



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA DE LAGARTO

RICARDO BARBOSA LIMA

EXPOSIÇÃO AO FLÚOR E DESORDENS COGNITIVAS EM CRIANÇAS:
REVISÃO INTEGRATIVA

LAGARTO

2020

RICARDO BARBOSA LIMA

**EXPOSIÇÃO AO FLÚOR E DESORDENS COGNITIVAS EM CRIANÇAS:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho apresentado ao Departamento de Odontologia de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção da aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II e obtenção grau de bacharel e odontologia (cirurgião-dentista).

Orientador: Prof. Dr. Daniel Maranha da Rocha

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Katharina Morant
Holanda de Oliveira-Vanderlei.

LAGARTO

2020

RICARDO BARBOSA LIMA

**EXPOSIÇÃO AO FLÚOR E DESORDENS COGNITIVAS EM CRIANÇAS:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho apresentado ao Departamento de Odontologia de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe como requisito para aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II e obtenção do título de bacharel em odontologia.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Maranha da Rocha
(Orientador/Presidente)
Universidade Federal de Sergipe

Prof^ª. Dr^a. Flávia Pardo Salata Nahsan
(Examinadora)
Universidade Federal de Sergipe

Prof^ª. Dr^a. Natália Silva Andrade
(Examinadora)
Universidade Federal de Sergipe

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha avó Rita de Cássia do Nascimento Lima,
ao meu avô Pascoal Almeida Lima Filho (in memoriam),
e à minha bisavó Maria Renilde Almeida Lima (in memoriam).*

*A gratidão pelo incentivo e apoio incondicional nesta trajetória são motivos para
dedicar-lhes este trabalho. Nunca existirão palavras que sejam capazes de exprimir a minha
realização e satisfação em saber que concretizo um sonho graças ao amor e aos
ensinamentos que vocês firmemente me transmitiram.*

*Obrigado por me apoiarem, por acreditarem nos meus sonhos e, sobretudo, por acreditarem
em mim. Por nunca duvidarem que eu chegaria até aqui. Por me mostrarem os reais valores
da perseverança, do trabalho árduo e do respeito ao próximo. À vocês, dedico este trabalho
com meu profundo e eterno amor e carinho.*

“E ainda se vierem noites traiçoeiras

Se a cruz pesada for, Cristo estará contigo

O mundo pode até fazer você chorar

Mas Deus te quer sorrindo.”

AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao **Prof. Dr. Daniel Maranha da Rocha** por todo o apoio nesta e em outras etapas da minha graduação. Poucas pessoas na vida estão realmente dispostas à ajudar o próximo. Você sempre me guiou e orientou para o sucesso acadêmico. Você sempre soube tirar de mim o melhor que eu posso dar. Você sempre soube me corrigir e mostrar o caminho certo para que fosse possível alcançar com firmeza os nossos objetivos acadêmicos. Obrigado por todas as oportunidades que você confiou à mim. Obrigado por todos os ensinamentos que felizmente tive a honra de aprendê-los com você e, com toda certeza, não seriam tão especiais se viessem de outra pessoa. Ao fim desta etapa, me sinto capaz de trilhar novos rumos e me aventurar em novos desafios. Mas, sem sombra de dúvidas, carregarei um pouco do senhor comigo. A sua parceria, sinceridade, objetividade e um jeito divertido e comprometido de ensinar ficaram marcados na minha trajetória e conquistaram a minha enorme **admiração**. Mais uma vez, meu sincero e estimado muito obrigado por tudo, o senhor é incrível.*

*À **Profª. Drª. Katharina Morant Holanda de Oliveira** por ter cruzado o meu caminho acadêmico. Poderia citar inúmeras oportunidades, situações e ocasiões que me fazem ser um admirador acadêmico e um fã de carteirinha do seu trabalho e da sua inteligência. Não consigo explicar a nossa conexão científica durante todos estes longos anos em diversas disciplinas, aulas, trabalhos científicos, artigos, conversas, clínicas, pacientes, risadas e um tanto de coisas que dividimos durante este tempo. Obrigado por ter cruzado o meu caminho. Obrigado por todas as palavras de incentivo e apoio nos momentos mais difíceis deste percurso. Obrigado por me mostrar que ainda vale a pena lutar pelas coisas que acreditamos. Você é um grande exemplo de como é recompensador amar o que se faz e fazer com amor tudo que se propõe. Não sei aonde os caminhos da vida nos levarão, mas eu vou carregar você para sempre nas boas memórias, nos bons conhecimentos e na melhor das **inspirações** de professora, pesquisadora e dentista. Você é sensacional. Estarei sempre na primeira fileira para te aplaudir e dizer o quanto te admiro. Obrigado por tudo, por tanto, por todo esse tempo.*

Aos meus orientadores, meu singelo e verdadeiro muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

À minha família pelo suporte, apoio e aconchego durante toda a minha vida. Em especial, à minha avó Rita, meu avô Fafá (in memoriam), minha mãe Aline, minha irmã Maria Alice, minha tia Laine, meu tio Tercius e minhas primas-sobrinhas Maria Rita e Gabriela. Vocês foram a minha fortaleza nos momentos mais importantes desta trajetória. O meu eterno reconhecimento, a minha generosa gratidão e o meu infinito amor. Á Tathiane, Carlinhos e Enéas por entrarem na minha família e complementarem todo o apoio e suporte. À minha bisavó Renilde (in memoriam), ao meu bisavô Pascoal (in memoriam), à minha tia Nidinha, à minha tia Zá, minha prima Perpétua, à minha madrinha Branca, à minha tia Luzia, à minha tia Gracinha, à minha prima Flávia e à Humberto e Marize por terem feito parte de forma significativa desta jornada me dando amparo e suporte em diversas etapas.

Aos meus amigos da odontologia, em especial à Isaías, Eloize, Danielle, Bruna, Carina Silva, Maria Heloíza e Carlos Alberto. Vocês trouxeram amor, alegria, diversão e aprendizado à minha vida. Não teria sido tão bom sem vocês ao meu lado. À minha dupla, Isaías, por toda parceria, confiança e entrega nesta jornada. Aos meus amigos da vida, em especial à Samuka, Camilla, Mariana, Natália, João Paulo, Zaíra, Ana Vitória, Amanda, Geovana, Ariane, Vitor, André, Sanjuan, Silas, Andressa, Davi, Aline, Gabriel e Juliely pelos momentos de fraternidade, confiança, diversão, lealdade e amor que construímos durante todos estes anos. Aos professores Alessandra, Emeline, Mônica, Kameo, Otília, Fabrício, Fabrícia, Karine, Kelly, Felipe, Repeke, Flávia, Natália, Juliana, Paulo Henrique, Luciana, Cláudia, Fabiano, Paulo Galvanini, Walter Noronha, Raíssa, Luiz Neto, Márcio Taga e Gustavo. Todos sabem os motivos pelos quais devo agradecê-los e sem eles certamente eu não estaria vivendo o hoje. Vocês marcaram profundamente a minha trajetória e estarão eternizados em forma de gratidão, admiração e respeito.

MUITO OBRIGADO!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À Universidade Federal de Sergipe (UFS), em especial ao Departamento de Odontologia de Lagarto (DOL), pela gestão do curso de odontologia no qual fiz parte. Agradeço aos servidores Adriana, Catielma, Izaldina, Danielle, Eduardo, Rosineia, Alysson, Érika, Vanusia e Noelma pelo apoio em todas as atividades acadêmicas desenvolvidas durante a graduação. Vocês me apoiaram e trouxeram mais alegria aos meus dias, facilitando o meu trabalho e contribuindo significativamente na minha formação.

Aos servidores, meu muito obrigado!

RESUMO

EXPOSIÇÃO AO FLÚOR E DESORDENS COGNITIVAS EM CRIANÇAS: REVISÃO INTEGRATIVA

A incorporação do flúor na água potável e nos produtos de saúde bucal tem sido associada à redução da doença cárie, entretanto, observa-se uma crescente preocupação mundial sobre os possíveis toxicidades do flúor no desenvolvimento neurocognitivo de crianças. O objetivo deste estudo é apresentar as evidências atuais sobre a exposição ao flúor e a ocorrência de desordens cognitivas em crianças. Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida em oito bases de dados (Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed, Scientific Electronic Library Online, Web of Science, Scopus, OpenThesis, OpenGrey e fluoridealert.org) por meio de uma estratégia de busca envolvendo descritores e termos-chaves. Um avaliador calibrado selecionou estudos observacionais que avaliaram o desfecho de interesse em indivíduos entre 2 e 15 anos, publicados entre 2012 e 2019, sem restrição de idioma. Inicialmente, 768 estudos foram alcançados, mas apenas 24 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados e sintetizados, sendo 19 estudos transversais e 5 estudos de coorte. De modo geral, 3 estudos avaliaram fluorose dentária, 19 água potável fluoretada e 2 ambos os métodos em relação à desordens cognitivas. A presença de fluorose dentária moderada ou severa e o consumo de água potável com concentrações inadequadas de fluoretos (maior que 1,5 mg / L) esteve associado ao surgimento de desordens cognitivas. Entretanto, as publicações revisadas possuem limitações metodológicas significativas para o desfecho estudado. Não foram encontradas evidências consistentes de desordens cognitivas associadas à exposição adequada ao flúor nas publicações atuais revisadas.

PALAVRAS-CHAVE: Fluoretos; Disfunção Cognitiva; Pré-Escolar; Criança.

ABSTRACT

FLUORIDE EXPOSURE AND COGNITIVE DISORDERS IN CHILDREN: INTEGRATIVE REVIEW

The incorporation of fluoride in drinking water and in oral health products has been associated with the reduction of caries disease, however, there is a worldwide concern about the possible toxicities of fluoride in the neurocognitive development of children. The aim of this study is to present current evidence about fluoride exposure and the occurrence of cognitive disorders in children. It is an integrative review developed in eight databases (Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed, Scientific Electronic Library Online, Web of Science, Scopus, OpenThesis, OpenGrey e fluoridealert.org) through a search strategy involving key descriptors and terms. A calibrated evaluator selected observational studies that assessed the outcome of interest in individuals between 2 and 15 years old, published between 2012 and 2019, without language restriction. Initially, 768 studies were found, but only 24 met the inclusion criteria and were analyzed and synthesized, with 19 cross-sectional studies and 5 cohort studies. In general, 3 studies evaluate dental fluorosis, 19 fluoridated drinking water and 2 both methods in relation to cognitive disorders. The presence of moderate or severe dental fluorosis and the consumption of drinking water with an inadequate fluoride concentration (greater than 1,5 mg / L) was associated with the appearance of cognitive disorders. However, the reviewed publications have methodological limitations relevant to the studied outcome. There was no consistent evidence found of cognitive disorders associated with adequate fluoride exposure in the current revised publications.

KEYWORDS: Fluoride; Cognitive Dysfunction; Preschoolers; Child.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVO.....	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4	RESULTADO.....	20
5	DISCUSSÃO.....	26
6	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento das funções e habilidades cognitivas das crianças dependem de fatores genéticos, comportamentais e ambientais. A capacidade de aprender, a memória e o grau de inteligência são processos complexos e que possuem variáveis intrínsecas e extrínsecas ao organismo humano, tornando-se resultados de interações mútuas destes fatores (MECCA; ANTONIO; MACEDO, 2012; ZHANG et al. 2020). A literatura reporta que a fase pré-escolar, crianças entre dois e cinco anos (BIDZAN-BLUMA; LIPOWSKA, 2018), compreende um período crítico para o desenvolvimento neurocognitivo e desequilíbrios neste período podem interferir no desenvolvimento das funções e habilidades cognitivas das crianças (MECCA; ANTONIO; MACEDO, 2012; KIM et al., 2020).

Na fase pré-escolar, o desenvolvimento das estruturas cerebrais é acentuado e alterações fisiológicas e emocionais dos indivíduos influenciam diretamente este processo, podendo comprometer a capacidade cognitiva dos mesmos (MECCA; ANTONIO; MACEDO, 2012; MURTAZA et al., 2019). Além disso, desnutrição, obesidade, atividades físicas, relações sociais, relações entre pais e filhos, doenças genéticas, doenças infecciosas, doenças psiquiátricas, aleitamento materno, tamanho do perímetro cefálico, status socioeconômico e baixo peso ao nascer são alterações frequentemente associadas ao baixo desempenho cognitivo de crianças (BIDZAN-BLUMA; LIPOWSKA, 2018; MURTAZA et al., 2019; POH et al., 2019; WIDEN et al., 2019; KIM et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

As desordens cognitivas são percebidas, em sua maioria, durante a fase pré-escolar. Neste período, os pais, professores e cuidadores podem observar atrasos ou diferenças no comportamento e na capacidade intelectual dos indivíduos em relação aos demais. Por este motivo, a avaliação cognitiva de pré-escolares é fundamental para identificar possíveis alterações da cognição. Entretanto, determinar a causa destes eventos pode ser uma tarefa difícil devido à complexidade dos processos de desenvolvimento cognitivo que ocorrem neste período da vida (MECCA; ANTONIO; MACEDO, 2012; UNAL et al., 2017; JIROUT et al., 2019).

Conforme literatura atual, podemos encontrar estudos que sugerem uma associação entre a exposição ao flúor e a ocorrência de distúrbios cognitivos em crianças (GUTH et al., 2020). Em muitas regiões e países, a água potável é enriquecida com flúor para proporcionar controle e prevenção da doença cárie. Entretanto, um crescente número de publicações associa a exposição ao flúor a efeitos neurotóxicos para a saúde dos seres humanos, relacionando-os ao desenvolvimento neurocognitivo (BARRETT, 2017; GRANDJEAN et al., 2019). Metanálises disponíveis sobre o tema sugerem, em conjunto, que a exposição ao flúor em doses inapropriadas pode estar diretamente associada ao surgimento de fluorose dentária e à ocorrência de distúrbios cognitivos em crianças (TANG et al., 2008; CHOI et al., 2012; DUAN et al., 2018).

De fato, o flúor adicionado à água potável é capaz de reduzir a prevalência de dentes cariados e perdidos por cárie. A incorporação deste elemento ao esmalte dental torna-o mais resistente à perda de minerais provocados pelos produtos bacterianos dos biofilmes dentais e dos alimentos ácidos. Embora o organismo possua mecanismos naturais de remineralização dental, o flúor aumenta a resistência à doença cárie e traz impactos significativos na redução desta doença em crianças de diversos países no mundo, incluindo o Brasil (BARRETT, 2017; CURY et al., 2019; GRANDJEAN et al., 2019).

Em todo o mundo, crianças são frequentemente acometidas pela doença cárie, especialmente aquelas que vivem em países subdesenvolvidos e que são vulneráveis socioeconomicamente. Por este motivo, a fluoretação das águas continua sendo uma estratégia a nível de prevenção primária em saúde pública. A concentração segura e eficiente de flúor na água potável situa-se em 0,7 mg / L, embora os valores entre 0,8 mg / L e 1,5 mg / L possam ser adequados e aceitos em alguns contextos (FRAZÃO; PERES; CURY, 2011; CANGA et al., 2019). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, o valor máximo possível (VMP) de fluoreto na água potável é de 1,5 mg / L (BRASIL, 2006). Entretanto, devido aos riscos relacionados, como a fluorose dentária, é necessário ter cautela na disponibilização de fluoretos para crianças, especialmente na fluoretação das águas (BARRETT, 2017; CURY et al., 2019).

A compreensão da exposição pré-escolar ao flúor é importante pois o amadurecimento das estruturas cerebrais deste período ocorre simultaneamente ao período

crítico de desenvolvimento neurocognitivo, tornando os pré-escolares vulneráveis à desordens cognitivas caso estes eventos não ocorram de forma saudável ao organismo. Quando ocorrem, desempenhos cognitivos inferiores poderão ser observados nos períodos subsequentes, quando estes indivíduos serão crianças, adolescentes e adultos (BROADBENT et al., 2015; AOUN et al., 2018).

2 OBJETIVO

2 OBJETIVO

Apresentar as evidências atuais sobre a exposição ao flúor e a ocorrência de desordens cognitivas em crianças.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. As etapas desenvolvidas nesta pesquisa bibliográfica foram: elaboração da pergunta norteadora, definição do objetivo, delimitação dos critérios de inclusão e exclusão, seleção das bases de dados científicas a serem consultadas, elaboração da estratégia de busca com palavras e termos-chaves, rastreamento dos estudos, calibração do avaliador, seleção e extração de dados, análise das evidências científicas encontradas, síntese e apresentação dos resultados observados (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; RUSSEL, 2005; OLIVEIRA; DE OLIVEIRA; BERGAMASCHI, 2006; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SOARES et al., 2014).

A pergunta que norteou o desenvolvimento desta revisão integrativa foi: quais as evidências atuais disponíveis sobre a ocorrência de distúrbios cognitivos em crianças expostas ao flúor? Como critérios de inclusão, foram selecionados e incluídos apenas estudos científicos transversais ou longitudinais (caso-controle ou coorte) que avaliaram a ocorrência de distúrbios cognitivos por meio de diversos instrumentos aplicados em crianças (entre 2 e 15 anos) expostas ao flúor, que descreveram com clareza os métodos investigativos adotados, que puderam ser acessados na íntegra nas bases de dados ou literatura cinzenta, que foram publicados entre 2012 e 2019 (seja na versão online ou impressa) e que relataram concordância com as diretrizes de pesquisa com seres humanos, sem restrição de idioma.

As bases de dados científicas consultadas para o rastreamento dos estudos científicos foram: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Web of Science* e *Scopus*. A literatura cinzenta foi consultada nas bases de dados *OpenThesis*, *OpenGrey* e *fluoridealert.org*. A estratégia de busca foi composta pelos descritores extraídos do *Medical Subject Headings* (MeSH): “fluoride”, “fluorides”, “fluorosis”, “cognition disorders”, “cognitive dysfunction”, “cognitive decline”, “cognitive impairment” e “cognition”. Além destes, foram utilizados os termos-chave: “fluoride exposure”, “cognitive deficits”, “intelligence quotient” e “cognitive outcomes”. A combinação de descritores, termos-chave e operadores booleanos, bem como o quantitativo de estudos alcançados durante o rastreamento em cada base de dados científica consultada estão apresentados no quadro 1.

Quadro 1. Rastreamento de estudos por meio da estratégia de busca.

Base de dados consultadas	Estratégia de busca aplicada nas base de dados	Data da última busca e quantitativo de estudos rastreados
BVS	((fluoride OR fluoride exposure OR fluorosis) AND (intelligence quotient OR cognition OR cognition disorders OR cognitive dysfunction OR cognitive decline OR cognitive deficits OR cognitive impairment OR cognitive outcomes))	22/12/2019 391 resultados
PubMed		22/12/2019 84 resultados
SciELO		03/12/2019 2 resultados
Web of Science		03/12/2019 100 resultados
Scopus		03/12/2019 6 resultados
OpenThesis		03/12/2019 28 resultados
OpenGrey		03/12/2019 Sem resultados
flouoridealert.org		22/12/2019 153 resultados

Fonte: dados obtidos por meio desta pesquisa bibliográfica.

A seleção dos artigos ocorreu mediante consulta exploratória, qualitativa e sistematizada dos títulos, resumos e estudos na íntegra. Inicialmente, os títulos foram lidos em busca das palavras-chaves e possível adequação ao objetivo. Em seguida, os resumos foram lidos para identificar estudos com adequação parcial aos critérios de inclusão e exclusão propostos.

Quando parcialmente adequados, os estudos foram completamente lidos e a decisão final pela inclusão nos resultados era finalizada. As inadequações pelo título, resumo ou leitura do estudo completo geraram a exclusão dos mesmos. Não foram utilizados filtros ou comandos especiais nas bases de dados. Foram realizadas buscas adicionais nas referências

dos estudos incluídos em busca de outros estudos que não foram alcançados pela estratégia de busca aplicada. O rastreamento ocorreu entre os dias 03 e 22 de dezembro de 2019.

Visando minimizar os vieses, o rastreamento e a seleção dos estudos foram realizados pelo mesmo avaliador por meio das mesmas estratégias de busca nas bases de dados. Para verificar a concordância intraexaminador previamente à seleção definitiva dos estudos, o pesquisador avaliou 83 estudos alcançados na base de dados PubMed em duas rodadas distintas, com intervalo de 15 dias entre elas. Em cada rodada, o pesquisador atribui a cada estudo a sua inclusão ou exclusão pela leitura do título, resumo ou estudo completo. A concordância bruta observada foi de aproximadamente 96% e o coeficiente Kappa intraexaminador (κ) observado foi de 0,94 ($\kappa = 0,94$).

O avaliador calibrado definiu o escopo de artigos a serem incluídos e os dados extraídos dos estudos por este avaliador foram revisados pelo mesmo em momento posterior para verificar compatibilidade com os estudos originais e corrigir as eventuais divergências. Quando necessário, um avaliador experiente esteve disponível durante toda a execução desta etapa. Cada estudo incluído foi submetido a um processo de detalhamento metodológico previamente à síntese dos resultados, visando categorizar os estudos de forma concisa e permitir uma compreensão dos desfechos à luz dos métodos investigativos adotados.

As variáveis de interesse desta revisão integrativa foram: os tipos de exposição ao flúor avaliados em cada estudo (incluindo os critérios para avaliá-los), os instrumentos utilizados para avaliar o desempenho cognitivo dos indivíduos e os dados sobre a ocorrência de desordens cognitivas identificadas em cada estudo. O resultado do rastreamento e a inclusão dos estudos estão apresentados na figura 1. As principais informações sobre os desfechos dos estudos incluídos foram sintetizadas e apresentadas nos quadros 2 e 3.

4 RESULTADO

4 RESULTADO

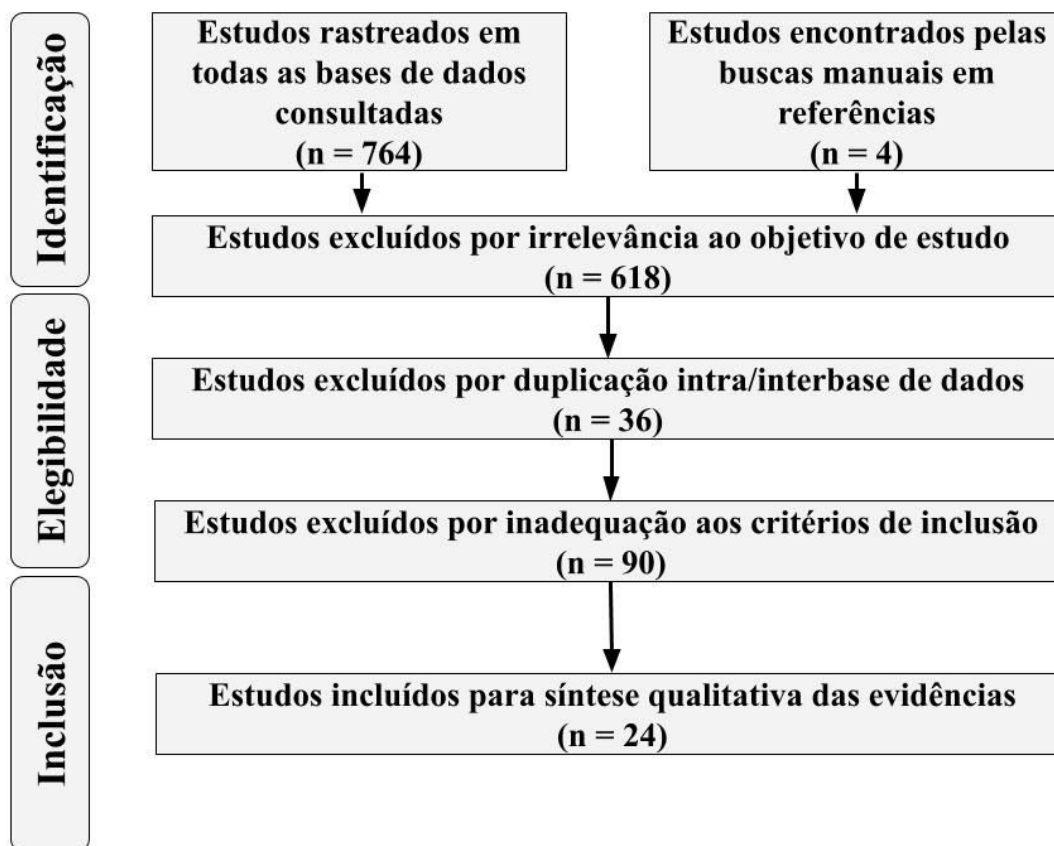


Figura 1. Fluxograma do rastreamento e seleção dos estudos.

Quadro 2. Principais informações e desfechos dos estudos que consideraram a fluorose dentária e a ocorrência de desordens cognitivas.

Autoria Ano País	Amostra e faixa etária	Métodos investigativos	Houve comparação da cognição com a fluorose dentária?	Associação entre as variáveis estudadas?
Sharma et al. 2018 Índia	600 crianças entre 10 e 14 anos	Transversal. <i>Dean Index</i> e amostras de água potável	Sim	Negativa
Choi et al. 2015 China	51 crianças entre 6 e 8 anos	Transversal. <i>Dean Index</i> e amostras de água potável e urina	Sim	Positiva
Khan et al. 2015 Índia	429 crianças entre 6 e 11 anos	Transversal. <i>Dean Index</i>	Sim	Positiva

Asawa et al. 2014 Índia	304 crianças entre 8 e 10 anos	Transversal. <i>Dean Index</i>	Sim	Positiva
Wei et al. 2014 China	741 crianças entre 8 e 12 anos	Transversal. <i>Dean Index</i> e amostras de urina	Sim	Positiva

Foram consideradas positivas as associações onde o grau de fluorose dentária ou residir em zona endêmica para fluorose dentária esteve associado à redução das habilidades cognitivas de modo significativo.

Fonte: dados obtidos por meio desta pesquisa bibliográfica.

Quadro 3. Principais informações e desfechos dos estudos que consideraram a concentração de flúor e a ocorrência de desordens cognitivas.

Autoria Ano País	Amostra (faixa etária)	Métodos investigativos	Concentração de fluoretos na água potável*	Associação entre as variáveis estudadas?
Till et al. 2020 (online: 2019) Canadá	398 binômios mãe-filho e crianças entre 3 e 4 anos	Coorte. Amostras de água potável e urina. Dados sobre o flúor	0,13±0,05 à 0,59±0,07 mg / L	Positiva
Green et al. 2019 Canadá	601 binômios mãe-filho e crianças entre 3 e 4 anos	Coorte. Amostras de água potável e urina	0,13±0,06 à 0,59±0,08 mg / L	Positiva
Bashash et al. 2018 México	213 binômios mãe-filho e crianças entre 6 e 12 anos	Coorte. Amostras de urina. Dados sobre o flúor	0,15 à 1,38 mg / L (sugerido)	Positiva
Bashash et al. 2017 México	299 binômios mãe-filho e crianças entre 4 e 12 anos	Coorte. Amostras de urina. Dados sobre o flúor	0,15 à 1,38 mg / L (sugerido)	Positiva
Broadbent et al. 2015 Nova Zelândia	992 crianças entre 7 e 13 anos	Coorte. Dados sobre o flúor	0,0 à 1,0 mg / L	Negativa
Wang et al. 2020 (online: 2019) China	571 crianças entre 7 e 13 anos	Transversal. Amostras de água potável e urina	0,2 à 3,9 mg/L	Positiva
Cui et al. 2018 China	323 crianças entre 7 e 12 anos	Transversal. Amostras de urina	0,2 à 2,49 mg / L (sugerido)	Positiva
El Sehmawy	1.000 crianças	Transversal.	1,903±1,061 mg / L	Positiva

et al. 2018 Egito	entre 4 e 11 anos	Amostras de água potável		
Induswe et al. 2018 Quênia	269 crianças entre 13 e 15 anos	Transversal. Amostras de água potável	0,0 à 2,6 ou mais mg / L	Positiva
Mustafa; Younis; Elhag. 2018 Sudão	775 crianças entre 6 e 14 anos	Transversal. Amostras de água potável	0,01 à 2,07 mg / L	Positiva
Sharma et al. 2018 Índia	600 crianças entre 10 e 14 anos	Transversal. <i>Dean Index</i> e amostras de água potável	0,31 à 0,68 mg / L	Negativa
Yu et al. 2018 China	2.886 crianças entre 7 e 13 anos	Transversal. Amostras de água potável e urina	0,2 à 3,9 mg / L	Positiva
Razdan et al. 2017 Índia	219 crianças entre 12 e 14 anos	Transversal. Amostras de água potável	0,6 à 4,99 mg / L	Positiva
Aravind et al. 2016 Índia	288 crianças entre 10 e 12 anos	Transversal. Amostras de água potável	1,2 ou menos à 2,0 ou mais mg / L	Positiva
Choi et al. 2015 China	51 crianças entre 6 e 8 anos	Transversal. <i>Dean Index</i> e amostras de água potável e urina	1,0 à 4,07 mg / L	Negativa
Sebastian; Sunitha. 2015 Índia	405 crianças entre 10 e 12 anos	Transversal. Dados sobre amostras de água potável em diferentes regiões	0,4 à 2,2 mg / L	Positiva
Zhang et al. 2015 China	180 crianças entre 10 e 12 anos	Transversal. Amostras de água potável e urina	0,58 à 1,57 mg / L	Positiva
Karimzade; Aghaei; Mahvi. 2014 Irã	39 crianças entre 9 e 12 anos	Transversal. Dados sobre amostras de água potável em diferentes regiões	0,25 à 3,94 mg / L	Positiva
Nagarajappa et al. 2013 Índia	100 crianças entre 8 e 10 anos	Transversal. Dados sobre amostras de água potável em diferentes regiões	0,5 à 3,5 mg / L	Positiva
Saxena; Sahay; Goel. 2012 Índia	120 crianças de 12 anos	Transversal. Amostras de água potável e urina	1,5 ou menos à 4,5 ou mais mg / L	Positiva
Seraj et al. 2012	293 crianças entre 6 e 11 anos	Transversal. Dados sobre amostras de	0.8±0.3 à 5.2±1.1 mg / L	Positiva

Irã		água potável em diferentes regiões		
*: média±desvio padrão, variação em toda a amostra ou divisão por grupos de análise.				

Fonte: dados obtidos por meio desta pesquisa bibliográfica.

Dos 24 estudos incluídos nesta revisão, oito foram realizados na Índia, seis na China, dois no Canadá, dois no México, dois no Irã, um na Nova Zelândia, um no Sudão, um no Egito e um no Quênia. No que se refere ao tipo de estudo, 19 foram estudos transversais e cinco foram estudos de coorte. De modo heterogêneo, foram avaliadas 12.096 crianças e a fonte de flúor pela qual estas foram expostas foi a água potável fluoretada em 23 dos 24 estudos analisados. Um estudo considerou a exposição ao flúor pela queima de carvão, avaliando o status da fluorose dentária relacionada. Apenas um estudo avaliou a exposição à dentifrício fluoretado e comprimidos contendo flúor associados ao consumo de água potável fluoretada.

Considerando os métodos investigativos adotados para mensurar a concentração de flúor em cada estudo incluído nesta revisão, 13 estudos realizaram coletas de amostras da água potável, 11 estudos realizaram coletas de amostras de urina das crianças e/ou das mães envolvidas, cinco estudos investigaram fluorose dentária de forma clínica e oito estudos consideraram dados pré-existentes sobre a concentração de flúor na água potável ou produtos fluoretados. É possível observar que nove estudos adotaram combinações duplas e dois estudos combinações triplas de métodos investigativos, enquanto 13 estudos adotaram apenas um método investigativo.

Os testes cognitivos aplicados foram *Raven's Standard Progressive Matrices*, *Raven's Coloured Progressive Matrices*, *Seguin Form Board Test*, *Raymond B. Cattell Test* (versão iraniana), *Combined Raven's Test for Rural China*, *Wechsler Primary and Preschool Scale of Intelligence - III*, *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence*, *Conners's Continuous Performance Test*, *Draw-A-Person*, *Wechsler Intelligence Scale for Children - V*, *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*, *McCarthy Scales of Children's Abilities*, *Wide Range Assessment of Memory and Learning* e *Wechsler Intelligence Scale for Children (Revised) - IV*. Os instrumentos mais utilizados foram as matrizes progressivas de Raven, onde cinco estudos utilizaram as matrizes progressivas padrão e três utilizaram as matrizes progressivas

coloridas. Além destes, as matrizes combinadas de Raven adaptadas para estudos em populações rurais da China foram utilizadas em outros quatro estudos.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Diversos países em continentes diferentes da Ásia, como Canadá e México (América do Norte), Sudão, Quênia e Egito (África) e Nova Zelândia (Oceania) têm se preocupado com a exposição de crianças ao flúor. Entretanto, considerando esta e outras revisões bibliográficas, a China, Índia e Irã se destacam na produção de publicações dentro desta temática. Neste e em outros estudos bibliográficos não foram encontrados estudos desenvolvidos na Europa, América Central ou América do Sul (TANG et al., 2008; CHOI et al., 2012; DUAN et al., 2018; GRANDJEAN et al., 2019).

É importante reconhecer que alguns países, como a China, podem apresentar níveis de fluoretação das águas diferentes entre áreas rurais e urbanas. Como consequência, não é incomum observar fluorose dentária endêmica em diversos estudos desenvolvidos neste país, especialmente nas comunidades rurais, onde alguns estudos relacionados à ocorrência de distúrbios cognitivos foram realizados (ZHOU et al., 2018; CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2019). Um recente inquérito nacional de saúde bucal realizado na China, publicado em 2018 com 27.495 estudantes, verificou-se que 13,4% da amostra apresentou fluorose dentária, sendo 2,3% moderada e 0,5% severa (ZHOU et al., 2018).

Outro fator importante a ser considerado sobre os estudos realizados na China refere-se ao controle de outros componentes além do flúor na água potável, como o arsênio, que têm sido relacionado a efeitos neurotóxicos em crianças (TSUJI et al., 2015). Considerando análises de águas subterrâneas, pode-se inferir que 19,6 milhões de chineses estão vulneráveis à este elemento (RODRÍGUEZ-LADO et al., 2013), bem como alguns rios analisados apresentam concentrações diferentes do mesmo. Por se tratar de um país de grande extensão territorial, pode ser tendencioso generalizar tais resultados, embora a concentração deste componente seja importante ao avaliar a água potável e a ocorrência de distúrbios cognitivos neste e em outros países (LIU et al., 2018; BJORKLUND et al., 2018; WANG et al., 2019).

Apesar disso, a abordagem de El Sehmawy e colaboradores (2018) realizada no Egito verificou a concentração de arsênio, cádmio e flúor na água potável. Em seus resultados, os

autores reportaram que a concentração média de flúor foi 1,9 mg / L, enquanto os níveis de arsênio e cádmio estavam controlados. Ademais, crianças expostas a concentrações superiores a 1,5 mg / L obtiveram coeficiente de inteligência menor em relação ao grupo controle exposto à níveis médios inferiores à 1,5 mg / L (EL SEHMAWY et al., 2018).

Apenas dois estudos não demonstraram associação positiva entre a concentração elevada de flúor e a ocorrência de desordens cognitivas: Sharma e colaboradores (2018) e Broadbent e colaboradores (2015). Além disso, Choi e colaboradores (2015) observaram apenas na fluorose dentária, não encontrando esta associação para a concentração de fluoreto na água potável. Entretanto, devido aos diferentes métodos de mensuração da exposição ao flúor, aos diferentes níveis de flúor observados nos estudos e aos diferentes testes cognitivos aplicados, é inviável discuti-los de forma homogênea.

Sharma e colaboradores (2018) desenvolveram um estudo transversal com 600 crianças entre dez e quatorze anos expostas à água potável fluoretada, cuja concentração de flúor variou entre 0,31 e 0,68 mg / L. De modo adicional, como forma de assegurar que os participantes foram expostos a concentrações inadequadas de flúor, os autores avaliaram a prevalência e a severidade da fluorose dentária em sua amostra. Em seus resultados, com uma amostra significativa, os autores não observaram diferenças estatísticas no nível de inteligência dos participantes expostos ao flúor em diferentes concentrações (SHARMA et al., 2018). Nos demais estudos transversais, a presença de fluorose dentária, especialmente moderada ou severa, foi associada à redução das habilidades cognitivas nos instrumentos aplicados (WEI et al., 2014; ASAWA et al., 2014; KHAN et al., 2015; CHOI et al., 2015).

Considerando a concentração de flúor na água potável nos estudos transversais, com exceção de Sharma e colaboradores, observa-se valores superiores a 1,5 mg / L de flúor em alguns de seus participantes, onde apenas Choi e colaboradores (2015), com concentrações entre 1 e 4,07 mg / L, não observaram redução das habilidades cognitivas das crianças estudadas por diversos instrumentos aplicados (SERAJ et al., 2012; SAXENA; SAHAY; GOAL, 2012; NAGARAJAPPA et al., 2013; KARIMZADE; AGHAEI; MAHVI, 2014; ZHANG et al., 2015; SEBASTIAN; SUNITHA, 2015; ARAVIND et al., 2016; RAZDAN et al., 2017; YU et al., 2018; MUSTAFA; YOUNIS; ELHAG, 2018; INDUSWE et al., 2018; EL SEHMAWY et al., 2018; CUI et al., 2018; WANG et al., 2019).

Considerando as abordagens longitudinais, Broadbent e colaboradores (2015), em um estudo prospectivo de coorte iniciado em 1972, abordou 992 crianças entre sete, treze e 38 anos expostas à água potável fluoretada até os cinco anos, cuja concentração de flúor variou 0,0 e 1,0 mg / L, associada ao uso de dentifrício fluoretado e comprimidos de flúor com 0,5 mg. Em seus resultados, os autores reportam que não foram observadas diferenças significativas no QI das crianças expostas ao flúor pela água potável ($p = 0,92$), pelo dentifrício fluoretado ($p = 0,32$) e pelo comprimido de fluoreto ($p = 0,71$) em relação aos seus pares não expostos. Apesar da amostra significativa, os autores utilizaram dados pré-existentes sobre a concentração de fluoretos, sem análise própria da concentração deste elemento na água potável ou na urina dos participantes (BROADBENT et al., 2015).

Os demais estudos longitudinais, por outro lado, sugerem significativas associações entre o consumo de flúor e a ocorrência de desordens cognitivas em crianças. Till e colaboradores (2020), no Canadá, concluíram que diferenças nas concentrações de flúor podem estar associadas à redução do coeficiente de inteligência de crianças entre três e quatro anos alimentadas artificialmente em relação à crianças com amamentação natural. Os autores investigaram 398 binômios mãe-filho desde a gestação (TILL et al., 2020).

Entretanto, considerando os procedimentos adotados por Till e colaboradores (2020), considerações importantes precisam ser pontuadas antes de extrapolar seus achados. Inicialmente, é válido pontuar que os autores utilizaram dados secundários para determinar a fluoretação da água potável, a quantidade de água fluoretada para reconstituir a fórmula e a frequência de ingestão de leite reconstituído pelas crianças alimentadas artificialmente. Além disso, o desempenho cognitivo inferior foi observado em alguns modelos de ajustes e subtestes do instrumento cognitivo, não sendo homogêneo em todas as comparações entre crianças expostas aos fluoretos ou não.

Na mesma perspectiva, Green e colaboradores (2019), no Canadá, observaram que as mães expostas à concentrações inadequadas de flúor durante a gestação (controladas pela concentração de flúor na urina no período gestacional) estiveram associadas à filhos com coeficiente de inteligência reduzido quando comparados à pares com exposição saudável. Os autores investigaram 601 binômios mãe-filho desde a gestação, mas a quantidade de participantes nas exposições avaliadas foi menor de acordo com a disponibilidade dos dados.

Entretanto, os resultados destes autores também precisam de cautela ao serem extrapolados, pois as diferenças foram observadas apenas em crianças do sexo masculino (GREEN et al., 2019).

No México, Bashash e colaboradores (2017) e Bashash e colaboradores (2018) desenvolveram dois estudos de coorte avaliando a exposição ao flúor e a ocorrência de distúrbios cognitivos neste país. Em 2017, os autores avaliaram 299 binômios mãe-filho entre quatro e doze anos e chegaram à conclusão que o aumento da concentração de flúor na urina materna durante a gestação esteve associado à coeficiente de inteligência reduzido em suas proles. Em 2018, a avaliação ocorreu em 213 binômios mãe-filho entre seis e doze anos e concluíram que o aumento da concentração de flúor na urina materna durante a gestação esteve associado à sinais e sintomas do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (BASHASH et al., 2017; BASHASH et al., 2018).

Na mesma perspectiva, os resultados de Bashash e colaboradores (2017) e Bashash e colaboradores (2018) demandam de ressalvas antes de serem extrapolados e pertencem à mesma coorte (ELEMENT). Inicialmente, em nenhum dos dois estudos a quantidade de fluoreto na água potável é mensurada, embora Bashash e colaboradores (2017) se referem às possíveis concentrações de flúor com base em outros estudos para a amostra. Além disso, na avaliação da exposição, os mesmos autores relatam que é provável a exposição ao flúor pelo sal de cozinha, pois esta estratégia é adotada no México. Além disso, a ingestão de flúor após o nascimento não foi abordada nos resultados, embora o instrumento cognitivo tenha sido aplicado, no mínimo, após quatro anos do nascimento.

Outras condições neurológicas, como transtorno do espectro autista e doença de Alzheimer, têm sido associadas à exposição inadequada ao flúor (GOSCHORSKA et al., 2018; STRUNECKA; STRUNECKY, 2019). Não é incomum observar prevalências significativas de autismo em países com água fluoretada e fluorose dentária recorrente. Demonstrado por estudos *in vitro* e em modelos animais, o flúor pode estar associado à disfunção metabólica e mitocondrial, estresse oxidativo, inflamação e imunoexcitotoxicidade. Este conjunto de alterações é amplamente investigado em estudos etiopatogênicos para ambas as condições (BLAYLOCK; MAROON, 2011; STRUNECKA et al., 2018; WANG et al.,

2020). Além disso, existem publicações sobre a influência do flúor sobre os hormônios da tireóide e suas funções durante a infância. Neste período, os hormônios tireoidianos são essenciais no desenvolvimento do cérebro (WAUGH, 2019).

Entretanto, é necessário reconhecer o importante papel dos fluoretos na saúde bucal. Uma série de revisões sistemáticas *Cochrane* avaliaram as mais diversas exposições ao flúor e seu impacto na prevenção da doença cárie, a principal indicação odontológica para o uso coletivo e individual deste elemento. Dentre todas as estratégias possíveis, além da fluoretação da água, é possível adicionar flúor em dentifrícios (WALSH et al., 2019), leite (YEUNG; CHONG; GLENNY, 2015), colutórios (MARINHO et al., 2016), géis (MARINHO et al., 2015), vernizes (MARINHO et al., 2013) e comprimidos (TUBERT-JEANNIN et al., 2011; TAKAHASHI et al., 2017). Entretanto, considerando tais estratégias, apenas a relação entre a água fluoretada e a ocorrência de desordens cognitivas têm sido amplamente investigada (IHEOZOR-EJIOFOR et al., 2015; CURY et al., 2019).

Sobre a fluoretação das águas e a saúde bucal, Iheozor-Ejiofor e colaboradores (2015) concluíram que, embora haja limitações referentes ao período de publicação e ao risco de viés nos estudos incluídos, a fluoretação da água pode reduzir o índice de dentes cariados, perdidos ou obturados nas dentições decídua e mista. Além disso, a fluoretação da água pode provocar o aumento da quantidade de crianças livres de cárie em ambas as dentições (IHEOZOR-EJIOFOR et al., 2015).

Meyer, Margaritis e Mendelsohn (2018) reportaram efeitos protetores da água fluoretada para crianças e adolescentes entre zero e dezoito anos, considerando uma análise feita cinco anos após a interrupção da fluoretação. McLaren e Singhal (2016), por meio de uma revisão sistemática, sugerem que a interrupção da fluoretação da água pode estar associada ao aumento médio da cárie. Além disso, estudos recentes sobre os efeitos da água fluoretada, como Kim e colaboradores (2017) e Slade e colaboradores (2018), revelam que esta estratégia é capaz de reduzir o índice de dentes cariados, perdidos e obturados em crianças, seja na dentição decídua ou permanente. De modo tão significativo quanto, a fluoretação da água pode reduzir as disparidades em saúde bucal infantil (MCLAREN; SINGHAL, 2016; KIM et al., 2017; SLADE et al., 2018; MEYER, MARGARITIS; MENDELSON, 2018).

Para os odontopediatras, controlar a ingestão de flúor pelas crianças pode ser um desafio. No consultório odontológico, apenas perguntas subjetivas podem ser realizadas para investigar o acesso e a oferta de flúor dos cuidadores para seus filhos. Excluindo sinais clínicos, como a fluorose dentária, não há garantia de exposição ao flúor. Em crianças, o nível total de fluoreto ingerido diariamente não deve ser superior à 0,07 mg / Kg (SOUSA et al., 2018; CURY et al., 2019). Portanto, é fortemente recomendado por estes profissionais que os pais/responsáveis se atentem para a quantidade de dentifrício colocada na escova dental, de acordo com a faixa etária, visto que crianças em idade pré-escolar apresentam um risco aumentado de ingestão indevida por não apresentarem maturidade suficiente no reflexo de deglutição (LIMA; CURY, 2001). Entretanto, apesar dos diversos veículos odontológicos disponíveis, é a fluoretação da água que tem sido associada ao surgimento de fluorose dentária em crianças, provocada especialmente por concentrações inadequadas deste elemento durante o desenvolvimento dos germes dentais (SOUSA et al., 2018; CURY et al., 2019).

A fluorose dentária, resultado da exposição crônica ao flúor, pode afetar os germes dentais durante a fase de desenvolvimento e formação dos dentes propriamente ditos. Após os dentes estarem formados, fenômeno este que frequentemente ocorre entre os sete e oito anos, o flúor não provocará fluorose dentária. Entretanto, a exposição ao flúor deve ser mantida para a prevenção da doença cárie ao longo da vida e o risco de fluorose dentária não supera esse benefício. Em países que adotam a fluoretação da água de forma adequada, como Brasil, Austrália e Estados Unidos da América, a prevalência desta condição é baixa e majoritariamente categorizada como muito leve (SOUSA et al., 2018; CURY et al., 2019). Em paralelo, como sugere o resultado desta e de outra investigação bibliográfica, a associação entre fluorose dentária e desordens cognitivas é verificada em estágios moderados e severos (SAEED; MALIK; KAMAL, 2019).

No Brasil, a fluoretação das águas teve início na década de 50 e perdura até os dias atuais como estratégia coletiva de controle e prevenção da doença cárie. A fluoretação expandiu e alcançou um número maior de municípios nos últimos anos, embora muitos municípios ainda não contemplem esta medida, mesmo prevista pela legislação brasileira para todo o país desde 1974. A fiscalização deste processo é função da vigilância sanitária de cada município, idealmente por um mecanismo de heterocontrole. Entretanto, apenas 48,5% dos

municípios fluoretados realizam heterocontrole (STANCARI; DIAS JÚNIOR; FREDDI, 2014; FRAZÃO; NARVAI, 2017; RONCALLI et al., 2019).

Nessa perspectiva, a necessidade de controle da fluoretação da água potável situa-se entre um limiar saudável para prevenir fluorose dentária e possíveis desordens cognitivas ao passo de promover o controle da doença cárie (SOUSA et al., 2018; CURY et al., 2019). Além de controle *in vitro* por meio de amostras de água potável fluoretada, coleta e análise de amostras de urina são ferramentas adequadas para o monitoramento da ingestão de flúor por crianças. Embora alguns estudos que adotaram esta técnica apresentem diferentes métodos de padronização, o nível de fluoreto urinário saudável situa-se entre 0,05 e 0,07 mg / Kg por dia, garantindo uma relação positiva deste elemento com o organismo (IBIYEMI et al., 2018; TILL et al., 2018; IDOWU et al., 2019).

Dados documentais sobre a fluoretação da água no Brasil gerados a partir da análise de 601 municípios com mais de 50 mil habitantes entre 2008 e 2015 reportam a crescente melhoria do sistema brasileiro na vigilância do flúor. De acordo com os dados, nas cidades avaliadas, a cobertura municipal foi de 70,2%. Além disso, 54,3% dos municípios realizam a vigilância para o flúor e esse dado representa metade ou mais de todos os habitantes que têm acesso à água tratada. Além disso, como salientam Roncalli e colaboradores (2019), o Brasil avançou na vigilância para o flúor, embora seja um país de grande extensão territorial e com disparidades em relação às regiões (FRAZÃO; NARVAI, 2017; RONCALLI et al., 2019).

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Não foram encontradas evidências consistentes de desordens cognitivas associadas à exposição adequada ao flúor. As publicações atuais sugerem que exposições inadequadas ao flúor (presença de fluorose dentária moderada/severa ou água potável com concentração de flúor superior à 1,5 mg / L) podem estar associadas à desordens cognitivas, entretanto, todos os estudos revisados possuem limitações metodológicas que não permitem que seus achados sejam extrapolados de forma segura. Além disso, considerando que os benefícios dos fluoretos para a saúde bucal de crianças estão amplamente consolidados, o rigor na fluoretação das águas pode assegurar uma relação saudável entre o flúor e o organismo, sem contraindicá-lo na prevenção e controle da doença cárie. Por fim, estudos prospectivos devidamente delineados com exposições adequadas são necessários para investigar uma relação causa-efeito consistente.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AOUN, A. et al. The Fluoride Debate: The Pros and Cons of Fluoridation. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 23, n. 3, p. 171, 2018. Disponível: <<https://doi.org/10.3746/pnf.2018.23.3.171>>. Acesso em: 03 jan. 2020.
- ARAVIND, A. et al. Effect of fluoridated water on intelligence in 10-12-year-old school children. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 6, n. Suppl 3, p. S237, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.4103/2231-0762.197204>>. Acesso em: 22 dez. 2019.
- ASAWA, K. et al. Assessment of intelligence quotient among schoolchildren of fishermen community of Kutch, Gujarat, India. **International Maritime Health**, v. 65, n. 2, p. 73-78, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.5603/IMH.2014.0017>>. Acesso em: 22 dez. 2019.
- BARKER, J. C. et al. Acceptability of salt fluoridation in a rural latino community in the United States: an ethnographic study. **PloS One**, v. 11, n. 7, p. e0158540, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158540>>. Acesso em: 03 jan. 2020.
- BARRETT, J. R. Low Prenatal Exposures to Fluoride: Are There Neurotoxic Risks for Children?. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 10, p. 104002, 2017. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1289%2FEHP2289>>. Acesso em: 07 jan. 2020.
- BASHASH, M. et al. Prenatal fluoride exposure and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in children at 6–12 years of age in Mexico City. **Environment International**, v. 121, p. 658-666, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.09.017>>. Acesso em: 20 dez. 2019.
- BASHASH, M. et al. Prenatal fluoride exposure and cognitive outcomes in children at 4 and 6–12 years of age in Mexico. **Environmental Health Perspectives**, v. 125, n. 9, p. 097017, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1289/EHP655>>. Acesso em: 20 dez. 2019.
- BIDZAN-BLUMA, I.; LIPOWSKA, M. Physical activity and cognitive functioning of children: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 4, p. 800, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijerph15040800>>. Acesso em: 07 jan. 2020.
- BJORKLUND, G. et al. Effects of arsenic toxicity beyond epigenetic modifications. **Environmental Geochemistry and Health**, v. 40, n. 3, p. 955-965, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10653-017-9967-9>>. Acesso em: 30 dez. 2019.
- BLAYLOCK, R. L.; MAROON, J. Immunoexcitotoxicity as a central mechanism in chronic traumatic encephalopathy—a unifying hypothesis. **Surgical Neurology International**, v. 2, p. 107, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.4103/2152-7806.83391>>. Acesso em: 02 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigilância e Controle da Qualidade da Água Para Consumo Humano**. Brasília, DF, 2006. 212 p.

BROADBENT, J. M. et al. Community water fluoridation and intelligence: prospective study in New Zealand. **American Journal of Public Health**, v. 105, n. 1, p. 72-76, 2015.
Disponível em: <<https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301857>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Community Water Fluoridation Exposure: A Review of Neurological and Cognitive Effects**. Ottawa, 2019. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/>>. Acesso em: 30 dez 2019.

CANGA, M. et al. Effectiveness of Fluoridation Depending on Periodicity in 6–10-year-old Children. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 12, n. 4, p. 280, 2019.
Disponível em: <<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1648>>. Acesso em: 07 jan. 2020.

CHOI, A. et al. Association of lifetime exposure to fluoride and cognitive functions in Chinese children: a pilot study. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 47, p. 96-101, 2015.
Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.11.001>>. Acesso em: 20 dez. 2019.

CHOI, A. et al. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 10, p. 1362-1368, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1289/ehp.1104912>>. Acesso em: 25 dez. 2019.

CUI, Y. et al. Dopamine receptor D2 gene polymorphism, urine fluoride, and intelligence impairment of children in China: A school-based cross-sectional study. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 165, p. 270-277, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.09.018>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

CURY, J. A. et al. Systemic Effects (Risks) of Water Fluoridation. **Brazilian Dental Journal**, v. 30, n. 5, p. 421-428, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201903124>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

DUAN, Q. et al. Association between water fluoride and the level of children's intelligence: a dose–response meta-analysis. **Public Health**, v. 154, p. 87-97, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.08.013>>. Acesso em: 25 dez. 2019.

EL SEHMAWY, A. A. E. W. et al. Drinking Water Fluoride and Intelligence Quotient in School Children. **Clinical Medicine and Diagnostics**, v. 8, n. 3, p. 45-54, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.5923/j.cmd.20180803.02>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

FRAZÃO, P.; NARVAI, P. C. Water fluoridation in Brazilian cities at the first decade of the 21st century. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p. 47, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3746/pnf.2018.23.3.171>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

FRAZÃO, P.; PERES, M. A.; CURY, J. A. Qualidade da água para consumo humano e concentração de fluoreto. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p. 964-973, 2011.
Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rsp/2011nahead/2584.pdf>>. Acesso em: 29 de julho de 2020.

GOSCHORSKA, M. et al. Potential Role of Fluoride in the Etiopathogenesis of Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 12, p. 3965, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms19123965>>. Acesso em: 02 dez. 2020.

GRANDJEAN, P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. **Environmental Health**, v. 18, n. 1, p. 1-17, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12940-019-0551-x>>. Acesso em: 25 dez. 2019.

GREEN, R. et al. Association between maternal fluoride exposure during pregnancy and IQ scores in offspring in Canada. **JAMA Pediatrics**, v. 173, n. 10, p. 940-948, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1729>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

GUTH, S. et al. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses. **Archives of toxicology**, v. 94, n. 5, p. 1375-1415, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00204-020-02725-2>>. Acesso em: 19 dez. 2020.

IBIYEMI, O. et al. Fluoride intake and urinary fluoride excretion in 4-and 8-year-old children living in urban and rural areas of Southwest Nigeria. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 46, n. 5, p. 482-491, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/cdoe.12396>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

IDOWU, O. S. et al. The use of urinary fluoride excretion to facilitate monitoring fluoride intake: A systematic scoping review. **PloS One**, v. 14, n. 9, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222260>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

IHEOZOR-EJIOFOR, Z. et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010856.pub2>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

INDUSWE, B. et al. The auditory working memory of 13-15-year-old adolescents using water with varying fluoride concentrations from selected public primary schools in north Kajiado sub county. **American Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 8, n. 10, p. 274-290, 2018. Disponível em: <<https://www.doi.org/10.5923/j.ajmms.20180810.04>>. Acesso em 22 dez. 2019.

JIROUT, J. et al. How lifestyle factors affect cognitive and executive function and the ability to learn in children. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1953, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/nu11081953>>. Acesso em 19 ago. 2020.

KARIMZADE, S.; AGHAEI, M.; MAHVI, A. H. Investigation of intelligence quotient in 9–12-year-old children exposed to high-and low-drinking water fluoride in West Azerbaijan Province, Iran. **Fluoride**, v. 47, n. 1, p. 9-14, 2014.

KHAN, S. A. et al. Relationship between dental fluorosis and intelligence quotient of school going children in and around Lucknow District: a cross-sectional study. **Journal of Clinical**

and Diagnostic Research: JCDR, v. 9, n. 11, p. ZC10, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/15518.6726>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

KIM, H. et al. Associations of community water fluoridation with caries prevalence and oral health inequality in children. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 6, p. 631, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijerph14060631>>. Acesso em: 02 dez. 2020.

KIM, H. et al. Cognitive Outcomes of Children with Very Low Birth Weight at 3 to 5 Years of Age. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e4>>. Acesso em: 07 jan. 2020.

LIMA, Y. B. O.; CURY, J. A. Ingestão de flúor por crianças pela água e dentifrício. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 576-581. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-89102001000600012>>. Acesso em 03 jul. 2020.

LIU, C. et al. Spatial Variability and contamination of arsenic in soils of Xijiang River basin. **Huan Jing Ke Xue**, v. 39, n. 2, p. 899-908, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.13227/j.hj.kx.201708244>>. Acesso em: 30 dez. 2019.

MARINHO, V. C. C. et al. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002280.pub2>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

MARINHO, V. C. C. et al. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002284.pub2>>. Acesso em 02 jan. 2020.

MARINHO, V. C. C. et al. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002279.pub2>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

MARTHALER, T. M. Salt fluoridation and oral health. **Acta Medica Academica**, v. 42, n. 2, p. 140, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.5644/ama2006-124.82>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

MCLAREN, L.; SINGHAL, S. Does cessation of community water fluoridation lead to an increase in tooth decay? A systematic review of published studies. **J Epidemiol Community Health**, v. 70, n. 9, p. 934-940, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/jech-2015-206502>>. Acesso em 02 jan. 2020.

MECCA, T. P.; ANTONIO, D. A. M.; MACEDO, E. C. de. Desenvolvimento da inteligência em pré-escolares: implicações para a aprendizagem. **Revista Psicopedagogia**, v. 29, n. 88, p. 66-73, 2012. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862012000100009>. Acesso em: 07 jan. 2020.

MEYER, J.; MARGARITIS, V.; MENDELSON, A. Consequences of community water fluoridation cessation for Medicaid-eligible children and adolescents in Juneau, Alaska. **BMC Oral Health**, v. 18, n. 1, p. 215, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12903-018-0684-2>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

MURTAZA, S. F. et al. Sociodemographic, nutritional, and environmental factors are associated with cognitive performance among Orang Asli children in Malaysia. **PloS One**, v. 14, n. 7, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219841>>. Acesso em: 07 jan 2020.

MUSTAFA, D.; YOUNIS, U. M.; ELHAG, S. A. A. The relationship between the fluoride levels in drinking water and the schooling performance of children in rural areas of Khartoum State, Sudan. **Fluoride**, v. 51, n. 2, p. 102-113, 2018.

NAGARAJAPPA, R. et al. Comparative assessment of intelligence quotient among children living in high and low fluoride areas of Kutch, India-a pilot study. **Iranian Journal of Public Health**, v. 42, n. 8, p. 813, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441911/>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

OLIVEIRA, N. S.; de OLIVEIRA, J. M.; BERGAMASCHI, D. P. Concordância entre avaliadores na seleção de artigos em revisões sistemáticas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, p. 309-315, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2006000300005>>. Acesso em: 19 dez. 2019.

POH, B. K. et al. Low socioeconomic status and severe obesity are linked to poor cognitive performance in Malaysian children. **BMC Public Health**, v. 19, n. 4, p. 541, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12889-019-6856-4>>. Acesso em: 07 jan. 2020.

RAZDAN, P. et al. Effect of fluoride concentration in drinking water on intelligence quotient of 12–14-year-old children in Mathura District: A cross-sectional study. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 7, n. 5, p. 252, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_201_17>. Acesso em: 22 dez. 2019.

RODRÍGUEZ-LADO, L. et al. Groundwater arsenic contamination throughout China. **Science**, v. 341, n. 6148, p. 866-868, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.1237484>>. Acesso em: 30 dez. 2019.

RONCALLI, A. G. et al. Water fluoridation in Brazil: regional distribution and accuracy of information on surveillance in municipalities with more than 50,000 inhabitants. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 6, p. e00250118-e00250118, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00250118>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

RUSSELL, C. An overview of the integrative research review. **Progress in Transplantation**, v. 15, n. 1, p. 8-13, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177%2F152692480501500102>>. Acesso em: 19 dez. 2019.

SAEED, M.; MALIK, R. N.; KAMAL, A. Fluorosis and cognitive development among children (6–14 years of age) in the endemic areas of the world: a review and critical analysis.

Environmental Science and Pollution Research, p. 1-14, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11356-019-06938-6>>. Acesso em: 04 jan. 2020.

SAXENA, S.; SAHAY, A.; GOEL, P. Effect of fluoride exposure on the intelligence of school children in Madhya Pradesh, India. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 3, n. 2, p. 144, 2012. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.4103%2F0976-3147.98213>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

SEBASTIAN, S. T.; 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. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 33, n. 4, p. 307, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.4103/0970-4388.165682>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

SERAJ, B. et al. Effect of high water fluoride concentration on the intellectual development of children in makoo/iran. **Journal of Dentistry (Tehran, Iran)**, v. 9, n. 3, p. 221, 2012.

SHARMA, P. et al. Does fluorosis affect the intelligence profile of children? A cross sectional analysis of school children of district Una, Himachal Pradesh, India. **International Journal of Community Medicine and Public Health**, v. 5, n. 3, p. 1047-1053, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20180759>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

SLADE, G. D. et al. Water fluoridation and dental caries in US children and adolescents. **Journal of Dental Research**, v. 97, n. 10, p. 1122-1128, 2018. Disponível: <<https://doi.org/10.1177/0022034518774331>>. Acesso em: 02 dez. 2020.

SOARES, C. B. et al. Integrative review: concepts and methods used in nursing. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, p. 335-345, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>>. Acesso em: 19 dez. 2014.

SOUSA, E. T. de et al. Influence of fluoridated groundwater and 1,100 ppm fluoride dentifrice on biomarkers of exposure to fluoride. **Brazilian Dental Journal**, v. 29, n. 5, p. 475-482, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201801959>>. Acesso em: 04 jan. 2020.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>>. Acesso em: 19 dez. 2019.

STANCARI, R. C. A.; DIAS JÚNIOR, F. L.; FREDDI, F. G. Evaluation of the public water supply fluoridation process in the municipal districts comprising Region 15 (Bauru-SP) Health Surveillance Group, 2002-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 2, p. 239-248, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000200005>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

STRUNECKA, A. et al. Immunoexcitotoxicity as the central mechanism of etiopathology and treatment of autism spectrum disorders: A possible role of fluoride and aluminum. **Surgical**

Neurology International, v. 9, 2018. Disponível em:

<https://doi.org/10.4103/sni.sni_407_17>. Acesso em: 02 jan. 2020.

STRUNECKA, A.; STRUNECKY, O. Chronic Fluoride Exposure and the Risk of Autism

Spectrum Disorder. **International Journal of Environmental Research and Public Health**,

v. 16, n. 18, p. 3431, 2019. Disponível em:

<<https://dx.doi.org/10.4103%2F2152-7806.83391>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

TAKAHASHI, R. et al. Fluoride supplementation (with tablets, drops, lozenges or chewing gum) in pregnant women for preventing dental caries in the primary teeth of their children.

Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 10, 2017. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011850.pub2>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

TANG, Q. et al. Fluoride and children's intelligence: a meta-analysis. **Biological Trace Element Research**, v. 126, n. 1-3, p. 115-120, 2008. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1007/s12011-008-8204-x>>. Acesso em: 25 dez. 2019.

TILL, C. et al. Fluoride exposure from infant formula and child IQ in a Canadian birth cohort.

Environment International, v. 134, p. 105315, 2020. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105315>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

TILL, C. et al. Community water fluoridation and urinary fluoride concentrations in a national sample of pregnant women in Canada. **Environmental Health Perspectives**, v. 126, n. 10, p.

107001, 2018. Disponível: <<https://doi.org/10.1289/EHP3546>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

TSUJI, J. S. et al. Low-level arsenic exposure and developmental neurotoxicity in children: A systematic review and risk assessment. **Toxicology**, v. 337, p. 91-107, 2015. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.09.002>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

TUBERT-JEANNIN, S. et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**,

n. 12, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007592.pub2>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

ÜNAL, G.; HOHENBERGER, A. The cognitive bases of the development of past and future episodic cognition in preschoolers. **Journal of Experimental Child Psychology**, v. 162, p.

242-258, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jecp.2017.05.014>>. Acesso em: 07 jan. 2020.

WALSH, T. et al. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2019. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007868.pub3>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

WANG, H. et al. Arsenic concentration, speciation, and risk assessment in sediments of the Xijiang River basin, China. **Environmental Monitoring and Assessment**, v. 191, n. 11, p.

663, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10661-019-7883-4>>. Acesso em: 30 dez. 2019.

WANG, M. et al. Thyroid function, intelligence, and low-moderate fluoride exposure among Chinese school-age children. **Environment International**, v. 134, p. 105229, 2020.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105229>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

WAUGH, D. T. Fluoride Exposure Induces Inhibition of Sodium/Iodide Symporter (NIS) Contributing to Impaired Iodine Absorption and Iodine Deficiency: Molecular Mechanisms of Inhibition and Implications for Public Health. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 6, p. 1086, 2019. Disponível em:

<<https://doi.org/10.3390/ijerph16061086>>. Acesso em: 03 jan. 2020.

WEI, N. et al. The effects of comprehensive control measures on intelligence of school-age children in coal-burning-borne endemic fluorosis areas. **Chinese Journal of Endemiology**, v. 33, n. 3, p. 320-322, 2014. Disponível em:

<<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4255.2014.03.021>>. Acesso em: 24 dez. 2019.

WIDEN, E. M. et al. Prepregnancy obesity is associated with cognitive outcomes in boys in a low-income, multiethnic birth cohort. **BMC Pediatrics**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12887-019-1853-4>>. Acesso em: 07 jan. 2020.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>>. Acesso em: 19 dez. 2019.

YEUNG, C. A.; CHONG, L. Y.; GLENNY, A. Fluoridated milk for preventing dental caries. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2015. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003876.pub4>>. Acesso em: 02 jan. 2020.

YU, X. et al. Threshold effects of moderately excessive fluoride exposure on children's health: a potential association between dental fluorosis and loss of excellent intelligence. **Environment International**, v. 118, p. 116-124, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.042>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

ZHANG, M. et al. Association between birth weight and neurodevelopment at age 1–6 months: results from the Wuhan Healthy Baby Cohort. **BMJ Open**, v. 10, n. 1, 2020.

Disponível em: <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031916>>. Acesso em: 07 jan. 2020.

ZHANG, S. et al. Modifying effect of COMT gene polymorphism and a predictive role for proteomics analysis in children's intelligence in endemic fluorosis area in Tianjin, China. **Toxicological Sciences**, v. 144, n. 2, p. 238-245, 2015. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu311>>. Acesso em: 22 dez. 2019.

ZHOU, Y. et al. The Prevalence and Associated Risk Indicators of Dental Fluorosis in China: Findings from the 4th National Oral Health Survey. **The Chinese Journal of Dental Research**, v. 21, n. 3, p. 205-211, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.3290/j.cjdr.a41081>>. Acesso em: 30 dez. 2019.