross-sectional study	562 children aged 6-12 years	Dental fluorosis and urinary fluoride levels were not significantly related to the IQ of schoolchildren living in areas with low drinking water fluoride.	2c
Veneri et al. 2023 [25]	Italy and EUA	Systematic review	33 studies	Most studies suggested an adverse effect of fluoride exposure on children's IQ, starting at low levels of exposure. However, a major role of residual confounding could not be ruled out.	1a
Xia et al. 2023 [26]	China	Cross-sectional study	721 children	Excessive exposure to fluorine has severe negative effects on the intellectual development of children.	2c
Farmus et al. 2022 [27]	Canada	Cohort study	596 mother-child pairs between 1.9 and 4.4 years	Associations between fluoride exposure and performance IQ differed based on the timing of exposure. The prenatal window may be critical for boys, whereas infancy may be a critical window for girls.	2b
Feng et al. 2022 [28]	China	Cross-sectional study	694 children aged 8 to 12 years	The results suggest that excessive fluoride exposure may have adverse effects on children's intelligence, and changes in children's intelligence may be associated with the interaction between fluoride and MTHFD1 polymorphisms.	2c
Goodman et al. 2022 [29]	Mexico	Cohort study	Children at ages 4 (N = 386), 5 (N = 308) and 6-12 (N = 278)	The negative association between prenatal fluoride exposure and longitudinal IQ was driven by decrements in non-verbal intelligence, suggesting that visual-spatial and perceptual reasoning abilities may be more impacted by prenatal fluoride exposure as compared to verbal abilities.	2b

Kaur et al. 2022 [30]	India	Cross-sectional study	90 children, who were life-long residents in three villages of similar population size but differing in the level of fluoride in drinking water.	The results indicated that there was a positive correlation between excess fluoride in drinking water and IQ.	2c
Lou et al. 2021 [31]	China	Cross-sectional study	99 children aged 8-12 years	The authors suggest that reducing fluoride intake with the assistance of the government can reduce fluorosis as well as the severity of intellectual impairment caused by fluorosis.	2c
Miranda et al. 2021 [32]	Brazil	Systematic review	10 studies included in qualitative analysis	The studies showed IQ impairment only for individuals under high fluoride exposure considering the World Health Organization criteria, without evidence of association between low levels and any neurological disorder.	1a
Wang et al. 2021 [33]	China	Cross-sectional study	709 resident children	The study showed that low-to-moderate fluoride exposure was associated with the alteration of cholinergic system, dental fluorosis (DF) and IQ, and acetylcholinesterase partly mediated the elevated prevalence of DF and the lower probability of developing superior and above intelligence caused by fluoride.	2c
Yani et al. 2021 [34]	Indonesia	Cross-sectional study	100 students aged 6-12 years old	The research found that fluorosis was found more often in the area of which fluoride (F) level was high, where the IQ level of the students was found to be lower compared to the students who lived in the area with low F level.	4
Yu et al. 2021 [35]	China	Cross-sectional study	952 resident children aged 7 to 13 years old	The result suggests that fluoride is inversely associated with intelligence. Moreover, the interactions of fluoride with mitochondrial function-	2c

Zhao et al. 2021 [36]	China	Cross-sectional study	567 resident children, aged 6-11 years old	related SNP-set, genes and pathways may also be involved in high intelligence loss. The result suggests dopamine (DA) relative genes may modify the association between fluoride and intelligence, and a potential interaction among fluoride exposure and DA relative genes on IQ.	2c
Till et al. 2020 [37]	Canada	Cohort study	398 mother-child dyads	Exposure to increasing levels of fluoride in tap water was associated with diminished non-verbal intellectual abilities.	2b
Wang et al. 2020 [38]	China	Cross-sectional study	571 resident children, aged 7-13 years	The research suggests low-moderate fluoride exposure is associated with alterations in childhood thyroid function that may modify the association between fluoride and intelligence.	2c
Green et al. 2019 [39]	Canada	Cohort study	601 mother-child pairs at ages 3 to 4 years	Maternal exposure to higher levels of fluoride during pregnancy was associated with lower IQ scores in children aged 3 to 4 years.	2b

4. Discussion

Fluoride can be applied topically, either professionally or personally, to prevent dental caries (e.g., toothpaste, mouth rinses, gels, and varnishes), which are regarded as safe and economical when used in the recommended quantity. As a result, their use has been approved by numerous scientific health authorities [40-42]. Community-driven tactics arise as questions are raised about the safety and effectiveness of individually prescribed drops or tablet supplementation for dental and general health, as well as fluoridation of water, salt, and milk [43].

Drinking water and water-based beverages are the main sources of fluoride exposure in the general population [25]. Additionally, excessive fluoride exposure in children can cause neurotoxic effects, according to the U.S. EPA (Environmental Protection Agency) and the U.S. National Research Council (NRC), and is still under investigation [20, 22, 23, 24, 26-31, 36-39, 44]. These effects may be due to fluoride's ability to accumulate in areas of the brain involved in learning and memory, which can cause oxidative stress [20].

This review included 20 studies, but none were conducted in the United States or Europe, where community water fluoridation programs are widespread. Most studies were conducted in countries whose drinking water is naturally rich in fluoride. Water with high levels of fluoride is due to local geological conditions where fluoride-containing soil contaminates groundwater with high levels of fluoride ions [45], and it has been suggested that people living in communities with high levels of fluoride in the water had lower IQs. Test results indicating a neurocognitive deficiency. However, the studies included in this review showed heterogeneity in effect size, and the level of evidence was considered very low even for individuals exposed

to high doses of fluoride, due to imprecision problems. Therefore, it was not possible to find a consistent association between fluoride exposure and children's intelligence.

Significant issues with the sample, measurement, and result quality were found by the methodological quality assessments of the research. Studies on the neurotoxic effects of fluoride had limited inference capacity and were more susceptible to bias due to issues with blinding, sample size calculation, and lack of randomization.

Most articles suggest that excessive fluoride exposure could have negative effects on children's intelligence [20, 24, 26–31, 33–39]. However, the level of evidence showed confusing relationships. Yani et al. [34] do not show a sensitivity analysis. The study compares two different areas with different levels of fluoride in drinking water. However, the sociodemographic profile of the participants was not evaluated.

Additionally, the research included in this scoping review assessed poor areas with high fluoride concentrations but did not consider the true impact of the education levels and income of these populations. Most of the epidemiological studies did not adequately consider potential confounding factors, such as socioeconomic status, maternal intelligence, residence, or exposure to other neurotoxic chemicals [45, 46].

Some differences were found in the subgroup analysis by gender, which is consistent with Farmus et al. [27] suggesting a greater adverse effect in men than in women. This is supported by evidence that there may be a gender-specific presentation of such disorders, as has already been found for other contaminants [47]. This difference in prevalence could be due, at least in part, to referral errors and misdiagnosis in women. Behavioral or intellectual disorders can be modulated by hormonal changes, often resulting in a more complex and mixed clinical presentation compared to men, associated with the development of different coping strategies, thus delaying or complicating diagnosis [48].

Another issue is extrapolating the data to clinical practice. The findings obtained in most of the studies analyzed apply only to individuals living in rural communities with high levels of fluoride in the water, and yet the neurotoxic effect of fluoride is questionable [45].

Overall, it was also found that unmeasured or residual confounders could be the main source of bias in all observational designs of the included studies, most of which also had cross-sectional or cohort designs that included sensitivity analyses with clinically meaningful variations. However, for understandable ethical reasons, there have been no appropriate randomized clinical trials on this topic, let alone those looking at long-term exposure. Therefore, to adequately assess the association between fluoride exposure and neurocognitive development and to clarify the current sources of uncertainty that also limit the implementation of public health measures, well-designed cohort studies with complete data on both exposure and confounding factors, as well as proper blinding are required for the new studies. [25].

5. Conclusion

In summary, most articles suggest that dose-dependent negative effects of fluoride on children's cognitive neurodevelopment occur at relatively low levels of exposure. However, limitations in the studies included in this scoping review, particularly regarding the risk of residual confounding, lead to uncertainties regarding both the causal nature of such an association and the precise exposure thresholds. Such critical questions can only be confirmed through additional, high-quality longitudinal studies.

Acknowledgments

I would like to thank the entire team involved for their support and guidance, which was essential to the development of this work.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Almeida, L. S., Guisande, M. A., & Ferreira, A. Inteligência: Perspectivas teóricas. Coimbra: Almedina, 2009.
- [2] Almeida, L. S., Lemos, P. G., Guisande, M. A., & Primi, R. Inteligência, escolarização e idade: normas por idade ou série escolar. *Avaliação Psicológica* 2008; 7, 117-125.
- [3] Brody, N. History of theories and measurement of intelligence. In: R. J. Sternberg, *Handbook of intelligence*. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2000; 16-33.
- [4] Raven, J. C., Court, I. H., & Raven, J. Matrizes coloridas de Raven. São Paulo: Pearson Clinical Brasil 2018, 144p.
- [5] Oliveira BH, Milbourne P. Fluorose dentária em incisivos superiores permanentes em crianças de escola pública do Rio de Janeiro. *Rev. Saude Publica* 2001; 35(3):276-282.
- [6] Scabar LF, Armonia PL, Nicolau T, Barros FC, Mello JAJ. O creme dental fluoretado (500 ppm F-) e o risco de fluorose dentária. *Rev Inst Ciênc Saúde* 2004; 22(4):305-309.
- [7] United States Environmental Protection Agency. Fluoride: Relative Source Contribution Analysis. Vol 820-R-10-0. Available from: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2019-03/documents/comment-response-report-peer-review-fluoride-exposure.pdf>. Published 2010 [Accessed: 2024-02-20].
- [8] Arnold Junior FA. et al. Fifteenth year of the Grand Rapids fluoridation study. *JADA*. 1962; 65, Issue 6: 780-785.
- [9] Arnold Junior FA. et al. Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence. *Public Health Rep* (1896). 1956 Jul; 71(7): 652–658.
- [10] Dean HT. et al. Studies on mass control of dental caries through fluoridation of the public water supply. *Public Health Rep* (1896). 1950 Oct 27;65(43):1403-8.
- [11] Ron M, Singer L, Menczel J, Kidroni G. Fluoride concentration in amniotic fluid and fetal cord and maternal plasma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1986;21(4):213-218. doi:10.1016/0028-2243(86)90018-3.
- [12] Pereira M, Dombrowski PA, Losso EM, Chioca LR, Da Cunha C, Andreatini R. Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotox Res*. 2011;19(1):55-62. doi:10.1007/s12640-009-9139-5.
- [13] Jiang C, Zhang S, Liu H, et al. Low glucose utilization and neurodegenerative changes caused by sodium fluoride exposure in rat's developmental brain. *Neuromolecular Med*. 2014;16(1):94-105.
- [14] Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1362-1368. doi:10.1289/ehp.1104912
- [15] Das K, Mondal NK. Dental fluorosis and urinary fluoride concentration as a reflection of fluoride exposure and its impact on IQ level and BMI of children of Laxmisagar, Simlapal Block of Bankura District, W.B., India. *Environ Monit Assess*. 2016;188 (4):218. doi:10.1007/s10661-016-5219-1.
- [16] Valdez Jiménez L, López Guzmán OD, Cervantes Flores M, et al. In utero exposure to fluoride and cognitive development delay in infants. *Neurotoxicology*. 2017;59:65-70.

- [17] Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *BMJ*. 2009;62:e1–e34.
- [18] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006-12.
- [19] Phillips B, Ball C, Sackett D, Sackett D, Badenoch D, Straus S, et al.; Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-basedmedicine-levels-evidence-march-2009/>.
- [20] Grandjean P, Meddis A, Nielsen F, Beck IH, Bilenberg N, Goodman CV, Hu H, Till C, Budtz-Jørgensen E. Dose dependence of prenatal fluoride exposure associations with cognitive performance at school age in three prospective studies. *Eur J Public Health*. 2024 Feb 5;34(1):143-149.
- [21] Taher MK, Momoli F, Go J, Hagiwara S, Ramoju S, Hu X, Jensen N, Terrell R, Hemmerich A, Krewski D. Systematic review of epidemiological and toxicological evidence on health effects of fluoride in drinking water. *Crit Rev Toxicol*. 2024 Jan;54(1):2-34.
- [22] Dewey D, England-Mason G, Ntanda H, Deane AJ, Jain M, Barnieh N, Giesbrecht GF, Letourneau N; APron Study Team. Fluoride exposure during pregnancy from a community water supply is associated with executive function in preschool children: A prospective ecological cohort study. *Sci Total Environ*. 2023 Sep 15;891:164322.
- [23] Kumar JV, Moss ME, Liu H, Fisher-Owens S. Association between low fluoride exposure and children's intelligence: a meta-analysis relevant to community water fluoridation. *Public Health*. 2023 Jun;219:73-84.
- [24] Lin YY, Hsu WY, Yen CE, Hu SW. Association of Dental Fluorosis and Urinary Fluoride with Intelligence among Schoolchildren. *Children (Basel)*. 2023 May 31;10(6):987.
- [25] Veneri F, Vinceti M, Generali L, Giannone ME, Mazzoleni E, Birnbaum LS, Consolo U, Filippini T. Fluoride exposure and cognitive neurodevelopment: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Res*. 2023 Mar 15;221:115239.
- [26] Xia Y, Xu Y, Shi M et al. Effects of high-water fluoride exposure on IQ levels in school-age children: a cross-sectional study in Jiangsu, China. *Explore and Health* 2023 Sep 23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00597-2>.
- [27] Farmus L, Till C, Green R, Hornung R, Martinez Mier EA, Ayotte P, Muckle G, Lanphear BP, Flora DB. Critical windows of fluoride neurotoxicity in Canadian children. *Environ Res*. 2021 Sep;200:111315.
- [28] Feng Z, An N, Yu F, Ma J, Li N, Du Y, Guo M, Xu K, Hou X, Li Z, Zhou G, Ba Y. Do methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, cyclohydrolase, and formyltetrahydrofolate synthetase 1 polymorphisms modify changes in intelligence of school-age children in areas of endemic fluorosis? *Chin Med J (Engl)*. 2022 Aug 5;135(15):1846-1854.
- [29] Goodman CV, Bashash M, Green R, Song P, Peterson KE, Schnaas L, Mercado-García A, Martínez-Medina S, Hernández-Avila M, Martínez-Mier A, Téllez-Rojo MM, Hu H, Till C. Domain-specific effects of prenatal fluoride exposure on child IQ at 4, 5, and 6-12 years in the ELEMENT cohort. *Environ Res*. 2022 Aug;211:112993.
- [30] Kaur D, Kaur K, Sharma A, Goyal H, Pahuja A, Solanki D. Assessment of Fluoride Content in Water and Its Impact on the Intelligence Quotient of School Children Aged 12-13 Years. *Cureus*. 2022 Oct 10;14(10):e30157.
- [31] Lou D, Luo Y, Liu J, Zheng D, Ma R, Chen F, Yu Y, Guan Z. Refinement Impairments of Verbal-Performance Intelligent Quotient in Children Exposed to Fluoride Produced by Coal Burning. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Feb;199(2):482-489.
- [32] Miranda GHN, Alvarenga MOP, Ferreira MKM, Puty B, Bittencourt LO, Fagundes NCF, Pessan JP, Buzalaf MAR, Lima RR. A systematic review and meta-analysis of the association between fluoride exposure and neurological disorders. *Sci Rep*. 2021 Nov 22;11(1):22659.
- [33] Wang S, Zhao Q, Li G, Wang M, Liu H, Yu X, Chen J, Li P, Dong L, Zhou G, Cui Y, Wang M, Liu L, Wang A. The cholinergic system, intelligence, and dental fluorosis in school-aged children with low-to-moderate fluoride exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Nov 20;228:112959.

- [34] Yani SI, Seweng A, Mallongi A, Nur R, Abdullah MT, Salmah U, Sirajuddin S, Basir-Cyio M, Mahfudz, Anshary A. The influence of fluoride in drinking water on the incidence of fluorosis and intelligence of elementary school students in Palu City. *Gac Sanit.* 2021;35 Suppl 2:S159-S163.
- [35] Yu X, Xia L, Zhang S, Zhou G, Li Y, Liu H, Hou C, Zhao Q, Dong L, Cui Y, Zeng Q, Wang A, Liu L. Fluoride exposure and children's intelligence: Gene-environment interaction based on SNP-set, gene and pathway analysis, using a case-control design based on a cross-sectional study. *Environ Int.* 2021 Oct;155:106681.
- [36] Zhao L, Yu C, Lv J, Cui Y, Wang Y, Hou C, Yu J, Guo B, Liu H, Li L. Fluoride exposure, dopamine relative gene polymorphism and intelligence: A cross-sectional study in China. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021 Feb;209:111826.
- [37] Till C, Green R, Flora D, Hornung R, Martinez-Mier EA, Blazer M, Farmus L, Ayotte P, Muckle G, Lanphear B. Fluoride exposure from infant formula and child IQ in a Canadian birth cohort. *Environ Int.* 2020 Jan;134:105315.
- [38] Wang M, Liu L, Li H, Li Y, Liu H, Hou C, Zeng Q, Li P, Zhao Q, Dong L, Zhou G, Yu X, Liu L, Guan Q, Zhang S, Wang A. Thyroid function, intelligence, and low-moderate fluoride exposure among Chinese school-age children. *Environ Int.* 2020 Jan;134:105229.
- [39] Green R, Lanphear B, Hornung R, Flora D, Martinez-Mier EA, Neufeld R, Ayotte P, Muckle G, Till C. Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. *JAMA Pediatr.* 2019 Oct 1;173(10):940-948.
- [40] Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T, O'Malley L, Clarkson JE, Macey R, Alam R, Tugwell P, Welch V, Glenny AM. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 18;2015(6):CD010856.
- [41] NHS - National Health System, 2021. Fluoride. <https://www.nhs.uk/conditions/fluoride/>. Accessed Feb 20, 2024.
- [42] NIH - National Institute of Health, 2021. Fluoride - Fact Sheet. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Fluoride-HealthProfessional/>. Accessed Feb 20, 2024.
- [43] U.S. Department of Health and Human Services Federal Panel on Community Water Fluoridation, 2015. U.S. Public health service recommendation for fluoride concentration in drinking water for the prevention of dental caries. *Publ. Health Rep.* 130, 318–331.
- [44] Bashash, M., Thomas, D., Hu, H., Martinez-Mier, E.A., Sanchez, B.N., Basu, N., Peterson, K.E., Ettinger, A.S., Wright, R., Zhang, Z., Liu, Y., Schnaas, L., Mercado- García, A., T´ ellez-Rojo, M.M., Hern´andez-Avila, M., 2017. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6-12 Years of age in Mexico. *Environ. Health Perspect.* 125, 097017.
- [45] Martins CC. O fluoreto tem efeito neurotóxico? A importância da análise crítica da informação. *RFO-POA* 2020 Jan/Jun;61(1):1-3.
- [46] Seddek AL, Ghallab A. Fluoride: no evidence of developmental neurotoxicity due to current exposure levels in Europe. *Arch Toxicol.* 2020 Jul;94(7):2543-2544.
- [47] Desrochers-Couture, M., Oulhote, Y., Arbuckle, T.E., Fraser, W.D., S´ eguin, J.R., Ouellet, E., Forget-Dubois, N., Ayotte, P., Boivin, M., Lanphear, B.P., Muckle, G., 2018. Prenatal, concurrent, and sex-specific associations between blood lead concentrations and IQ in preschool Canadian children. *Environ. Int.* 121, 1235–1242.
- [48] Young, S., Adamo, N., ´ Asgeirsd´ ottir, B.B., Branney, P., Beckett, M., Colley, W., Cubbin, S., Deeley, Q., Farrag, E., Gudjonsson, G., Hill, P., Hollingdale, J., Kilic, O., Lloyd, T., Mason, P., Paliokosta, E., Perecherla, S., Sedgwick, J., Skirrow, C., Tierney, K., van Rensburg, K., Woodhouse, E., 2020. Females with ADHD: an expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women. *BMC Psychiatr.* 20, 404.

5.2 Artigo 2

Artigo em processo de publicação na revista Environmental Monitoring and Assessment.

Mapping residual water fluoride levels and geological patterns in a municipality in the Sertão area of Paraíba

Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira¹

Ilan Hudson Gomes de Santana²

Alexandre Almeida Júnior²

Micael Batista Damasceno³

Raquel Franco de Souza³

Fábio Correia Sampaio⁴

Abstract

Introduction: Some regions of Brazil have natural sources of fluoride in its water supply. Identifying these areas is an important measure for guiding actions in oral health in the implementation of secure fluoride applications individually or collectively. Objective: This research aims to accomplish mapping of residual levels

¹Postgraduate Program in Dentistry, Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil.

²Biology Buccal Laboratory, Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil.

³Postgraduate Program in Development and Environment, Center for Biosciences, Federal University of Rio Grande do Norte

⁴Postgraduate Program in Dentistry, Biology Buccal Laboratory, Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil.

of fluoride naturally present in the water consumed in rural semiarid of Poço de José de Moura-PB. Method: Water samples were collected from 24 locations in rural semiarid of Poço de José de Moura -PB. The samples were analyzed in triplicate, using a specific electrode for fluoride and TISAB II as buffer. Result: All samples of the municipality showed residual levels of fluoride ranging from 0.04 ± 0.00 mgF/L at the São Geraldo to 6.56 ± 2.81 mgF/L at the Monteiro. Conclusion: Most locations had residual concentration of fluoride while some wells with high values.

Descriptors: Fluoride, Fluoridation, Water.

Introduction

Fluorine is a highly electronegative ion and is widely distributed in the environment, it can form bonds with positive elements fast. As a naturally occurring element, fluorine dissolves easily in water, soil, and air (Rodríguez et al., 2018).

Community drinking water fluoridation is considered to be one of the biggest achievements in public health of the 20th century, according the Centers for Disease Control and Prevention and responsible for reducing the incidence of tooth decay and significant contributor to better oral health (Bakhurji; Alqahtani, 2018). In the United States, it has been found that optimal water fluoridation lowers dental decay by about 20–40 percent. Water fluoridation has been shown in England to reduce dental caries in preschoolers by 44% when they are around five years old (Griffin; Jones; Tomar, 2001; Bakhurji; Alqahtani, 2018).

The main source of systemic fluoride intake is water and beverages made with water; fluoridated water accounts for about 75% of the population's dietary fluoride intake (Nowak et al., 2019). There are various fluoride intake methods discussed, including topical and systemic fluoride applications. Among all the available methods, fluoridating community drinking water is the least expensive and safest way to provide fluoride (Till et al., 2018).

Systematic reviews concluded that this collective intervention is effective in reducing incidence of caries in children, both in the primary dentition as in

permanent dentition and that its only effect collateral is the increased risk of dental fluorosis (McDonagh et al., 2000; Iheozor-Ejiofor et al., 2015).

However, in arid and semi-arid areas, due to the lack of surface water, rural and poor communities collect water via artesian wells or cisterns (Martins, 2020) and use it for agricultural and drinking purposes (Li; Quian, 2018). The high fluoride content in water is result to geological conditions in which fluoride-containing soil contaminates groundwater with high amounts of fluoride ions (Adimalla; Marsetty, et al., 2019; Kashyap et al., 2020) and consuming groundwater containing high levels of fluoride (1.5 mg/L) can lead to various health problems, including dental and skeletal fluorosis (Narsimha; Sudarshan, 2018).

Due to the risk to human health from fluoride exposure through groundwater in a semi-arid fluoride endemic area where groundwater is the main source of water to meet drinking and irrigation needs in the absence of an alternative water source. Given the lack of information on the risk to human health associated with groundwater intake. The present study on groundwater of rural areas in the semi-arid region of a northeast Brazilian city aimed to evaluate fluoride concentrations in groundwater and assess its suitability for drinking through comparison with the World Health Organization drinking water quality standards (WHO, 2017).

Methods

Study area

Poço de José de Moura is a fluoride endemic area with a territorial extent of 100,971 km² and an IDHM of 0.574, located about 540 km from João Pessoa, the capital of Paraíba, in northeastern Brazil (IBGE, 2022). The city lies on average around 280 meters above sea level. The predominant vegetation is caatinga, typical of the semi-arid northeast. The climate is classified as semi-arid (BSh) according to the Köppen climate classification. This climate is characterized by high temperatures all year round and a pronounced dry season. The amount of

precipitation is relatively low, which is typical for semi-arid regions. The average annual rainfall is about 700 mm and is mainly concentrated in the months of February to May. Little or no rainfall occurs during the dry season, which can last several months (INPC, 2024).

The rural zone of the municipality of Poço de José de Moura-PB was selected for study due to the historical presence of naturally occurring residual fluoride in the water. The sampling plan for this study was based on rural clusters, utilizing information provided by the Municipal Health Department of the municipality.

The same methodology adopted by the Ministry of Health for the national oral health survey was used (Brazil, 2020). Based on the primary community health report, rural villages were identified, selected based on the criteria of the existence of family health units, schools, churches or post offices. Consequently, the data collection team, consisting of two trained individuals, visited households within 500 meters of the family health unit or the most central point of the cluster (church or school).

The data collection was conducted uniformly, always by the same individual, from May 20th to May 24th, 2024.

Geological characteristics

-Alluvial Deposits

They are represented by alluvial deposits that outcrop along the main rivers and their major tributaries. The alluvial deposits consist of sandy, conglomeratic sediments, as well as clayey portions. Locally, they are granular aquifers capable of accumulating water during the dry season (CPRM, 2008).

Geochemically, these sediments do not contain significant amounts of fluoride, being characteristically siliceous.

- Sousa Formation

A unit predominantly composed of reddish-brown siltstones and shales, interbedded with fine to coarse sandstones (calciferous), as well as marls and

limestones. It comprises the Rio do Peixe Aquifer System, overlaying the Antenor Navarro Formation, and is a granular aquifer (CPRM, 2008).

Geochemically, the rocks present in this unit do not have very high concentrations of fluoride, with rocks such as shale reaching average values of 590 – 740 ppm (Hawkes; Webb, 1962).

-Antenor Navarro Formation

This unit consists predominantly of coarse to conglomerate sandstone, ranging in color from cream to reddish. In some sectors, proportions of medium to fine sandstone may occur. As an aquifer, it is an important rock with high storage potential. It includes the Rio do Peixe Aquifer System, which is a granular aquifer (CPRM, 2008).

Geochemically, the sandstones do not have elevated concentrations of fluoride because their typical composition does not contain minerals that typically carry this element. They can have average concentrations on the order of 290 ppm (Hawkes; Webb, 1962).

-Jaguaretama Complex

These are granitic to granodioritic orthogneisses that can be banded. In addition, it contains layers of marble, calc-silicate rocks, quartzites and amphibolites. These metamorphic rocks are considered components of the Paraíba crystalline aquifer system (CPRM, 2008).

Geochemically speaking, the rocks that make up this unit, such as: B. Granite rocks have significant fluoride concentrations in their composition, reaching values of 700 - 800 ppm (Hawkes; Webb, 1962).

Groundwater sampling

The city consists of 24 rural areas and in each one a sample of artesian well water was collected for consumption as shown in Table 1. After collection, each sample bottle was clearly labeled with permanent ink and details of each sample were recorded.

After collection, the samples were transported to the Oral Biology Laboratory of the Federal University of Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brazil at low temperatures and protected from sunlight. Google Maps GPS was used to determine the latitude and longitude of the sampling location.

Table 1. Sample location and geographic coordinates of rural areas of Poço de José de Moura.

	Rural áreas	Latitude and longitude
1	Torrões	6°35'49"S 38°28'42"W
2	Pau D'arco	6°35'42"S 38°30'35"W
3	Lagoa Vermelha	6°38'15"S 38°29'33"W
4	Nambi	6°34'49"S 38°30'13"W
5	Outro Lado	6°34'15"S 38°31'06"W
6	Silva	6°32'51"S 38°31'05"W
7	Pedro da Costa	6°34'23"S 38°30'49"W
8	Cambito	6°36'59"S 38°31'20"W
9	Jenipapeiro	6°35'58"S 38°33'56"W
10	São Geraldo	6°34'31"S 38°30'23"W
11	Carretão	6°36'39"S 38°30'09"W
12	Altamira	6°34'14"S 38°31'29"W
13	São Francisco - Neuter Dantas	6°33'25"S 38°30'01"W
14	Carnaubinha	6°34'35"S 38°30'42"W
15	Barreiros	6°33'57"S 38°31'51"W
16	Vaquejador	6°39'19"S 38°28'49"W
17	Monteiro	6°34'32"S 38°30'41"W
18	Alto dos Seixos	6°39'41"S 38°29'23"W
19	Cabaços	6°35'10"S 38°26'53"W
20	Bezerro Amarrado	6°38'18"S 38°29'41"W
21	Caiçara	6°34'28"S 38°30'40"W
22	Recanto de Caiçara	6°36'06"S 38°29'28"W
23	Casas Velhas	6°34'41"S 38°30'53"W
24	Alto dos Gomes	6°34'24"S 38°27'19"W

Data analysis

The water analyzes were performed using a fluoride-specific ion electrode (Orion Model 96-09, Orion Research, Cambridge, MA, USA) coupled to an ion analyzer (Orion EA-740, Thermo Scientific Inc., Waltham, USA).

Samples were buffered with an equal volume of Total Ionic Strength Adjusting Buffer II (TISAB II) (1:1) and calibration was performed with standard solutions at fluoride concentrations of 0.25 to 2.00 ppm F and TISAB II 50%. The millivoltage potentials (mV) were converted to mg/L by linear regression using a standard curve with a correlation coefficient $r^2 \geq 0.99$. The measured values in mV, in triplicate for each standard, were converted into the fluoride concentration (mg F/L) in the Windows Excel® program and thus recorded.

The data were tabulated and analyzed from the perspective of descriptive statistics, taking into account Brazilian Regulation 518 of 2004, using the calculated mean and standard deviation. The data were classified according to two criteria as described below:

Criterion I - In accordance with current legislation (Brasil, 1974; 1975), according to which the recommended limits for fluoride ion concentration are standardized based on the average of daily maximum temperatures. For locations with an average of daily maximum air temperatures ranging from 26.7°C to 32.5°C, the recommended minimum and maximum limits for fluoride ion concentration in ppm are, respectively, 0.60 and 0.80.

Criterion II CECOL - In accordance with the Technical Consensus Document on classification of public water supplies according to fluoride content, published by the Collaborating Center of the Ministry of Health in Oral Health Surveillance (CECOL, 2011). According to this criterion, samples are classified as suitable when fluoride concentrations are within the stipulated range of 0.55 ppmF to 0.84 ppmF, with maximum caries prevention benefit and low risk of dental fluorosis production.

Results

It was observed that all points showed residual fluoride levels, ranging from 0.04 ± 0.00 mgF/L at the São Geraldo to 6.56 ± 2.81 mgF/L at the Monteiro (Table 1).

Table 2. Distribution of collection points according to population estimate and residual fluoride concentration. Poço de José de Moura-PB, 2024.

	Rural área	Concentration of F (mg/L)	±dp
1	Torrões	0.83	0.02
2	Pau D'arco	0.29	0.01
3	Lagoa Vermelha	1.49	0.09
4	Nambi	0.15	0.00
5	Outro Lado	0.15	0.01
6	Silva	0.24	0.00
7	Pedro da Costa	3.92	0.90
8	Cambito	1.46	0.01
9	Jenipapeiro	0.25	0.00
10	São Geraldo	0.04	0.00
11	Carretão	0.80	0.04
12	Altamira	0.63	0.02
13	São Francisco	0.19	0.00
14	Carnaubinha	0.59	0.03
15	Barreiros	4.18	1.21
16	Vaquejador	0.80	0.02
17	Monteiro	6.56	2.81
18	Alto dos Seixos	0.46	0.03
19	Cabaços	1.14	0.03
20	Bezerro Amarrado	0.13	0.01
21	Caiçara	0.85	0.03
22	Recanto de Caiçara	1.49	0.16
23	Casas Velhas	0.22	0.01
24	Alto dos Gomes	0.21	0.01

It was found that 50.0% of samples were below the ideal Criterion I value for the community, while 37.5% were above and only 12.5% of samples were within the optimal concentration range in the community. According to the CECOL criterion, 25.0% of samples were found to have fluoride concentrations within the minimum and maximum limits (0.55–0.84 ppmF), while 33.3% were above this limit.

Figure 1 shows the locations of the water sampling points and the fluoride concentrations found.

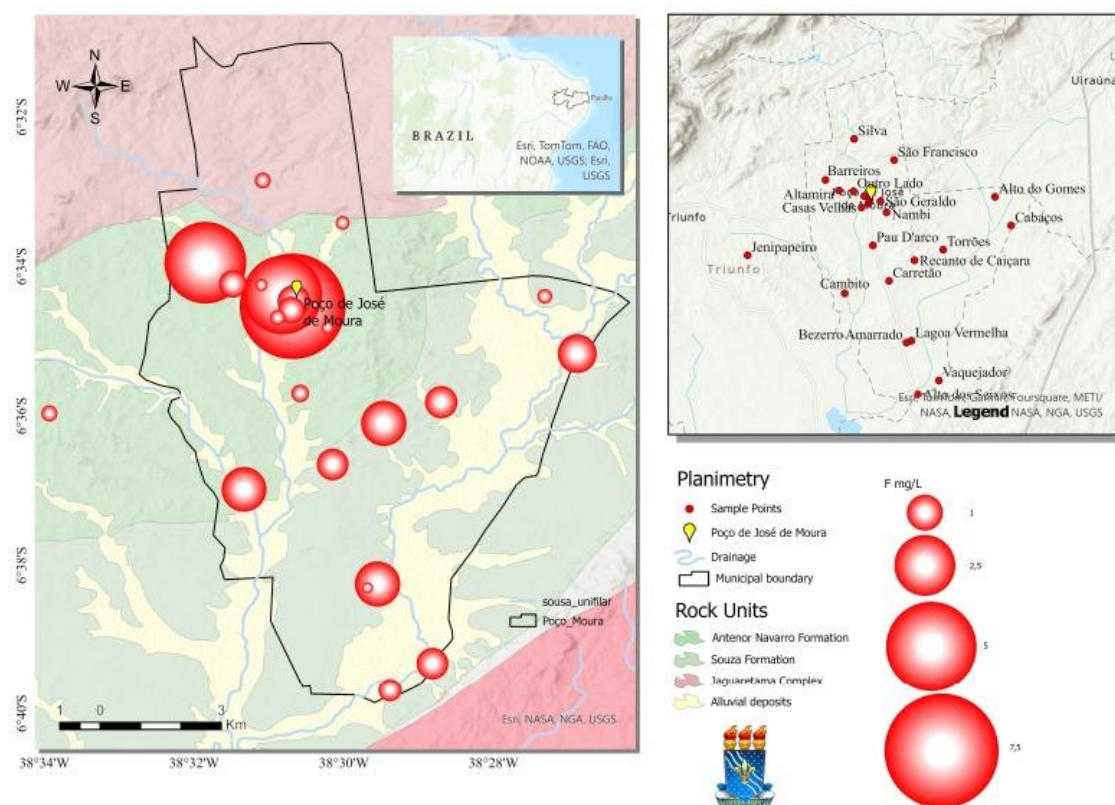


Figure 1. Locations of water sampling points and fluoride concentrations in Poço de José de Moura-PB.

Discussion

In the municipality of Poço de José de Moura, there are no previous studies on residual fluoride levels and their possible impact on rural communities that use water from artesian wells with high fluoride concentrations, as shown in Table 2.

In this study, longitudinal fluctuations of fluoride levels in the water were not measured. The fluoride level supplied in water can vary from 0.7 to 1.0 ppm, depending on the seasons of the year (Richards et al., 1967). Thus, as the ambient temperature gets warmer, the water intake increases, requiring lower levels of fluoride in drinking water. However, variations in fluoride levels over the months were not significant in studies conducted in the Sertão areas of Paraíba, Brazil (Sampaio et al., 1999; Sampaio et al., 2010).

Studies conducted in other cities in the Sertão area of Paraíba, Brazil, have also found high levels of fluoride in drinking water. Martins; Forte; Sampaio (2013) found concentrations ranging from 0.15 to 3.78 ppmF in the town of Catolé do Rocha. De Souza et al. (2012) identified concentrations of <0.7 to >0.51 ppmF in São João do Rio do Peixe.

Due to the high fluoride content found in the samples from Pedro da Costa, Barreiros, and Monteiro, these regions can be considered at risk for fluorosis (Martins; Forte; Sampaio, 2013). Rodrigues et al. (2009) identified in Brejo dos Santos-Paraíba, Brazil, that water contributed the most (62.2%) to fluoride exposure in children.

Therefore, monitoring drinking water is important to minimize the risk of fluorosis in children who are overexposed to fluoride between 20 and 30 months of age. It is also important to remember that the critical period for overexposure to fluoride is between 1 and 4 years and the child would not be at risk around 8 years of age Rodrigues; Ramires-Romito; Zardetto, 2002).

It is worth highlighting the important role of fluoride in the prevention of dental caries, which is obvious and makes water fluoridation a public health measure (Abanto Alvarez, 2009). Water plays a crucial role as a social determinant of health, significantly impacting health outcomes and inequalities. Having access to safe and sufficient water is essential for safeguarding public health, preventing diseases, and improving overall well-being (Sheel et al., 2024).

Therefore, municipal monitoring should carefully consider the issue of the availability of drinking water to the population and oral health professionals should be aware of this reality (Martins; Forte; Sampaio, 2013). In addition, it is recommended to carry out epidemiological studies to determine the status of dental caries and dental fluorosis in the population using these waters, as well as the dose of fluoride from the different sources to which children are exposed.

Conclusion

Residual amounts of fluoride were found in all water samples analyzed, some at very high concentrations, which may lead to dental fluorosis in children consuming this water.

References

1. Abanto Alvarez J, Rezende KM, Marocho SM, Alves FB, Celiberti P, Ciamponi AL. Dental fluorosis: exposure, prevention and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Feb 1;14(2):E103-7.
2. Adimalla, N., Marsetty, S. K., & Xu, P. (2019). Assessing ground water quality and health risks of fluoride pollution in the Shasler Vagu (SV) watershed of Nalgonda, India. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. <https://doi.org/10.1080/10807039.2019.1594154>
3. Bakhurji EA, Alqahtani YS. Fluoride concentration of water supply in eastern Saudi Arabia: a preliminary study. *Saudi J Med Med Sci*. 2018, 6, 77–81.
4. Brasil. Decreto n. 76.872, de 22 de dezembro de 1975. Regulamenta a Lei n. 6.050, de 24 de maio de 1974. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, seção 1, p. 16997, 1975.
5. Brasil. Lei Federal n. 6.050, de 24 de maio de 1974. Dispõe sobre a obrigatoriedade da fluoretação das águas em sistemas de abastecimento. *Diário Oficial da União, Poder Executivo*, Brasília, DF, 27 jul. 1974.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2020: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
7. CECOL. Centro Colaborador do Ministério da Saúde em Vigilância da Saúde Bucal. Consenso técnico sobre classificação de águas de abastecimento público segundo o teor de flúor. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2011.

8. CPRM – Serviço Geológico do Brasil, 2008. Geologia e Recursos Minerais da Folha Sousa SB.24-X-A. Escala 1:250.000. Estados da Paraíba, Rio Grande do Norte e Ceará. / Vladimir Cruz de Medeiros... [et al.]. - Recife: 312p il.
9. de Souza CF, Lima JF Jr, Adriano MS, de Carvalho FG, Forte FD, de Farias Oliveira R, Silva AP, Sampaio FC. Assessment of groundwater quality in a region of endemic fluorosis in the northeast of Brazil. *Environ Monit Assess.* 2013 Jun;185(6):4735-43. doi: 10.1007/s10661-012-2900-x.
10. Griffin SO, Jones K, Tomar SL. An economic evaluation of community water fluoridation. *J Public Health Dent.* 2001, 61, 78–86.
11. Hawkes HE; Webb JS. Geochemistry in mineral exploration. New York Evanston: Harper & Row, c1962. 415 p.
12. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2022. Available in: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pb/poco-de-jose-de-moura.html>. Accessed in: May 26, 2024.
13. Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T, O'Malley L, Clarkson JE, Macey R, et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD010856. doi: 10.1002/14651858.CD010856.pub2.
14. INPE. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. 2024. Available in: <https://clima.cptec.inpe.br/> Accessed in: May 26, 2024.
15. Kashyap CA, Ghosh A, Singh S, Ali S, Singh HK, Chandrasekhar T, Chandrasekharam D. Distribution, genesis and geochemical modeling of fluoride in the water of tribal area of Bijapur district, Chhattisgarh, central India. *Groundw Sustain Dev.* 2020, 11, 100403.
16. Li P, Qian H. Water resources research to support a sustainable China. *Int J Water Resour Dev.* 2018, 34(3), 327–336. doi: 10.1080/07900627.2018.1452723
17. Martins CC. O fluoreto tem efeito neurotóxico? A importância da análise crítica da informação. *RFO-POA* 2020 Jan/Jun;61(1):1-3.

18. Martins ETL, Forte FDS, Sampaio FC. Mapeamento dos teores residuais de flúor de águas da zona rural do sertão nordestino do Brasil. *Rev Odontol UNESP*. 2012 May-June; 41(3): 147-153.
19. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. *BMJ*. 2000;321(7265):855-9. doi: 10.1136/bmj.321.7265.855.
20. Narsimha A, Rajitha S. Spatial distribution and seasonal variation in fluoride enrichment in groundwater and its associated human health risk assessment in Telangana State, South India. *HERA*. 2018, 24, 2119–2132. <https://doi.org/10.1080/10807039.2018.1438176>.
21. Nowak B, Sicilio L, Kizior C, Tedder G, Zimmerman N, Bobo N. Advocating for Oral Health Through Fluoridation. *NASN Sch. Nurse* 2019, 34, 288–294.
22. Richards LF, Westmoreland WW, Tashiro M, McKay CH, Morrison JT. Determining optimum fluoride levels for community water supplies in relation to temperature. *J Am Dent Assoc*. 1967;74:389-97.
23. Rodrigues CRMD, Ramires-Romito ACD, Zardetto CGDC. Abordagem educativo-preventiva em odontopediatria. In: Cardoso RJA, Gonçalves EAN. *Odontopediatria*. São Paulo: Arte Ciência; 2002. p. 113-36.
24. Rodrigues MHC, Leite AL, Arana A, Villena RS, Forte FDS, Sampaio FC, et al. Dietary fluoride intake by children receiving different sources of systemic fluoride. *J Dent Res*. 2009; 88:142-5. PMID:19278985. doi: 10.1177/0022034508328426.
25. Rodríguez I, Jaudenes JR, Hardisson A, Paz S, Rubio C, Gutiérrez AJ, Burgos A, Revert C. Potentiometric determination of fluoride concentration in beers. *Biol. Trace Elem Res*. 2018, 181, 178–183.
26. Sampaio FC, Ramm von der Fehr F, Arneberg P, Petrucci Gigante D, Hatløy A. Dental fluorosis and nutritional status of 6- to 11-year-old children living in rural areas of Paraíba, Brazil. *Caries Res*. 1999; 33:66-73. PMID:9831782.

27. Sampaio FC, Silva FD, Silva AC, Machado AT, de Araújo DA, de Sousa EM. Natural fluoride levels in the drinking water, water fluoridation and estimated risk of dental fluorosis in a tropical region of Brazil. *Oral Health Prev Dent*. 2010; 8(1): 71-5. PMID:20480057.
28. Sheel V, Kotwal A, Dumka N, Sharma V, Kumar R, Tyagi V. Water as a social determinant of health: bringing policies into action. *Journal of Global Health Reports*. 2024;8:e2024003. doi:10.29392/001c.92160.
29. Till C, Green R, Grundy JG, Hornung R, Neufeld R, Martinez-Mier EA, Ayotte P, Muckle G, Lanphear B. Community water fluoridation and urinary fluoride concentrations in a national sample of pregnant women in Canada. *Environ. Health Perspect*. 2018, 126, 107001.

5.3 Artigo 3

Artigo em processo de publicação na revista Caries Research.

Intelligence quotient in children with dental fluorosis in rural areas of Paraíba

Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira^a, Clarissa Lopes Drumond^b, Alexandre Almeida Júnior^c, Fábio Correia Sampaio^d

^a Postgraduate Program in Dentistry, Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil.

^b Santa Maria University Center, Cajazeiras-PB, Brazil

^c Biology Buccal Laboratory, Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil.

^d Federal University of Paraíba, João Pessoa-PB, Brazil.

Short Title: Intelligence quotient in children with dental fluorosis.

Corresponding Author:

Marcos Oliveira

E-mail address: marcosalexandrec@gmail.com

Keywords: Epidemiology; Fluorides; Fluorosis, Dental; Intelligence; Intelligence Tests.

Abstract

Introduction: Mental impairment from fluoride ingestion has been reported in the literature, which has led to controversy regarding the safety of water fluoridation. However, the potential

neurotoxicity associated with fluoride ingestion remains uncertain. The aim of this study was to evaluate intelligence quotient (IQ) in children with fluorosis in rural areas of Paraíba. Methods: A nested case-control study was conducted as a cross-sectional study with a representative sample of 176 school children of both sexes, aged 6 to 11 years, with permanent residence in rural areas of Paraíba, Brazil. The case group (children with higher IQ) and the control group (children with lower IQ) were randomly selected in a 1:1 ratio according to age and gender (88 cases to 88 controls). Intelligence quotient (IQ) was estimated using the CPM-Raven test. Fluorosis and dental caries were clinically observed after tooth brushing and drying using CPO-D/ceo-d and TF indices, respectively. Data analysis included descriptive analysis, Pearson chi-square test, and unadjusted and adjusted conditional logistic regression analyzes [$p \leq 0.05$; 95% confidence interval]. Results: Of the total children with lower IQ examined, 56.3% ($n=76$, $p=0.003$) had a monthly family income of up to 1 minimum wage. There was no significant association between the independent variables dental caries, fluorosis and water fluoride content with IQ ($p>0.05$). An adjusted conditional logistic regression analysis showed that children with a family monthly income of up to 1 minimum wage ($OR=3.60$, 95% CI: 1.58-8.19; $p=0.002$) were more likely to have lower IQ. Conclusion: Therefore, at low intelligence coefficients, there was no association between fluorosis, dental caries and fluoride levels in drinking water. Monthly family income was associated with lower intelligence levels, suggesting that low intelligence coefficients are related to social factors and the environment in which individuals are embedded rather than to fluoride exposure.

Introduction

Fluoride is effective in controlling dental caries when present in biofilm and saliva because it delays demineralization and promotes remineralization of initial enamel lesions. Additionally, fluoride disrupts glycolysis, the process by which cariogenic bacteria metabolize sugar to produce acid. In higher concentrations, fluoride exhibits a bactericidal effect against cariogenic and other bacteria (Fejerskov; Nyvad; Kidd, 2017; O'Mullane et al., 2016).

However, fluorides have always been a topic of great interest and controversy in dentistry. Despite their widespread use in caries control, excessive and prolonged consumption of high doses can lead to the risk of cumulative poisoning leading to skeletal fluorosis (Shivaprakash; Ohri; Noorani, 2011).

Epidemiological surveys and analyzes of fluoride concentrations in water have shown that the intake of fluoride through drinking water in appropriate concentrations (0.7 to 1.2 mgF/L) provides protection against the development of caries without causing dental changes (Dean et al., 1950; Arnold Junior et al., 1956). However, higher exposure to fluoride in drinking water has been associated with lower intelligence quotient in children (Choi et al., 2012; Das; Mondal, 2016; Valdez Jiménez et al., 2017; Kaur et al., 2022; Xia et al., 2023).

Discrepancies in these results may be due to differences in fluoride exposure levels between study participants, assessment of potential confounding factors, or consideration of other sources of fluoride exposure. In addition, most of these studies were conducted on children living in areas with naturally higher levels of fluoride in water and/or in fluorosis-endemic areas in China, India, Iran, Indonesia, Mexico, and Pakistan. The association between urinary fluoride and dental fluorosis with IQ in children living in other areas, particularly in regions with non-fluoridated drinking water, is not well understood and requires clarification (Martins, 2020; Lin et al., 2023).

The potential deleterious effects of fluoride exposure on children's cognitive neurodevelopment remain uncertain (Veneri et al., 2023). Current evidence does not allow a definitive conclusion that fluoride ions are associated with neurological damage, highlighting the need for further epidemiological studies to provide more evidence for this possible link (Miranda et al., 2021).

In the state of Paraíba, there are at least three areas of endemic fluorosis, with a population of children living in rural areas who may be frequently exposed to fluoride levels in water (Sampaio et al., 1999; de Souza et al., 2013). Therefore, the aim of this study was to evaluate whether there is an association between children's intelligence quotient and dental fluorosis in rural areas of Paraíba.

Methods

The study was characterized by a descriptive quantitative approach, carried out through an epidemiological case-control survey embedded in a cross-sectional study (Gil, 2017; Marconi; Lakatos, 2017). The aim of this research was to follow the recommendations of

the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) for its design and development (Vandenbroucke et al., 2007).

The study was conducted in rural areas of three municipalities in the Cajazeiras-PB microregion with different concentrations of fluoride in drinking water. São João do Rio do Peixe, a fluorosis endemic area, has a territorial extent of 476.238 km², a municipal Human Development Index (HDI) of 0.608, Poço Dantas with a territorial extent of 97.758 km², an HDI of 0.517 and Poço de José de Moura, with a territorial area of 100.971 km², HDI of 0.574, is located 466 km, 486 km and 540 km from João Pessoa, the capital of Paraíba, in northeastern Brazil (IBGE, 2022).

Ethical aspects

The research was approved by the Human Research Ethics Committee of the Faculdade Santa Maria/FSM/PB, approval number 5.833.053. Only children whose parents had signed the free and informed consent form and the children who had signed the informed consent form took part in the study. The study followed National Health Council Resolution 466/2012 and the Declaration of Helsinki.

Sample size

Three communities covering a large rural area were selected. For the analysis of water, dental fluorosis, caries and intelligence quotients (IQ), the research universe consisted of school children aged 6 to 11 years residing in Roça Grande, Gravatá, Brejo das Freiras (São João do Rio do Peixe), Recanto and Tanques (Poço Dantas), Lagoa Vermelha and Nambi (Poço de José de Moura). The inclusion criteria were subjects aged 6 to 11 years who were regularly enrolled in the public school system of both genders. Exclusion criteria were people who used orthodontic appliances, people who left the Raven Test answer sheet incomplete, school children with Down syndrome and dental malformation syndromes: amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia. For this case-control study, the groups from the cross-sectional study were assigned in a ratio of 1:1 according to gender and age to the case group (higher IQ) and the control group (lower IQ) by drawing lots.

Sample size estimation for matched case-control studies was used to calculate the sample size. An odds ratio of 2.0 and a proportion of those exposed among the controls of 50% and a prevalence of fluorosis of 24% determined in the cross-sectional study were assumed. The test, conducted at a significance level of 95% and a power of 80%, resulted in a sample of

88 cases and 88 controls (ratio 1:1). In addition, using G*Power software, the sample of 176 children was observed to have a true power of 0.95 to produce an effect of 2.0 (effect in odds ratio) with an error of 0.05 (α). to recognize. The Figure 1 shows the sample selection related to the design of the present study.

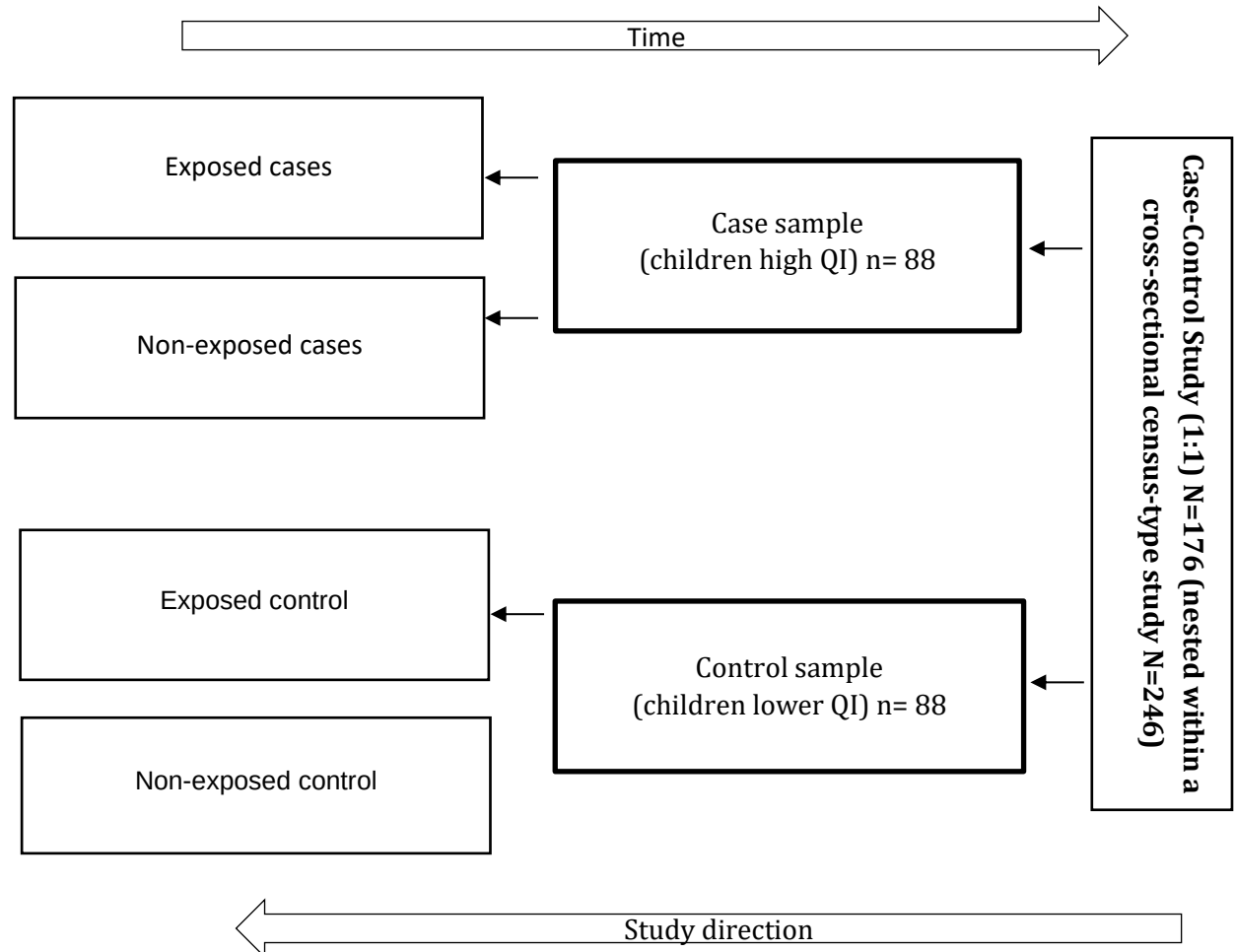


Figure 1. Flowchart describing the sample selection in relation to the design of the case-control study nested within the cross-sectional study.

Examiner Calibration

The calibration process was divided into two phases. In the first phase, readings and theoretical discussions of cases on concepts, etiology and differential diagnosis of enamel development defects (with emphasis on dental fluorosis) and dental caries were carried out. In the second phase, the practical training was carried out through calibration in Lux with the

Calibra System – Caries Scores Assessment and Calibration System in Lux (Calibra Software, Patent: INPI n. BR 512018000925-5) (Silva, 2018). This is a freely accessible, free, online software designed for the virtual calibration of dentists for dental caries (intra-examiner kappa = 0.95 and inter-examiner kappa = 0.82) and calibration in lux for fluorosis was developed using 40 photographs from image database of the cariology discipline at the UFPB, with intra-examiner kappa = 0.77 and inter-examiner kappa = 0.72.

Data collection

Originally, the form was distributed to parents for free and informed consent. Children whose parents approved their participation received the consent form and a socio-educational questionnaire, which they had to answer together with their parents/guardians. The questionnaire addressed questions related to parents/guardians' occupation and monthly family income (based on the Brazilian minimum wage of R\$1,412.00) as well as the source of drinking water supply at the place of residence. Child-related variables were also taken into account: gender (female/male); Age in years (6 to 11).

Clinical examinations were performed under natural light with each child seated in a chair facing the examiner. Gloves, caps, masks, flat mouth mirrors, and WHO standard ball-tipped millimeter probes (Golgran Dental Instruments, São Caetano do Sul-SP), all properly sterilized, were used. Excess moisture during the clinical examination was treated by drying for 30 seconds with an Inalar Compact NS® nebulizer (Omron Brazil, São Paulo-SP). The dental caries indices recommended by the World Health Organization (WHO) were used: DMFT (decayed, missing and filled permanent teeth) and dmft (decayed, missing and filled primary teeth) (WHO, 2013; Brazil, 2020). The TF index criteria (Thylstrup; Fejerskov, 1978) were then used to examine whether dental fluorosis was present or not and which teeth were affected.

Intelligence Quotient (IQ) Assessment Test

Children's IQ was measured using the Raven's Colored Progressive Matrices™ (CPM-Raven) intelligence test, a psychometric test consisting of a series of multiple-choice questions. Developed by John C. Raven, the goal is to measure the level of intelligence, also known as the g-factor. The test represents a number matrix with a logical pattern. One cell of the matrix is

left blank and the examinee is asked to fill in the cell with the correct number according to his reasoning (Raven; Raven; Court, 2018).

Laboratory analysis of fluoride concentration

Analyzes were performed using a fluoride ion-specific electrode (Orion Model 96-09, Orion Research, Cambridge, MA, USA) coupled to an ion analyzer (Orion EA-740, Thermo Scientific) Inc., Waltham, USA). Samples were buffered with an equal volume of Total Ionic Strength Adjusting Buffer II (TISAB II) (1:1) and calibration was performed with standard fluoride solutions containing 0.25 to 2.00 ppm F and 50% TISAB II. Millivoltage potentials (mV) were converted to mg/L by linear regression using a standard curve with a correlation coefficient $r^2 \geq 0.99$. The mV readings collected in triplicate for each standard were converted to fluoride concentration (mg F/L) in Windows Excel® and recorded.

Pilot Study

For the pilot study, 33 school children aged 10 to 11 years residing in Cajazeiras-PB were selected, which revealed that there was no need to change the previously proposed methods.

Data analysis

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp). A conceptual framework was structured to explain possible relationships between the study's explanatory variables and intelligence quotient (IQ).

Descriptive analysis and chi-square test were performed to determine differences between case-control groups on the independent variables (monthly family income, presence of dental caries, fluorosis, and water fluoride levels). To assess the intensity of the association, odds ratios (OR) were calculated along with their 95% confidence intervals (95% CI). Families' monthly income data were dichotomized into: Up to a minimum wage and above a minimum wage, and water fluoride levels were dichotomized based on the mean into: 0.05 to 0.38 mg F/L and 0.39 to 1.94 mg F/L. IQ scores were dichotomized into: Higher IQ (Levels I, II, and III of the Raven test) and Lower IQ (Levels IV and V). Unadjusted and adjusted conditional logistic regression analyzes were performed to examine the strength of the association between the

independent variables and higher and lower IQ. Explanatory variables with a p value <0.20 were included in the adjusted conditional logistic regression model. Variables with a p value < 0.05 in the final model were considered to be associated with IQ.

Results

The distribution of categorical data for case and control groups is shown in Table 1. A balanced distribution was observed between both groups, with the majority in each group being female (51.14%).

Table 1. Pairing of case (n=88) and control (n=88) by gender and age.

Variable	Case n (%)	Control n (%)	p-value*
Sex			
Male	43 (50.0)	43 (50.0)	1.000
Female	45 (50.0)	45 (50.0)	
Age			
6 years	20 (50.0)	20 (50.0)	1.000
7 years	20 (50.0)	20 (50.0)	
8 years	18 (50.0)	18 (50.0)	
9 years	19 (50.0)	19 (50.0)	
10 years	4 (50.0)	4 (50.0)	
11 years	7 (50.0)	7 (50.0)	

*Pearson chi-square test

Regarding income, the majority of participants in both groups reported an income of up to minimum wage (case=43.7%; control=56.3%). Most participants in both groups did not have dental caries (case = 52.1%; control = 47.9%), and they also predominantly had no fluorosis (case = 52.6%; control = 47.4%) and low fluoride levels while drinking water (case = 36.7%; control = 63.3%) (Table 2).

Table 2. Distribution of independent variables in the study groups (case and control) from rural areas of the Cajazeiras-PB microregion, Brazil.

Variable	Case n (%)	Control n (%)	p-value*
Family monthly income			
Up to one minimum wage	59 (43.7)	76 (56.3)	0.002

Above one minimum wage	29 (70.7)	12 (29.3)	
Dental caries			
Absence	62 (52.1)	57 (47.9)	0.421
Presence	26 (45.6)	31 (54.4)	
Dental fluorosis			
Absence	70 (52.6)	63 (47.4)	0.219
Presence	18 (41.9)	25 (58.9)	
Fluoride in water			
0.05-0.38 mgF/L	11 (36.7)	19 (63.3)	0.854
0.39-1.94 mgF/L	9 (39.1)	14 (60.9)	

*Pearson chi-square test.

A significant proportion in both groups reported currently consuming cistern water as their main source of drinking water (case=18.2%, n=32; control=23.9%, n=42), followed by consumption of filtered water (case=16, 5%, n=29; control=13.1%, n=23). With regard to the parents' occupation, farmers predominated in both groups (case = 48.8%, n = 63; control = 51.2%, n = 66), and the mothers' occupation was also predominantly farmers (case = 47.7%, n = 62). ; Control=52.3%, n=68). Regarding dental fluorosis, Table 3 shows the distribution of severity according to the TF index, highlighting index 5 in only one control group participant.

Table 3. Distribution of the TF index in the study groups (case and control) from rural areas of the Cajazeiras-PB microregion, Brazil.

Variable	Case n (%)	Control n (%)
TF index		
0	70 (51.5)	66 (48.5)
1	13 (50.0)	13 (50.0)
2	2 (28.6)	5 (71.4)
3	3 (60.0)	2 (40.0)
4	-	1 (100.0)
5	-	1 (100.0)

Table 4 presents the results of the conditional logistic regression and allows estimating the probability of the “higher” or “lower” IQ outcome in conjunction with possible related

factors. It can be observed that only the variable “Income” was associated with the result with $p < 0.01$.

Table 4: Conditional logistic regression analysis of independent variables in the study groups from rural areas of the Cajazeiras-PB microregion, Brazil.

Independent variables	OR non-adjusted (95% CI)	p value*	OR adjusted (95% CI)	p value**
Family monthly income				
Up to one minimum wage	3.11 (1.46-6.61)	0.003	3.60 (1.58-8.19)	0.002
Above one minimum wage	1			
Dental caries	0.77 (0.41-1.45)	0.421	0.77 (0.39-1.51)	0.448
Absence	1			
Presence				
Dental fluorosis	0.65 (0.32-1.30)	0.221	0.75 (0.36-1.54)	0.433
Absence	1			
Presence				
Fluoride in water	0.60 (0.25-1.47)	0.267	0.37 (0.13-1.02)	0.055
0,05-0,38 mgF/L	1			
0,39-1,94 mgF/L				

* Unadjusted conditional logistic regression

** Final adjusted conditional logistic regression by monthly family income.

The independent variables were previously tested for multicollinearity (tolerance < 0.1 and VIF > 10.0). It can be observed that only the variable “Income” was associated with the result with $p < 0.01$. The presence of dental fluorosis or consumption of water with residual fluoride was not found to be a potential contributing factor to IQ. Regarding the probability of the outcome “Fluorosis” (having dental fluorosis or not having dental fluorosis) and possible associated factors, interpreted by the results of binary logistic regression. The independent variables were previously tested for multicollinearity (tolerance < 0.1 and VIF > 10.0). It was observed that only the variables “income” and “fluorides in water” showed a tendency to be associated with dental fluorosis outcome.

Overall, the data suggest that variable income impacts individuals exposed to consumption of water with residual amounts of fluoride, suggesting that underground sources of fluoride are associated with populations with lower income, lower intelligence scores, and

concurrently higher likelihood of dental fluorosis are. In practice, the data from this study suggest that the participants' dental fluorosis is related to difficulties in accessing drinking water (with levels below 1.5 ppmF) in this semi-arid region. In addition, low intelligence coefficients may be due to unfavorable social factors, such as income below that necessary for survival in the risky social environment in which they live.

Discussion

This is the first case-control study in fluorosis-endemic areas of Paraíba to examine the hypothesis of a possible association between cognitive impairments in children from fluorosis-endemic areas. A strength of this study is that it is embedded in a cross-sectional census-type study, which helps minimize selection bias in matching (Table 1) (Marconi; Lakatos, 2017).

The lack of data on fluoride intake of the mothers and the participating children is undoubtedly a limitation. However, data on fluoride concentrations in drinking water confirm the current and previous consumption of the person with fluorosis and the mother, as both are permanent residents of these locations. In addition, a permanent resident with dental fluorosis confirms that he was exposed to fluoride concentrations above 0.07 mg/kg/day for a prolonged period during the amelogenesis period (Burt et al., 2000).

The odds ratio (OR) is often used in case-control studies to estimate the strength of the association between exposure and outcome. Taking into account the finding that low IQ may be associated with prolonged fluoride exposure, it was observed that fluorosis and exposure to water with fluoride levels above the recommended level (>1.5 ppm) did not increase the likelihood of low IQ (Table 2).

Many cross-sectional studies have found an association between low IQ and previous exposure to high fluoride concentrations, with sample sizes larger than in our study (Wang et al., 2021; Yu et al., 2021; Feng et al., 2022; Xia et al., 2023). However, most studies only assessed the concentration of fluoride in water and used the Dean index to assess fluorosis, which does not require prior prophylaxis or drying and may also include other types of lesions in the classification in question. Another point to consider is evaluating fluoride exposure at concentrations well above the acceptable range. Our study has the limitation that it cannot assess the association between IQ scores and severe fluorosis situations (TF above 5) (Table 3).

On the other hand, by assessing fluorosis with the TF index, which is associated with histological changes and sensitive in milder cases, we can better study the fluoride-IQ association in a context closer to the water fluoridation model with values between 0.7 and 1.2 ppm is F. This study found that social determinants (such as family socioeconomic status) may play an important role in determining IQ. Low family income was directly related to below average IQ test scores (Table 4). This outcome may impact academic performance (de Paula; Mialhe, 2015; Dick; Riddell, 2010; Ready, 2010;).

It is worth noting that these results are questionable despite evidence in the literature of a negative association between fluoride consumption and low IQ. In vitro studies (Shinde et al., 2016; Sisnaiske et al., 2014; Trivedi et al., 2007a) have limited potential to translate data to clinical practice (Albrecht et al., 2019). The conversion of laboratory data to in vivo concentrations is subject to possible errors (Sachinidis et al., 2019).

Most epidemiological data did not adequately account for potential confounders such as socioeconomic status, maternal intelligence, place of residence, or exposure to other neurotoxic chemicals (Seddek; Ahmed, 2020) and limited analyzes to individuals living in rural communities with high levels of fluoride in the water (Martins, 2020).

These factors make these conclusions inaccurate due to the high risk of methodological bias. There is still a lack of longitudinal studies in the literature aimed at determining associations between fluoride exposure and IQ. The study by Green et al. (2019) measured fluoride exposure using individual urine samples, which are not representative of continuous fluoride exposure.

Therefore, claims that fluoride exposure is associated with a reduction in IQ are not supported by robust evidence (Guichon et al., 2024). Furthermore, water is recognized as one of the social determinants of health and a key factor in improving health outcomes and reducing inequalities. Access to safe and sufficient water has been identified as an essential component to protect, maintain and promote public health and reduce the overall burden of disease (Sheel et al., 2024).

Because this study is a case-control design embedded in a cross-sectional study conducted in rural areas in the hinterland of Paraíba, the associations between exposure and outcome may be limited, including difficulties in temporality and limitations in generalization

and causal inference. Therefore, it is still not possible to establish a consistent link between fluoride exposure and children's intelligence.

It is important to move beyond this isolated assessment or to examine associations between prenatal fluoride exposure and other important areas of neurocognitive function. To address this important gap in the literature, it is necessary to understand the social context in which individuals are embedded and to conduct longitudinal studies that incorporate socioeconomic and environmental variables.

Statement of Ethics

Study approval statement: Provide name and affiliation of the committee who approved the study and the decision reference number. An example statement can be found here: This study protocol was reviewed and approved by the Human Research Ethics Committee of the Faculdade Santa Maria/FSM/PB, approval number 5.833.053.

Consent to participate statement: Only children whose parents had signed the free and informed consent form and the children who had signed the informed consent form took part in the study. The study followed National Health Council Resolution 466/2012 and the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

This study was not supported by any sponsor or funder.

Author Contributions

MA conducted the study, CD performed the statistical analysis, AAJ carried out the laboratory analysis of the water samples, and FS assisted in developing the methodology and interpreting the results.

Data Availability Statement

All data generated or analyzed during this study are included in this article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

References

- [1] Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. Cárie dentária: fisiopatologia e tratamento. 2017. 3. ed. Santos: São Paulo, 450p.
- [2] O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, Lennon MA, Petersen PE, Rugg-Gunn AJ, Whelton H, Whitford GM. Fluoride and Oral Health. *Community Dent Health*. 2016 Jun;33(2):69-99.
- [3] Shivaprakash PK, Ohri K, Noorani H. Relation between dental fluorosis and intelligence quotient in school children of Bagalkot district. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011;29:117-20.
- [4] Dean HT, Arnold FA Jr, Jay P, Knutson JW. Studies on mass control of dental caries through fluoridation of the public water supply. *Public Health Rep (1896)*. 1950 Oct 27;65(43):1403-8.
- [5] Arnold Jr FA, Dean HT, Jay P, Knutson JW. Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence. *Public Health Rep (1896)*. 1956 Jul;71(7):652-8.
- [6] Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1362-1368.
doi:10.1289/ehp.1104912
- [7] Das K, Mondal NK. Dental fluorosis and urinary fluoride concentration as a reflection of fluoride exposure and its impact on IQ level and BMI of children of Laxmisagar, Simlapal Block of Bankura District, W.B., India. *Environ Monit Assess*. 2016;188 (4):218.
doi:10.1007/s10661-016-5219-1.
- [8] Valdez Jiménez L, López Guzmán OD, Cervantes Flores M, et al. In utero exposure to fluoride and cognitive development delay in infants. *Neurotoxicology*. 2017;59:65-70.
- [9] Kaur D, Kaur K, Sharma A, Goyal H, Pahuja A, Solanki D. Assessment of Fluoride Content in Water and Its Impact on the Intelligence Quotient of School Children Aged 12-13 Years. *Cureus*. 2022 Oct 10;14(10):e30157.

- [10] Xia Y, Xu Y, Shi M et al. Effects of high-water fluoride exposure on IQ levels in school-age children: a cross-sectional study in Jiangsu, China. *Explore and Health* 2023 Sep 23. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12403-023-00597-2>.
- [11] Martins CC. O fluoreto tem efeito neurotóxico? A importância da análise crítica da informação. *RFO-POA* 2020 Jan/Jun;61(1):1-3.
- [12] Lin YY, Hsu WY, Yen CE, Hu SW. Association of Dental Fluorosis and Urinary Fluoride with Intelligence among Schoolchildren. *Children (Basel)*. 2023 May 31;10(6):987. doi: 10.3390/children10060987.
- [13] Veneri F, Vinceti M, Generali L, Giannone ME, Mazzoleni E, Birnbaum LS, Consolo U, Filippini T. Fluoride exposure and cognitive neurodevelopment: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Res*. 2023 Mar 15;221:115239.
- [14] Miranda GHN, Alvarenga MOP, Ferreira MKM, Puty B, Bittencourt LO, Fagundes NCF, Pessan JP, Buzalaf MAR, Lima RR. A systematic review and meta-analysis of the association between fluoride exposure and neurological disorders. *Sci Rep*. 2021 Nov 22;11(1):22659.
- [15] Sampaio FC, Ramm von der Fehr F, Arneberg P, Petrucci Gigante D, Hatløy A. Dental fluorosis and nutritional status of 6- to 11-year-old children living in rural areas of Paraíba, Brazil. *Caries Res*. 1999; 33:66-73. PMID:9831782.
- [16] de Souza CF, Lima JF Jr, Adriano MS, de Carvalho FG, Forte FD, de Farias Oliveira R, Silva AP, Sampaio FC. Assessment of groundwater quality in a region of endemic fluorosis in the northeast of Brazil. *Environ Monit Assess*. 2013 Jun;185(6):4735-43. doi: 10.1007/s10661-012-2900-x.
- [17] Gil A. Como elaborar projetos de pesquisa. 6.ed. São Paulo. 2017.
- [18] Marconi MA; Lakatos EM. Fundamentos da Metodologia do Trabalho Científico. 8.ed. São Paulo: Atlas, 2017.
- [19] Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):805-35. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181577511.

- [20] IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2022. Available in: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pb/poco-de-jose-de-moura.html>. Accessed in: May 26, 2024.
- [21] Silva MA, Desenvolvimento e avaliação de software (calibra) com fotografias para calibração de escores de cárie dentária. João Pessoa. Dissertação [Mestrado em Ciências Odontológicas] – Universidade Federal da Paraíba; 2018.
- [22] World Health Organization (WHO). Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [23] Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2020: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- [24] Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histological changes. Community. Dent Oral Epidemiol. 1978; 6(6): 315- 328. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0528.1978.tb01173.x/epdf>
- [25] Raven J, Raven JC, Court, JH. Matrizes coloridas de Raven. São Paulo: Pearson Clinical Brasil 2018, 144p.
- [26] Burt BA, Keels MA, Heller KE. The effects of a break in water fluoridation on the development of dental caries and fluorosis. J Dent Res. 2000 Feb;79(2):761-9. doi: 10.1177/00220345000790021001.
- [27] Wang S, Zhao Q, Li G, Wang M, Liu H, Yu X, Chen J, Li P, Dong L, Zhou G, Cui Y, Wang M, Liu L, Wang A. The cholinergic system, intelligence, and dental fluorosis in school-aged children with low-to-moderate fluoride exposure. Ecotoxicol Environ Saf. 2021 Nov 20;228:112959.
- [28] Yu X, Xia L, Zhang S, Zhou G, Li Y, Liu H, Hou C, Zhao Q, Dong L, Cui Y, Zeng Q, Wang A, Liu L. Fluoride exposure and children's intelligence: Gene-environment interaction based on SNP-set, gene and pathway analysis, using a case-control design based on a cross-sectional study. Environ Int. 2021 Oct;155:106681.
- [29] Feng Z, An N, Yu F, Ma J, Li N, Du Y, Guo M, Xu K, Hou X, Li Z, Zhou G, Ba Y. Do methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, cyclohydrolase, and formyltetrahydrofolate synthetase 1 polymorphisms modify changes in intelligence of school-age children in areas of endemic fluorosis? Chin Med J (Engl). 2022 Aug 5;135(15):1846-1854.

- [30] de Paula JS, Mialhe FL. Impact of oral health conditions on school performance and lost school days by children and adolescents: what are the actual pieces of evidence? *Braz J Oral Sci.* 2013;12:189-198.
- [31] Dick BD, Riddell RP. Cognitive and school functioning in children and adolescents with chronic pain: a critical review. *PainRes. Manag.* 2010;15:238-244.
- [32] Ready DD. Socioeconomic disadvantage, school attendance, and early cognitive development: the differential effects of school exposure. *Sociol Educ.* 2010;83:271-286.
- [33] Shinde V, Perumal Srinivasan S, Henry M, Rotshteyn T, Hescheler J, Rahnenführer J, et al. Comparison of a teratogenic transcriptome-based predictive test based on human embryonic versus inducible pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Dec 30;7(1):190. doi: 10.1186/s13287-016-0449-2.
- [34] Sisnaiske J, Hausherr V, Krug AK, Zimmer B, Hengstler JG, Leist M, van Thriel C. Acrylamide alters neurotransmitter induced calcium responses in murine ESC-derived and primary neurons. *Neurotoxicology.* 2014 Jul;43:117-126. doi: 10.1016/j.neuro.2014.03.010.
- [35] Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ. Amelioration by black tea of sodium fluoride-induced changes in protein content of cerebral hemisphere, cerebellum, and medulla oblongata in brain region of mice. *Acta Pol Pharma-Drug Res* 2007a;64:221-25.
- [36] Sachinidis A, Albrecht W, Nell P, Cherianidou A, Hewitt NJ, Edlund K, Hengstler JG. Road map for development of stem cell-based alternative test methods. *Trends Mol Med.* 2019 Jun;25(6):470-481. doi: 10.1016/j.molmed.2019.04.003.
- [37] Seddek AL, Ghallab A. Fluoride: no evidence of developmental neurotoxicity due to current exposure levels in Europe. *Arch Toxicol.* 2020 Jul;94(7):2543-2544. doi: 10.1007/s00204-020-02823-1.
- [38] Green R, Lanphear B, Hornung R, Flora D, Martinez-Mier EA, Neufeld R, Ayotte P, Muckle G, Till C. Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. *JAMA Pediatr.* 2019 Oct 1;173(10):940-948.
- [39] Guichon JR, Cooper C, Rugg-Gunn A, Dickinson JA. Flawed MIREC fluoride and intelligence quotient publications: A failed attempt to undermine community water fluoridation. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2024 Mar 25. doi: 10.1111/cdoe.12954.

[40] Sheel V, Kotwal A, Dumka N, Sharma V, Kumar R, Tyagi V. Water as a social determinant of health: bringing policies into action. *Journal of Global Health Reports*. 2024;8:e2024003. doi:10.29392/001c.92160.

Figure Legends

Fig. 1. Flowchart describing the sample selection in relation to the design of the case-control study nested within the cross-sectional study.

6. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Realizar uma revisão de escopo sobre a relação entre a exposição aos fluoretos e o coeficiente de inteligência (QI) de crianças é um passo fundamental em pesquisas epidemiológicas odontológicas por várias razões. Primeiramente, uma revisão de escopo oferece uma visão abrangente do panorama atual da literatura, identificando lacunas de conhecimento, tendências e áreas com evidências conflitantes. Este tipo de revisão permite mapear o corpo de pesquisa existente, facilitando a compreensão das diversas metodologias empregadas, das populações estudadas e dos resultados encontrados.

Após a revisão de escopo, um mapeamento dos teores residuais de fluoretos na água de consumo das comunidades rurais é essencial. Este mapeamento fornece dados concretos sobre a exposição ao fluoreto, o que é crucial para entender o contexto ambiental das populações estudadas. Ao identificar as áreas com diferentes níveis de fluoreto na água, podemos selecionar locais específicos para estudos futuros, garantindo que a amostra inclua variações significativas na exposição ao fluoreto.

Finalmente, um estudo caso-controle pode ser realizado para avaliar o coeficiente de inteligência das crianças expostas ou não ao fluoreto. Este tipo de estudo é ideal para investigar associações entre a exposição ao fluoreto e o QI, verificando possíveis variáveis de confusão e permitindo a comparação direta entre grupos com diferentes níveis de exposição. O estudo caso-controle proporciona evidências robustas sobre a relação potencial entre a exposição ao fluoreto e o desenvolvimento cognitivo, contribuindo significativamente para a base de conhecimento necessária para orientar políticas de saúde pública e práticas odontológicas seguras.

7. CONCLUSÕES

A maioria dos artigos incluídos na revisão de escopo sugeriram que os efeitos negativos do fluoreto no neurodesenvolvimento cognitivo das crianças, dependendo da dose, ocorrem em níveis relativamente baixos de exposição. No entanto, as limitações dos estudos incluídos, particularmente em relação ao risco de confusão residual, levam a incertezas tanto quanto à natureza causal dessa associação quanto aos limiares precisos de exposição.

O mapeamento das zonas rurais de Poço de José de Moura identificou resíduos de fluoretos em todas as amostras de água analisadas, algumas em concentrações muito altas, o que pode levar à fluorose dentária em crianças que consomem essa água.

O estudo caso-controle observou que não houve associação entre a fluorose, cárie dentária e teores de fluoretos na água de consumo com baixos coeficientes de inteligência. Entretanto, a renda mensal familiar esteve associada a níveis mais baixos de inteligência, o que sugere que baixos coeficientes de inteligência estão relacionados aos fatores sociais e ao ambiente nos quais os indivíduos estão inseridos e não em virtude da exposição aos fluoretos.

REFERÊNCIAS*

Abanto Alvarez J, Rezende KM, Marocho SM, Alves FB, Celiberti P, Ciamponi AL. Dental fluorosis: exposure, prevention and management. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Feb 1;14(2):E103-7.

Albrecht W, Kappenberg F, Brecklinghaus T, Stoeber R, Marchan R, Zhang M, et al. Prediction of human drug-induced liver injury (DILI) in relation to oral doses and blood concentrations. *Arch Toxicol*. 2019 Jun;93(6):1609-1637. doi: 10.1007/s00204-019-02492-9.

Antshel KM, Fremont W, Ramanathan S, Kates WR. Predicting Cognition and Psychosis in Young Adults With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Schizophr Bull*. 2017 Jul 1;43(4):833-842. doi: 10.1093/schbul/sbw135.

Antshel KM, Shprintzen R, Fremont W, Higgins AM, Faraone SV, Kates WR. Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Apr;49(4):333-44.

Aravind A, Dhanya RS, Narayan A, Sam G, Adarsh VJ, Kiran M. Effect of fluoridated water on intelligence in 10-12-year-old school children. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016 Dec;6(Suppl 3):S237-S242. doi: 10.4103/2231-0762.197204.

Arnold Jr FA, Dean HT, Jay P, Knutson JW. Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence. *Public Health Rep (1896)*. 1956 Jul;71(7):652-8.

Bashash M, Thomas D, Hu H, Martinez-Mier EA, Sanchez BN, Basu N et al. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6-12 Years of age in Mexico. *Environ Health Perspect.* 2017, 125, 097017 doi: 10.1289/EHP655.

Baune BT, Air T. Clinical, functional, and biological correlates of cognitive dimensions in major depressive disorder – rationale, design, and characteristics of the cognitive function and mood study (CoFaM-Study). *Front Psychiatry* 2016; 7:150.

Bergamo ET, Barbana M, Terada RS, Cury JA, Fujimaki M. Fluoride concentrations in the water of Maringá, Brazil, considering the benefit/risk balance of caries and fluorosis. *Braz Oral Res.* 2015;29:47. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0047.

Boulanger FD. Ability and science learning: a quantitative synthesis. *JRST* 1981, 18: 113-121.

Brasil. Decreto n. 76.872, de 22 de dezembro de 1975. Regulamenta a Lei n. 6.050, de 24 de maio de 1974. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, seção 1, p. 16997, 1975.*

Brasil. Lei Federal n. 6.050, de 24 de maio de 1974. Dispõe sobre a obrigatoriedade da fluoretação das águas em sistemas de abastecimento. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jul. 1974.*

Brasil. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2020: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Broadbent JM, Thomson WM, Ramrakha S, Moffitt TE, Zeng J, Foster Page LA, Poulton R. Community water fluoridation and intelligence: prospective study in New Zealand. *Am J Publ Health*. 2015, 105: 72-76. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301857>.

Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res*. 2009 Oct;88(10):877-93. doi: 10.1177/0022034509343280.

Burt BA, Keels MA, Heller KE. The effects of a break in water fluoridation on the development of dental caries and fluorosis. *J Dent Res*. 2000 Feb;79(2):761-9. doi: 10.1177/00220345000790021001.

Buzalaf MAR. Review of Fluoride Intake and Appropriateness of Current Guidelines. *Adv Dent Res*. 2018 Mar;29(2):157-166. doi: 10.1177/0022034517750850.

Castro KS, Ferreira AC, Duarte RM, Sampaio FC, Meireles SS. Acceptability, efficacy and safety of two treatment protocols for dental fluorosis: a randomized clinical trial. *J Dent*. 2014 Aug;42(8):938-44. doi: 10.1016/j.jdent.2014.01.011.

CDC - Center for Disease Control and Prevention, 2021. Community Water Fluoridation. Available in: https://www.cdc.gov/fluoridation/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Ffluoridation%2Findex.htm. Accessed in: 4 Feb. 2024.

Cha DS, Carmona NE, Subramaniapillai M, et al. Cognitive impairment as measured by the THINC-integrated tool (THINC-it): Association with psychosocial function in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017;222:14–20.

Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016; 16:455–463.

Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2012;120(10):1362-1368. doi:10.1289/ehp.1104912.

CECOL. Centro Colaborador do Ministério da Saúde em Vigilância da Saúde Bucal. Consenso técnico sobre classificação de águas de abastecimento público segundo o teor de flúor. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2011.

CPRM – Serviço Geológico do Brasil, 2008. Geologia e Recursos Minerais da Folha Sousa SB.24-X-A. Escala 1:250.000. Estados da Paraíba, Rio Grande do Norte e Ceará. / Vladimir Cruz de Medeiros... [et al.]. - Recife: 312p il.

Cury JA, Oliveira MJ, Martins CC, Tenuta LM, Paiva SM. Available fluoride in toothpastes used by Brazilian children. *Braz Dent J*. 2010;21(5):396-400. doi: 10.1590/s0103-64402010000500003.

Das K, Mondal NK. Dental fluorosis and urinary fluoride concentration as a reflection of fluoride exposure and its impact on IQ level and BMI of children of Laxmisagar, Simlapal Block of Bankura District, W.B., India. *Environ Monit Assess*. 2016;188 (4):218. doi:10.1007/s10661-016-5219-1.

Dean HT, Arnold FA Jr, Jay P, Knutson JW. Studies on mass control of dental caries through fluoridation of the public water supply. *Public Health Rep* (1896). 1950 Oct 27;65(43):1403-8.

de Paula JS, Mialhe FL. Impact of oral health conditions on school performance and lost school days by children and adolescents: what are the actual pieces of evidence? *Braz J Oral Sci.* 2013;12:189-198.

de Souza CF, Lima JF, Adriano MS, de Carvalho FG, Forte FD, de Farias Oliveira R et al. Assessment of groundwater quality in a region of endemic fluorosis in the northeast of Brazil. *Environ Monit Assess* 2013;185:4735-4743.

DenBesten PK, Li W. Chronic fluoride toxicity: Dental fluorosis. *Monogr Oral Sci.* 2011, 22, 81–96.

DenBesten PK. Biological mechanisms of dental fluorosis relevant to the use of fluoride supplements. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999 Feb;27(1):41-7. doi: 10.1111/j.1600-0528.1999.tb01990.x.

Dewey D, England-Mason G, Ntanda H, Deane AJ, Jain M, Barnieh N, Giesbrecht GF, Letourneau N; APrON Study Team. Fluoride exposure during pregnancy from a community water supply is associated with executive function in preschool children: a prospective ecological cohort study. *Sci Total Environ.* 2023 Sep 15;891:164322. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164322.

Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. 2009. *Indian J Dent Res.* 20, 350. doi: 10.4103/0970-9290.57379.

Dick BD, Riddell RP. Cognitive and school functioning in children and adolescents with chronic pain: a critical review. *PainRes. Manag.* 2010;15:238-244.

Dong H, Yang X, Zhang S, Wang X, Guo C, Zhang X, Ma J, Niu P, Chen T. Associations of low level of fluoride exposure with dental fluorosis among U.S.

children and adolescents, NHANES 2015-2016. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Sep 15;221:112439. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112439.

Duijff SN, Klaassen PW, de Veye HF, Beemer FA, Sinnema G, Vorstman JA. Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*. 2012 Jun;200(6):462-8. doi: 10.1192/bjp.bp.111.097139.

Duan Q, Jiao J, Chen X, Wang X. Association between water fluoride and the level of children's intelligence: a dose-response meta-analysis. *Public Health*. 2018 Jan;154:87-97. doi:10.1016/j.puhe.2017.08.013.

Dunn LM. Expanded manual, Peabody Picture Vocabulary Test. American Guidance Services.1965.

European Commission. Critical Review of Any New Evidence on the Hazard Profile, Health Effects, and Human Exposure to Fluoride and the Fluoridating Agents of Drinking Water. 2011. Disponível em: <https://data.europa.eu/doi/10.2772/38897>. Acesso em 15 Jan 2024.

Feng Z, An N, Yu F, Ma J, Li N, Du Y et al. Do methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, cyclohydrolase, and formyltetrahydrofolate synthetase 1 polymorphisms modify changes in intelligence of school-age children in areas of endemic fluorosis? *Chin Med J (Engl)*. 2022 Aug 5;135(15):1846-1854.

Fejerskov O, Manji F, Baelum V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. *J Dent Res*. 1990 Feb;69 Spec No:692-700; discussion 721. doi: 10.1177/00220345900690S135.

Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. Cárie dentária: fisiopatologia e tratamento. 2017. 3. ed. Santos: São Paulo, 450p.

Feng Z, An N, Yu F, Ma J, Li N, Du Y, Guo M, Xu K, Hou X, Li Z, Zhou G, Ba Y. Do methylenetetrahydrofolate dehydrogenase, cyclohydrolase, and formyltetrahydrofolate synthetase 1 polymorphisms modify changes in intelligence of school-age children in areas of endemic fluorosis? *Chin Med J (Engl)*. 2022 Aug 5;135(15):1846-1854.

Fleming ML, Malone MR. The relationship of student characteristics and student performance in science as viewed by metaanalysis research. *JRST*. 1983, 20: 481-495.

Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ Health*. 2019 Dec 19;18(1):110. doi: 10.1186/s12940-019-0551-x.

Grandjean P, Meddis A, Nielsen F, Beck IH, Bilenberg N, Goodman CV et al. Dose dependence of prenatal fluoride exposure associations with cognitive performance at school age in three prospective studies. *Eur J Public Health*. 2024 Feb 5;34(1):143-149.

Ge Y, Ning H, Wang S, Wang J. Comet assay of DNA damage in brain cells of adult rats exposed to high fluoride and low iodine. *Fluoride* 2005;38:209-14.

Ge Y, Chen L, Yin Z, Song X, Ruan T, Hua L et al. Fluoride-induced alterations of synapse-related proteins in the cerebral cortex of ICR offspring mouse brain. *Chemosphere*. 2018 Jun;201:874-883. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.02.167.

Gil A. Como elaborar projetos de pesquisa. 6.ed. São Paulo. 2017.

Gonçalves FO, Silva JM, Oliveira LS, Araújo AS, Nogueira MJS. Desafios sociais enfrentados por indivíduos com deficiência intelectual: uma revisão sistemática da literatura. *RBEE*. 2017, 21(4), 681-696.

Gonçalves FO, Silva JM, Oliveira LS, Araújo AS, Nogueira MJS. Preconceito e discriminação contra pessoas com deficiência intelectual: uma revisão da literatura. RBEE. 2016, 20(3), 421-434.

Gonçalves FO, Silva JM, Oliveira LS, Araújo AS, Nogueira MJS. Relação entre deficiência intelectual e transtornos mentais: Uma revisão sistemática da literatura. RBPS. 2013, 16(1), 89-97.

Green R, Lanphear B, Hornung R, Flora D, Martinez-Mier EA, Neufeld R, Ayotte P, Muckle G, Till C. Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. JAMA Pediatr. 2019 Oct 1;173(10):940-948.

Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M, Weizman A, Eliez S. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 Nov;48(11):1060-1068. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76683. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76683.

Guichon JR, Cooper C, Rugg-Gunn A, Dickinson JA. Flawed MIREC fluoride and intelligence quotient publications: A failed attempt to undermine community water fluoridation. Community Dent Oral Epidemiol. 2024 Mar 25. doi: 10.1111/cdoe.12954.

Gupta S, Seth AK, Gupta A, Gavane AG. Transplacental passage of fluorides. J Pediatr. 1993 Jul;123(1):139-41. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81558-6.

Gur RC, Moore TM, Weinberger R, Mekori-Domachevsky E, Gross R, Emanuel BS et al. Relationship between intelligence quotient measures and computerized

neurocognitive performance in 22q11.2 deletion syndrome. *Brain Behav.* 2021 Aug;11(8):e2221. doi: 10.1002/brb3.2221.

Hawkes HE; Webb JS. *Geochemistry in mineral exploration*. New York Evanston: Harper & Row, c1962. 415 p.

Hooper SR, Curtiss K, Schoch K, Keshavan MS, Allen A, Shashi V. A longitudinal examination of the psychoeducational, neurocognitive, and psychiatric functioning in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013 May;34(5):1758-69. doi: 10.1016/j.ridd.2012.12.003.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pb/html>. Acesso em: 15 de fev de 2024.

Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T, O'Malley L, Clarkson JE, Macey R, Alam R, Tugwell P, Welch V, Glenny AM. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 18;2015(6):CD010856. doi: 10.1002/14651858.

Jiang C, Zhang S, Liu H, Guan Z, Zeng Q, Zhang C, Lei R, Xia T, Wang Z, Yang L, Chen Y, Wu X, Zhang X, Cui Y, Yu L, Wang A. Low glucose utilization and neurodegenerative changes caused by sodium fluoride exposure in rat's developmental brain. *Neuromolecular Med.* 2014 Mar;16(1):94-105. doi: 10.1007/s12017-013-8260-z.

Karimzade S, Aghaei M, Mahvi A. Investigation of intelligence quotient in 9–12-year-old children exposed to high-and low-drinking water fluoride in West Azerbaijan Province, Iran. *Fluoride.* 2014; 47(1), 9-14.

Kaur D, Kaur K, Sharma A, Goyal H, Pahuja A, Solanki D. Assessment of Fluoride Content in Water and Its Impact on the Intelligence Quotient of School Children Aged 12-13 Years. *Cureus*. 2022 Oct 10;14(10):e30157.

Khan SA, Singh RK, Navit S, Chadha D, Johri N, Navit P, et al. Relationship between dental fluorosis and intelligence quotient of school going children in and around Lucknow District: a cross-sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Nov;9(11):ZC10-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/15518.6726.

Knight MJ, Lyrtzis E, Baune BT. The association of cognitive deficits with mental and physical Quality of Life in Major Depressive Disorder. *Compr Psychiatry*. 2020 Feb;97:152147. doi: 10.1016/j.comppsy.2019.152147. Epub 2019 Dec 7.

Kohn, W. G., Maas, W. R., Malvitz, D. M., Presson, S. M., & Shaddix, K. K. Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. 2001; 50, RR-14. Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5160> Acesso em: 10 de mar 2024.

Kumar JV, Moss ME, Liu H, Fisher-Owens S. Association between low fluoride exposure and children's intelligence: a meta-analysis relevant to community water fluoridation. *Public Health*. 2023 Jun;219:73-84.

Kumar RK, Reddy KS, Reddy NV, Karthik T, Reddy MA, Nagakishore. Relationship between dental fluorosis and I.Q of school going children aged 10-12 years in and around Nalgonda district-A cross-sectional study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2020 Oct-Dec;38(4):332-337. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_160_20.

Kumar. R, Jahan M. Cognitive deficits in school going children with attention deficit hyperactivity disorder. *IJIP*. 2021. Apr-Jun; 9: 617-628. doi: 10.25215.0902.065

Kuo CL, Duan Y, Grady J. Unconditional or conditional logistic regression model for age-matched case-control data? *Front Public Health*. 2018, 6:57. doi: 10.3389/fpubh.2018.00057.

Kuppen SE, Goswami U. Developmental trajectories for children with dyslexia and low IQ poor readers. *Dev Psychol*. 2016 May;52(5):717-34. doi: 10.1037/a0040207.

Lee, K.; Cascella, M.; Marwaha, R. *Intellectual Disability*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.

Levy SM, Warren JJ, Davis CS, Kirchner HL, Kanellis MJ, Wefel JS. Patterns of fluoride intake from birth to 36 months. *J Public Health Dent*. 2001 Spring;61(2):70-7. doi: 10.1111/j.1752-7325.2001.tb03369.x.

Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *BMJ*. 2009;62:e1–e34.

Lin YY, Hsu WY, Yen CE, Hu SW. Association of Dental Fluorosis and Urinary Fluoride with Intelligence among Schoolchildren. *Children (Basel)*. 2023 May 31;10(6):987. doi: 10.3390/children10060987.

Liu F, Ma J, Zhang H, Liu P, Liu YP, Xing B, et al. Fluoride exposure during development affects both cognition and emotion in mice. *Physiol Behav*. 2014, 124:1-7.

Lu Y, Sun ZR, Wu LN, Wang X, Lu W, Liu SS: Effect of high-fluoride water on intelligence in children. *Fluoride*. 2000; 33:74-8.

Marconi MA; Lakatos EM. Fundamentos da Metodologia do Trabalho Científico. 8.ed. São Paulo: Atlas, 2017.

Martins CC. O fluoreto tem efeito neurotóxico? A importância da análise crítica da informação. RFO-POA 2020 Jan/Jun;61(1):1-3.

McIntyre RS, Lee Y. Cognition in major depressive disorder: a 'Systemically Important Functional Index'(SIFI). Curr Opin Psychiatry 2016; 29:48–55.

Miranda GHN, Alvarenga MOP, Ferreira MKM, Puty B, Bittencourt LO, Fagundes NCF, Pessan JP, Buzalaf MAR, Lima RR. A systematic review and meta-analysis of the association between fluoride exposure and neurological disorders. Sci Rep. 2021 Nov 22;11(1):22659. doi: 10.1038/s41598-021-99688-w.

Morrison S, Chawner SJRA, van Amelsvoort TAMJ, Swillen A, Vingerhoets C, Vergaelen E et al. Cognitive deficits in childhood, adolescence and adulthood in 22q11.2 deletion syndrome and association with psychopathology. Transl Psychiatry. 2020 Feb 3;10(1):53. doi: 10.1038/s41398-020-0736-7.

Mosheva M, Pouillard V, Fishman Y, Dubourg L, Sofrin-Frumer D, Serur Y, Weizman A, Eliez S, Gothelf D, Schneider M. Education and employment trajectories from childhood to adulthood in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2019 Jan;28(1):31-42. doi:10.1007/s00787-018-1184-2.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):1006-12.

Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D, Devanand DP, Doraiswamy PM, Sneed JR. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jan 1;189:184-91. doi:10.1016/j.jad.2015.09.022.

Mullenix PJ, Denbesten PK, Schunior A, Kernan WJ. Neurotoxicity of sodium fluoride in rats. *Neurotoxicol Teratol*. 1995, 17(2):169–177.

Neurath C. Dose-Response Assessment of Fluoride Neurotoxicity Studies - Submission to the NAS and NTP. [fluoridealert.org](https://fluoridealert.org/wp-content/uploads/neurath-2020.fan-dose-response-assessment-of-ntp-studies-with-corrections.pdf), Fluoride Action Network. 2020; 1-30. <https://fluoridealert.org/wp-content/uploads/neurath-2020.fan-dose-response-assessment-of-ntp-studies-with-corrections.pdf>. Acesso em 21 de Janeiro de 2024.

O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, Lennon MA, Petersen PE, Rugg-Gunn AJ, Whelton H, Whitford GM. Fluoride and Oral Health. *Community Dent Health*. 2016 Jun;33(2):69-99.

Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 2016; 190:607–615.

Pereira M, Dombrowski PA, Losso EM, Chioca LR, Da Cunha C, Andreatini R. Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotox Res*. 2011 Jan;19(1):55-62. doi: 10.1007/s12640-009-9139-5.

Pessan JP, Toumba KJ; Buzalaf MAR. Topical use of fluorides for caries control. *Monogr Oral Sci*. 2011, 22, 115–132.

Phillips B, Ball C, Sackett D, Sackett D, Badenoch D, Straus S, et al.; Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-basedmedicine-levels-evidence-march-2009/>.

Rango T, Vengosh A, Jeuland M, Tekle-Haimanot R, Weinthal E, Kravchenko J, et al. Fluoride exposure from groundwater as reflected by urinary fluoride and children's dental fluorosis in the Main Ethiopian Rift Valley. *Sci Total Environ*. 2014 Oct 15;496:188-197. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.07.048.

Raven J, Raven JC, Court, JH. *Matrizes coloridas de Raven*. São Paulo: Pearson Clinical Brasil 2018, 144p.

Razdan P, Patthi B, Kumar JK, Agnihotri N, Chaudhari P, Prasad M. Effect of fluoride concentration in drinking water on intelligence quotient of 12-14-year-old children in mathura district: a cross-sectional study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017 Sep-Oct;7(5):252-258. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_201_17.

Ready DD. Socioeconomic disadvantage, school attendance, and early cognitive development: the differential effects of school exposure. *Sociol Educ*. 2010;83:271-286.

Roth B, Becker N, Romeyke S, Schäfer S, Domnick F, Spinath FM. *Intelligence*. 2015, 53:118-137. Doi: 10.1016/j.intell.2015.09.002

Sachinidis A, Albrecht W, Nell P, Cherianidou A, Hewitt NJ, Edlund K, Hengstler JG. Road map for development of stem cell-based alternative test methods. *Trends Mol Med*. 2019 Jun;25(6):470-481. doi: 10.1016/j.molmed.2019.04.003.

Saliba NA, Moimaz SA, Casotti CA, Pagliari AV. Dental caries of a brief communication. *J Public Health Dent.* 2008;68(2):119-21

Sampaio FC, Levy SM. Systemic fluoride. *Monogr Oral Sci.* 2011;22:133-145. doi: 10.1159/000325161.

Sampaio FC, Von der Fehr FR, Arneberg P, Petrucci Gigante D, Hatløy A. Dental fluorosis and nutritional status of 6- to 11-year-old children living in rural areas of Paraíba, Brazil. *Caries Res.* 1999;33(1):66-73

Sauer, J. Prognose von Schulerfolg. In D. H. Rost (Ed.), *Handwörterbuch Pädagogische Psychologie*. 2006. Weinheim: Beltz PVU, pp. 584–595.

Sebastian ST, Sunitha S. A cross-sectional study to assess the intelligence quotient (IQ) of school going children aged 10-12 years in villages of Mysore district, India with different fluoride levels. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015 Oct-Dec;33(4):307-11. doi: 10.4103/0970-4388.165682.

Seddek AL, Ghallab A. Fluoride: no evidence of developmental neurotoxicity due to current exposure levels in Europe. *Arch Toxicol.* 2020 Jul;94(7):2543-2544. doi: 10.1007/s00204-020-02823-1.

Selwitz RH, Nowjack-Raymer RE, Kingman A, Driscoll WS. Dental caries and dental fluorosis among schoolchildren who were lifelong residents of communities having either low or optimal levels of fluoride in drinking water. *J Public Health Dent.* 1998 Winter;58(1):28-35. doi: 10.1111/j.1752-7325.1998.tb02987.x.

Sharma JD, Deepika S, Parul J. Prevalence of neurological manifestations in a human population exposed to fluoride in drinking water. *Fluoride.* 2009, 42:127-32.

Sheel V, Kotwal A, Dumka N, Sharma V, Kumar R, Tyagi V. Water as a social determinant of health: bringing policies into action. *Journal of Global Health Reports*. 2024;8:e2024003. doi:10.29392/001c.92160.

Shinde V, Perumal Srinivasan S, Henry M, Rotshteyn T, Hescheler J, Rahnenführer J, et al. Comparison of a teratogenic transcriptome-based predictive test based on human embryonic versus inducible pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Dec 30;7(1):190. doi: 10.1186/s13287-016-0449-2.

Shivaprakash PK, Ohri K, Noorani H. Relation between dental fluorosis and intelligence quotient in school children of Bagalkot district. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2011;29:117-20.

Silva MA, Desenvolvimento e avaliação de software (calibra) com fotografias para calibração de escores de cárie dentária. João Pessoa. Dissertação [Mestrado em Ciências Odontológicas] – Universidade Federal da Paraíba; 2018.

Sisnaiske J, Hausherr V, Krug AK, Zimmer B, Hengstler JG, Leist M, van Thriel C. Acrylamide alters neurotransmitter induced calcium responses in murine ESC-derived and primary neurons. *Neurotoxicology*. 2014 Jul;43:117-126. doi: 10.1016/j.neuro.2014.03.010.

Shen YW, Taves DR. Fluoride concentrations in the human placenta and maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1974, 119(2):205–207.

Tang QQ, Du J, Ma HH, Jiang SJ, Zhou XJ: Fluoride and children's intelligence: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2008, 126:115-20. doi: 10.1007/s12011-008-8204-x.

Ten Cate JM, Buzalaf MAR. Fluoride mode of action: Once there was an observant dentist. *J Dent Res*. 2019 98(7), 725–730. doi: 10.1177/0022034519831604.

Tent, L. Zensuren. In D. H. Rost (Ed.), *Handwörterbuch Pädagogische Psychologie*. 2006. Weinheim: Beltz PVU, pp. 873–880.

Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histological changes. *Community. Dent Oral Epidemiol*. 1978; 6(6): 315- 328. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0528.1978.tb01173.x/epdf>

Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ. Amelioration by black tea of sodium fluoride-induced changes in protein content of cerebral hemisphere, cerebellum, and medulla oblongata in brain region of mice. *Acta Pol Pharma-Drug Res* 2007a;64:221-25.

Trivedi MH, Verma RJ, Chinoy NJ, Patel RS, Sathawara NG: Effect of high fluoride water on intelligence of school children in India. *Res rep fluoride*. 2007b, 40:178-83.

USA. United States Environmental Protection Agency. Fluoride: Relative Source Contribution Analysis. Vol 820-R-10-0. Available from: <https://www.epa.gov/sites/default/files/2019-03/documents/comment-response-report-peer-review-fluoride-exposure.pdf>. Published 2010. Acesso em: 2 fev. 2024.

Valdez Jiménez L, López Guzmán OD, Cervantes Flores M, et al. In utero exposure to fluoride and cognitive development delay in infants. *Neurotoxicology*. 2017;59:65-70.

Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ et al. STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):805-35. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181577511.

Verma RJ, Trivedi MH, Chinoy NJ. Black tea amelioration of sodium fluoride-induced alterations of DNA, RNA, and protein contents in the cerebral hemisphere, cerebellum, and medulla oblongata regions of mouse brain. *Fluoride* 2007;40:7-12.

Vieira AR. Fluoride toxicity. In: *Monographs in Oral Science*. 2022. S. Karger AG, pp. 140–148. doi: 10.1159/000520789.

Vorstman JA, Breetvelt EJ, Duijff SN, Eliez S, Schneider M, Jalbrzikowski M et al. International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015 Apr;72(4):377-85. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2671.

Wang J, Ge Y, Ning H, Wang S. Effects of high fluoride and low iodine on biochemical indexes of the brain and learning-memory of offspring rats. *Fluoride* 2004a;37:201-08.

Wang J, Ge Y, Ning H, Wang S. Effects of high fluoride and low iodine on oxidative stress and antioxidant defense of the brain in offspring rats. *Fluoride* 2004b;37:264-70.

Wang S, Zhao Q, Li G, Wang M, Liu H, Yu X, et al. The cholinergic system, intelligence, and dental fluorosis in school-aged children with low-to-moderate fluoride exposure. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021 Nov 20;228:112959.

Whitford GM. Acute toxicity of ingested fluoride. *Monogr Oral Sci*. 2011, 22, 66–80.

Whitehouse PJ, Orgogozo JM, Becker RE, Gauthier S, Pontecorvo M, Erzigkeit H et al. Quality-of-life assessment in dementia drug development. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 3):56–60.

World Health Organization (WHO). Oral health surveys: basic methods. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2013.

World Health Organization (WHO). Model List of Essential Medicines for Children – 8th List, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>. Acesso em: 01 Abr. 2024.

Xia Y, Xu Y, Shi M et al. Effects of high-water fluoride exposure on IQ levels in school-age children: a cross-sectional study in Jiangsu, China. *Explore and Health* 2023 Sep *in press*.

Yu X, Xia L, Zhang S, Zhou G, Li Y, Liu H, Hou C, Zhao Q, Dong L, Cui Y, Zeng Q, Wang A, Liu L. Fluoride exposure and children's intelligence: Gene-environment interaction based on SNP-set, gene and pathway analysis, using a case-control design based on a cross-sectional study. *Environ Int*. 2021 Oct;155:106681.

* De acordo com as normas do PPGO/UFPB, baseadas na norma do *International Committee of Medical Journal Editors* - Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o *Medline*.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Meu nome é **Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira**, eu sou docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Santa Maria e a (o) Sr. (a) está sendo convidada (o), como voluntária (o), a autorizar a participação de seu(sua) filho(a) na pesquisa intitulada: “Coeficiente de inteligência de crianças com fluorose em áreas rurais da Paraíba”.

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS: A pesquisa se justifica pelo fato em que ainda existem muitos aspectos desconhecidos para o cirurgião-dentista sobre a relação entre o consumo de água fluoretada e alterações no coeficiente de inteligência. O objetivo dessa pesquisa é avaliar e correlacionar o impacto da ingestão de água fluoretada e o coeficiente de inteligência em uma área endêmica para fluorose no sertão paraibano. Os procedimentos de coleta de dados serão realizados da seguinte forma, primeiro irei explicar sobre o objetivo da pesquisa e perguntar se o (a) Sr. (a) aceita a participação de seu(sua) filha para uma avaliação sobre a presença de fluorose e a correlação com o coeficiente de inteligência. Aceitando, assinará esse termo e, em seguida, será realizado um exame clínico e aplicado um questionário. Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo com crianças de uma área endêmica para fluorose no sertão paraibano.

DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS: De acordo com a resolução 466/12 toda pesquisa envolvendo seres humanos apresenta riscos. O desenvolvimento desta pesquisa apresenta riscos mínimos, uma vez que os participantes só serão avaliados após o seu consentimento. De forma que todas as informações repassadas serão mantidas em sigilo, não tendo exposição dos participantes da pesquisa. Mesmo diante

do aparecimento de algum risco (mesmo que mínimo), tipo: desconforto, nervosismo, ansiedade ou estresse, poderá ser feita a suspensão imediata da aplicação do questionário, com o referido participante. Todas as informações serão tratadas com padrões éticos (conforme Resolução CNS 466/12) e científicos, sendo justificável a realização do estudo porque através dele, será possível verificar se há correlação entre a ingestão de água fluoretada e o coeficiente de inteligência.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: A participação do (a) Sr.

(a) nessa pesquisa não implica necessidade de acompanhamento e/ou assistência posterior, tendo em vista que a presente pesquisa não tem a finalidade de realizar diagnóstico específico para o (a) senhor (a), e sim identificar e analisar fatores gerais da população estudada. Além disso, como no questionário não há dados específicos de identificação do (a) Sr. (a), a exemplo de nome, CPF, RG, etc., não será possível lhe identificar posteriormente de forma individualizada. Entretanto, caso a (o) participante vivencie algum risco psicológico durante a realização da pesquisa, a mesma será interrompida e será encaminhada (o) para a Clínica Escola do Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM), que terá todo acompanhamento psicológico necessário.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: A (o) Sr^a. (o) será esclarecida (o) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. A (o) Sr^a. (o) é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade. O (s) pesquisador (es) irá (ão) tratar sua identidade como padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa permanecerão confidenciais podendo ser utilizados apenas para a execução dessa pesquisa. Você não será citada nominalmente ou por qualquer outro meio, que a identifique individualmente, em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado, assinada pela Sr^a. (o) na última folha e rubricado nas demais, ficará sob a responsabilidade do pesquisador responsável e outra será fornecida a (o) Sr^a. (o).

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR

EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para a (o) Sr^a (o) e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional para responder ao questionário da pesquisa. Não é previsível dano decorrente dessa pesquisa a (o) Sr^a. (o), e caso haja algum dano, será garantido indenização pelo proponente.

DECLARAÇÃO DO PARTICIPANTE/VOLUNTÁRIO OU DO RESPONSÁVEL PELO PARTICIPANTE/VOLUNTÁRIO:

Eu, _____ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci todas as minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e desistir de participar da pesquisa se assim eu desejar. O pesquisador Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais, no que se refere a minha identificação individualizada, e deverão ser tornados públicos através de algum meio. Ela compromete-se, também, em seguir os padrões éticos definidos na Resolução CNS 466/12. Compreendi que em caso de dúvidas poderei contatar o professor: Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira através do telefone (83) 99652-9519 e/ou e-mail marcosalexandrec@gmail.com, estando também disponível na Faculdade Santa Maria nos dias: segunda e sexta-feira (7 às 12h e 18 às 22h). Além disso, fui informado (a) que em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo poderei consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santa Maria- FSM/PB; situado na BR 230, Km 504, Bairro Cristo- Rei, Cajazeiras - PB, CEP: 58900-000 ou através do Telefone: (83) 3531-1346. E-mail: cepfsm@gmail.com.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Assinatura do Voluntário da Pesquisa

____/____/____

Data

Assinatura do Pesquisador Responsável

____/____/____

Data

APÊNDICE 2 - TERMO DE ASSENTIMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE ASSENTIMENTO

Meu nome é **Marcos Alexandre Casimiro de Oliveira**, eu sou docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Santa Maria e você está sendo convidado, como voluntário, a participar da pesquisa intitulada “Coeficiente de inteligência de crianças com fluorose em áreas rurais da Paraíba”. O objetivo dessa pesquisa é avaliar e correlacionar o impacto da ingestão de água fluoretada e o coeficiente de inteligência em uma área endêmica para fluorose no sertão paraibano. Os procedimentos de coleta de dados serão realizados da seguinte forma, primeiro irei explicar sobre o objetivo da pesquisa e perguntar se aceita a participação para uma avaliação odontológica sobre a presença de fluorose e a correlação com o coeficiente de inteligência. Aceitando, assinará esse termo e, em seguida, será realizado um exame clínico e aplicado um questionário.

Para participar deste estudo, o responsável por você autorizou a sua participação através da assinatura do Termo de Assentimento para Participantes com Idade Inferior a 18 anos. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira para participar do estudo. Você será esclarecido em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Você não será identificado individualmente em nenhuma publicação.

Não há risco previsível para você ao submeter-se à coleta dos dados, pois se trata apenas de um exame odontológico e respostas de questionário, mas caso ocorra qualquer desconforto, você terá o direito a atendimento psicológico pela clínica-escola da Faculdade Santa Maria. Você não será identificada de forma individualizada e os dados da

coletividade serão tratados com padrões éticos (conforme Resolução CNS 466/12) e científicos.

A sua participação nessa pesquisa não implica necessidade de acompanhamento e/ou assistência posterior, tendo em vista que a presente pesquisa não tem a finalidade de realizar diagnóstico específico para você. Além disso, como não há dados específicos de identificação a exemplo de CPF, RG, etc., não será possível identificá-lo posteriormente de forma individualizada.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Declaro também que recebi uma cópia deste Termo de Assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Também sei que em caso de dúvidas poderei contatar a o professor Marcos Alexandre C. de Oliveira, através do e-mail: marcosalexandrec@gmail.com. Além disso, fui informado que em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo poderei consultar o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santa Maria, situado na BR 230, Km 504, Cristo Rei, Cajazeiras-Paraíba, CEP: 58.900-000 ou através do Telefone: (83) 3531-1346 ramal 209.

Nome Assinatura do Menor Participante

Data ____/____/____

Nome Assinatura do Pesquisador responsável

Data ____/____/____

APÊNDICE 3 – Questionário

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



Coeficiente de inteligência de crianças com fluorose em áreas rurais da Paraíba

Data ____/____/____

Nº de registro:

Identificação do participante: _____

Idade: _____ Sexo: () M () F

Cidade de origem: _____

Ocupação do pai: _____

Ocupação da mãe: _____

Renda familiar: _____

Tipo de água que consome:

() filtrada

() mineral

() poço artesiano

() outro _____

Exame clínico - Fluorose

SUPERIOR

				55	54	53	52	51	61	62	63	64	65			
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
M																
D																
V																
L/P																
O																

DIREITO

ESQUERDO

INFERIOR

				85	84	83	82	81	71	72	73	74	75			
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
M																
D																
V																
L/P																
O																

DIREITO

ESQUERDO

Presença de fluorose: () Sim () Não

Índice TF: _____

CONDIÇÕES DA COROA DENTÁRIA

Sentido do exame

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

CPOD: _____	OBSERVAÇÕES: _____ _____ _____ _____
C: _____	
P: _____	
O: _____	

QUADRO-RESUMO DOS CÓDIGOS DA OMS

CÓDIGO			CONDIÇÃO/ ESTADO
DENTES DECÍDUOS	DENTES PERMANENTES		
Coroa	Coroa	Raiz	
A	0	0	HÍGIDO
B	1	1	CARIADO
C	2	2	RESTAURADO MAS COM CÁRIE
D	3	3	RESTAURADO E SEM CÁRIE
E	4	Não se aplica	PERDIDO DEVIDO À CÁRIE
F	5	Não se aplica	PERDIDO POR OUTRAS RAZÕES
G	6	Não se aplica	APRESENTA SELANTE
H	7	7	APOIO DE PONTE OU COROA
K	8	8	NÃO ERUPCIONADO - RAIZ NÃO EXPOSTA
T	T	Não se aplica	TRAUMA (FRATURA)
L	9	9	DENTE EXCLUÍDO

ANEXO

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da ingestão de água fluoretada e o coeficiente de inteligência em uma área endêmica para fluorose no sertão paraibano

Pesquisador: MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65566322.7.0000.5180

Instituição Proponente: Faculdade Santa Maria/ FSM /PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.833.053

Apresentação do Projeto:

O estudo trará uma abordagem descritiva quantitativa, a qual foi realizada por meio de um levantamento epidemiológico de caráter transversal. A pesquisa será realizada com escolares da rede municipal da cidade de Cajazeiras situada no alto sertão do estado da Paraíba e com histórico de áreas endêmicas de fluorose.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar e correlacionar o impacto da ingestão de água fluoretada e o coeficiente de inteligência em uma área endêmica para fluorose no sertão paraibano.

Objetivo Secundário:

-Avaliar a presença de fluorose dentária em crianças de 12-14 anos de idade habitantes da zona rural de Cajazeiras-PB;-Avaliar o coeficiente de inteligência dessas crianças;

-Verificar se há correlação entre o consumo de água fluoretada e déficits de inteligência nessas crianças.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

De acordo com a resolução 466/12 toda pesquisa envolvendo seres humanos apresenta riscos. O

Endereço: Sala da Biblioteca Prof. Júlio Goldfarb, na BR 230, Km 504
Bairro: Cristo Rei **CEP:** 58.900-000
UF: PB **Município:** CAJAZEIRAS
Telefone: (83)3531-1346 **Fax:** (83)3531-1365 **E-mail:** cepfsm@gmail.com



FACULDADE SANTA MARIA/PB



Continuação do Parecer: 5.833.053

desenvolvimento desta pesquisa apresenta riscos mínimos, uma vez que os participantes só serão avaliados após o consentimento dos responsáveis, de forma que todas as informações repassadas serão mantidas em sigilo, não tendo exposição dos participantes da pesquisa. Mesmo diante do aparecimento de algum risco (mesmo que mínimo), tipo: desconforto, nervosismo, ansiedade ou estresse, poderá ser feita a suspensão imediata da aplicação do(a) questionário/avaliação, com o referido participante sem qualquer prejuízo ao participante e o mesmo será encaminhado para o serviço de psicologia da Clínica Santa Maria.

Benefícios:

O estudo trará conhecimento aos profissionais e acadêmicos se há correlação entre a ingestão de água fluoretada e o coeficiente de inteligência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem delineada e observa os preceitos éticos exigidos pela legislação, em especial a Resolução 466/12.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os Termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); - Folha de rosto (datada e assinada); - Termo de Compromisso e responsabilidade do pesquisador responsável (datado e assinado); Termo de Compromisso e responsabilidade do pesquisador participante (datado e assinado); - Projeto completo e Instrumento de coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências e/ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2057482.pdf	21/12/2022 10:03:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocep.docx	26/11/2022 17:17:11	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	instrumento.docx	26/11/2022 17:16:23	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE	Aceito

Endereço: Sala da Biblioteca Prof. Júlio Goldfarb, na BR 230, Km 504
Bairro: Cristo Rei CEP: 58.900-000
UF: PB Município: CAJAZEIRAS
Telefone: (83)3531-1346 Fax: (83)3531-1365 E-mail: cepfsm@gmail.com



FACULDADE SANTA MARIA/PB



Continuação do Parecer: 5.833.053

Outros	instrumento.docx	26/11/2022 17:16:23	OLIVEIRA	Aceito
Outros	img167.jpg	26/11/2022 17:15:28	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	26/11/2022 17:14:57	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimento.docx	26/11/2022 17:13:51	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	26/11/2022 17:13:42	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	responsavel.docx	26/11/2022 17:13:32	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Compromisso.docx	26/11/2022 17:13:11	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	26/11/2022 17:12:56	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	26/11/2022 17:12:45	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	26/11/2022 17:09:03	MARCOS ALEXANDRE CASIMIRO DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Sala da Biblioteca Prof. Júlio Goldfarb, na BR 230, Km 504
Bairro: Cristo Rei CEP: 58.900-000
UF: PB Município: CAJAZEIRAS
Telefone: (83)3531-1346 Fax: (83)3531-1365 E-mail: cepfsm@gmail.com

Página 03 de 04



FACULDADE SANTA MARIA/PB



Continuação do Parecer: 5.833.053

CAJAZEIRAS, 21 de Dezembro de 2022

Assinado por:
Leilane Menezes Maciel Travassos
(Coordenador(a))

Endereço: Sala da Biblioteca Prof. Júlio Goldfarb, na BR 230, Km 504
Bairro: Cristo Rei CEP: 58.900-000
UF: PB Município: CAJAZEIRAS
Telefone: (83)3531-1346 Fax: (83)3531-1365 E-mail: cepfsm@gmail.com

Página 04 de 04

Anexo 2 – Registro de Patente Software Calibra

	11/06/2018 08:32 29409191005390954
Pedido de Registro de Programa de Computador - RPC - Pedido de Registro de Programas de Computador - RPC	
Número do Processo: 512018000925-5	
Dados do Titular	
Titular 1 de 1	
Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA	
Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica	
CPF/CNPJ: 24098477000110	
Nacionalidade: Brasileira	
Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa	
Endereço: Cidade Universitária	
Cidade: João Pessoa	
Estado: PB	
CEP: 58059-900	
País: Brasil	
Telefone: (83) 32167558	
Fax:	
Data de Criação: 01/01/2018	
- § 2º do art. 2º da Lei 9.609/98: "Fica assegurada a tutela dos direitos relativos a programa de computador pelo prazo de cinquenta anos contados a partir de 1º de janeiro do ano subsequente ao da sua publicação ou, na ausência desta, da sua criação"	
Título: Calibra - Sistema de Avaliação de Escores de Cárie e Calibração In Lux	
Algoritmo hash: SHA-512 - Secure Hash Algorithm	
Resumo digital hash: 0BE0A9A73A255BC66823669B1369ECBDFB9E3499BFA879A36A337DF2EDED7DAD4B7039086DF815C31751A8B15F311045B0F400E97F0E0F12FA6DDCDB71CD188	
§1º e Incisos VI e VII do §2º do Art. 2º da Instrução Normativa: O titular é o responsável único pela transformação, em resumo digital hash, dos trechos do programa de computador e demais dados considerados suficientes para identificação e caracterização, que serão motivo do registro. O titular terá a inteira responsabilidade pela guarda da informação sigilosa definida no inciso III, § 1º, art. 3º da Lei 9.609 de 19 de fevereiro de 1998.	
Linguagem: PHP	
SQL	
HTML	
Campo de Aplicação: AN01-SOCIEDADE (SISTEMA SOCIAL, ESTRUTURA, SITUAÇÃO, MOBILIZAÇÃO, CONTROLE, MUDANÇA E REFORMA SOCIAL) AN02-DESENV SOC (PLANEJAMENTO SOCIAL, POLÍTICA SOCIAL, AÇÃO SOCIAL, BEM-ESTAR SOCIAL, NÍVEL OU PADRÃO DE VIDA) IF02-DOCUMENTAÇ (ANÁLISE DA INFORMAÇÃO, PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÃO, ARMAZENAMENTO, RECUPERAÇÃO, DISSEMINAÇÃO, INTERCÂMBIO, BIBLIOFILIA, BIBLIOLOGIA, BIBLIOMETRIA) SD01-SAÚDE (POLÍTICA DE SAÚDE, HIGIENE, SAÚDE FÍSICA, MENTAL, PÚBLICA) SD03-DOENÇA (CONGÊNITA, INFECCIOSA, DO SISTEMA REPRODUTOR, DO SISTEMA GLANDULAR, ETC)	
Tipo de Programa: AP01 - APLICATIVOS	
GI01 - GERENCIADOR DE INFORMAÇÕES	
GI04 - GERADOR DE RELATÓRIOS	
TC01 - APLICAÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	
TC03 - RECONHECIMENTO DE PADRÕES	