

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Stephany Gabriela Iglesias Nogueira

A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças? Revisão Integrativa da Literatura.

Governador Valadares

2025

Stephany Gabriela Iglesias Nogueira

A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças? Revisão Integrativa da Literatura.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Janaína Cristina Gomes

Governador Valadares

2025



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Stephany Gabriela Iglesias Nogueira

**A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças?
Revisão Integrativa da Literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Aprovada em 13 de março de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Janaina Cristina Gomes – Orientador(a)
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

Profa. Dra. Maria Eliza Soares
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

Profa. Maria Cecília Lima De Oliveira
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares



Documento assinado eletronicamente por **Janaina Cristina Gomes, Professor(a)**, em 13/03/2025, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Eliza Soares, Professor(a)**, em 13/03/2025, às 20:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria Cecília Lima de Oliveira, Professor(a)**, em 17/03/2025, às 18:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2262765** e o código CRC **243F3D4E**.

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

IGLESIAS NOGUEIRA, STEPHANY GABRIELA.

A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças? Revisão Integrativa da Literatura. / STEPHANY GABRIELA IGLESIAS NOGUEIRA. -- 2025.

37 p.

Orientador: Janaína Cristina Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida - ICV, 2025.

1. FLÚOR. 2. NEUROTOXICIDADE. I. Cristina Gomes, Janaína, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Senhor por me capacitar através de sua graça, por eu enxergar bondade e fidelidade a cada passo que eu dei, nunca estive só, pois Ele caminhou comigo, sendo o meu socorro em todos os dias difíceis, e a minha alegria em cada bênção vivenciada. Ser alvo do seu amor incondicional me manteve firme e confiante, e por isso dou graças.

Ao meu esposo Lucas, que sempre me apoiou e compreendeu sem jamais medir esforços, sem nunca permitir que eu olhasse para baixo, me animando nas dificuldades e acreditando em minha capacidade em todos os momentos, não há palavras que possam descrever o quanto ele me fez acreditar que era possível, inclusive no decorrer deste trabalho.

Aos meus pais Helmer e Olga, que me ensinaram o valor do estudo, e me fez acreditar que este me permitiria alcançar todos os meus objetivos, com esforço e disciplina. A minha mãe que não está mais neste plano, mas que foi a própria manifestação de amor em tudo. Sou grata por tudo que ela me ensinou. A ambos por me ensinarem valores, e me criarem com afeto para que eu chegasse até aqui.

Agradeço a minha irmã Ana Carolina, por estar sempre trazendo ânimo ao meu coração, sendo a minha grande amiga, muitas vezes me tornei mais forte por querer ser um exemplo que ela pudesse seguir. Às minhas irmãs do coração, Daniela e Bruna, não me lembro de um momento da minha vida, seja bom ou ruim que vocês não estivessem comigo. À minha família do coração, meus sogros e cunhados,, por me acolherem com amor, e sempre torcerem por mim, e aos amigos que fiz durante a graduação, que tornaram a trajetória mais leve.

Agradeço a minha orientadora e Prof^ª. Dra. Janaína Cristina Gomes, por todos os ensinamentos, paciência e ao apoio a mim dedicados durante toda a realização deste trabalho, sem a qual eu certamente não conseguiria realizá-lo, bem como todo aprendizado proporcionado durante a trajetória acadêmica, bem como a querida banca examinadora, Prof^ª. Dr^ª. Maria Eliza Soares e Prof^ª. Maria Cecília Lima por todo apoio e por cada ensinamento.

RESUMO

O flúor é amplamente utilizado na Odontologia por seu potencial na ação anticariogênica, de maneira que a fluoretação da água potável possui grande importância no combate à doença cárie, bem como efetividade no controle da progressão desta. Apesar disso, o acúmulo do flúor no organismo humano tem apresentado relação com efeitos neurotóxicos, sobretudo em crianças e adolescentes, e tendo também o potencial de atravessar a placenta mediante ao acúmulo no organismo materno exercendo influência no desenvolvimento fetal. Efeitos como redução no Quociente de inteligência (QI) e déficit cognitivo, dentre outras alterações cognitivas têm sido associadas à exposição precoce ao flúor. Desse modo, a presente revisão teve como objetivo responder ao seguinte questionamento: A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças? Foi realizada uma busca por publicações científicas indexadas na Publical Medical (*PubMed*) sobre a temática na última década. A busca resultou em 161 artigos, dos quais na triagem de títulos e resumos foram selecionados 30 para leitura do texto completo. Após a leitura dos textos completos, 18 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Deste modo, 12 artigos científicos foram selecionados para análise na presente revisão. Diante da análise e síntese das publicações, foi possível observar uma relação entre o flúor sistêmico e efeitos neurotóxicos adversos em crianças expostas durante os períodos pré e pós natal, sobretudo quando os níveis de exposição excedem os padrões estabelecidos como seguros.

Palavras-chave: Neurotoxicidade. Intoxicação neurológica. Flúor. Fluoreto de sódio. Flúor sistêmico.

ABSTRACT

Fluoride is widely used in dentistry due to its potential anticariogenic action, so that fluoridation of drinking water is of great importance in combating caries disease, as well as being effective in controlling its progression. Despite this, the accumulation of fluoride in the human body has been linked to neurotoxic effects, especially in children and adolescents, and also has the potential to cross the placenta through accumulation in the maternal body, influencing fetal development. Effects such as reduced Intelligence Quotient (IQ), and cognitive deficit, among other cognitive alterations have been associated with early exposure to fluoride. Thus, this review aimed to answer the following question: Can pre- and postnatal exposure to systemic fluoride impair the neurological and cognitive development of children? A search was carried out for scientific publications indexed in Publical Medical (PubMed) on the subject in the last decade. The search resulted in 161 articles, of which 30 were selected for full-text reading after screening their titles and abstracts. After reading the full texts, 18 articles were excluded because they did not meet the eligibility criteria. Thus, 12 scientific articles were selected for analysis in this review. Several pieces of information were found on the neurotoxic effects of fluoride in the indexed scientific publications; however, it was possible to observe the need for further studies to elucidate the mechanism of how such adverse effects occur.

Keywords: Neurotoxicity. Neurological poisoning. Fluoride. Sodium fluoride. Systemic fluoride.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Estratégia de busca.....	15
Figura 1 - Fluxograma evidenciando a síntese da revisão sistemática de acordo com as diretrizes PRISMA.....	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios (PICOS, Inclusão e Exclusão) para seleção dos estudos.....	14
Tabela 2 - Extração de dados dos 12 estudos incluídos	19
.....	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- QI- Quociente de inteligência
- OMS- Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	METODOLOGIA.....	14
2.1	QUESTÃO FOCO.....	14
2.2	ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	15
2.3	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	15
3	RESULTADO.....	17
4	DISCUSSÃO.....	27
5	CONCLUSÃO.....	31
	REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

O flúor é um oligoelemento amplamente disponível na natureza, sendo encontrado em variadas concentrações no solo, na água e nos vegetais. Além disso, sabe-se que o flúor revolucionou o controle da cárie dentária em diversos países, por sua característica anticariogênica, reduzindo de maneira considerável o início e progressão da doença, e atuando de forma preventiva na perda dentária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Apesar disso, a variedade de fontes do fluoreto, bem como a quantidade ingerida, pode levar a um acúmulo de flúor a níveis tóxicos para a saúde humana e animal.

A fluorose é o efeito adverso mais comum em decorrência do acúmulo do flúor excessivo nos ossos e dentes, mas além disso, podem ocorrer efeitos adversos em órgãos não-esqueléticos, inclusive no tecido cerebral, em crianças e animais devido a neurotoxicidade deste elemento (LIU, 2014; KHAN *et al.* 2015). Os questionamentos sobre a neurotoxicidade do flúor começaram a ganhar força a partir do final do século XX e início do século XXI, impulsionados por estudos epidemiológicos e experimentais que sugerem uma possível associação entre a exposição ao flúor e efeitos adversos no desenvolvimento neurológico e cognitivo, principalmente em crianças (ZHAO *et al.*, 1996; LOU, *et al.* 2013; CHEN *et al.* 2018; AGALAKOVA, *et al.* 2020).

Segundo Chen *et al.* (2018), a eletronegatividade do flúor confere a esse elemento a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e levar a alterações estruturais e funcionais no cérebro. Diversos estudos experimentais realizados em ratos expostos ao flúor mostraram reações como estresse oxidativo e disfunção mitocondrial que podem culminar em neurodegeneração (THOMAS *et al.*, 2016; VARNER *et al.*, 1998). Smith *et al.* (2017) observaram que a exposição ao flúor pode alterar os níveis de neurotransmissores e a função dos receptores das células cerebrais de ratos. No entanto, é importante notar que a maioria dos estudos experimentais utilizou doses de flúor superiores às encontradas na água fluoretada.

A fluoretação da água potável, apesar de ser considerada como uma das principais conquistas de saúde pública, ainda é alvo de questionamentos, tendo em vista a diversidade de estudos epidemiológicos (BROADBENT *et al.* 2015; DEC *et al.*, 2017; BASHASH, 2017; GRANDJEAN, 2019) que associam a ingestão crônica do fluoreto a danos estruturais e de funcionalidade irreversíveis no sistema nervoso central (SNC), sobretudo até o 6º mês de vida intrauterina e na primeira infância, tendo

em vista o desenvolvimento incompleto da barreira hematoencefálica (FERREIRA *et al* 2021), o que pode resultar em déficits de intelecto, memória e aprendizado (KHAN *et al.* 2015).

Revisões sistemáticas e meta-análises mostram resultados variados. Choi *et al.*, (2012) encontraram uma associação entre a exposição a níveis elevados de flúor nas águas de abastecimento e efeitos adversos no desenvolvimento neurológico, particularmente em crianças, evidenciando uma possível redução no Quociente de Inteligência (QI). No entanto, Ihezor-Ejiofor *et al.* (2015) apontaram para a heterogeneidade dos estudos, limitações metodológicas e a dificuldade em controlar fatores de confusão, que impedem conclusões definitivas sobre a relação causal entre a exposição ao flúor e a neurotoxicidade.

Diante de resultados incertos e dada a gravidade dos danos, faz-se necessário questionar se os níveis de flúor nas águas de abastecimento tem sido monitorados pelos órgãos públicos e, se a associação de outras fontes de flúor podem ultrapassar o nível seguro de consumo recomendado pela OMS para ingestão deste oligoelemento.

É de relevância saber como as crianças podem ser impactadas pela ingestão contínua desse elemento, pois o cérebro em desenvolvimento é mais afetado por seus efeitos neurotóxicos. Desta forma, este estudo tem como objetivo analisar e sintetizar os resultados das publicações que discorrem sobre a neurotoxicidade do flúor presente nas águas de abastecimento, para responder ao seguinte questionamento: A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças?

2 METODOLOGIA

2.1 Questão Foco

Esta revisão integrativa foi realizada com o objetivo de analisar e sintetizar artigos que analisam os efeitos da ingestão de flúor presente nas águas de abastecimento por gestantes, puérperas e crianças, com a finalidade de responder ao seguinte questionamento: A exposição pré e pós-natal ao flúor sistêmico pode prejudicar o desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças? A *PICO question* e os critérios de elegibilidade estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios (PICOS, Inclusão e Exclusão) para seleção dos estudos.

PICOS

Participantes (P) Crianças, puérperas e gestantes

Intervenção (I) Alta exposição ao flúor sistêmico

Comparação (C) Baixa exposição ao flúor sistêmico

Resultados (O) Prejuízo no desenvolvimento neurológico e cognitivo

Estudo (S) Estudos experimentais, Estudos observacionais analíticos e Revisões sistemáticas

CRITÉRIOS

Inclusão - Foram incluídos artigos científicos publicados na última década (período de 2014 a 2024), que discorreram sobre a neurotoxicidade do flúor sistêmico em gestantes, puérperas e crianças. Assim, foram incluídos estudos com seres humanos do tipo revisões sistemáticas, estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados, ensaios de campo, ensaios comunitários) e estudos observacionais analíticos (transversal, caso-controle, coorte e ecológico). Não houve limite de idioma.

Exclusão - Revisões simples, estudos observacionais descritivos (relato de casos, série de casos), análise crítica, cartas, comentários, notas. Estudos que envolvam outras substâncias além do flúor. Estudos que analisam a presença do flúor em outras fontes que não sejam a água de abastecimento. Estudos experimentais in vivo e in vitro.

A presente revisão integrativa foi confeccionada de acordo com os itens de referência Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis - PRISMA, utilizado para avaliar artigos de revisão sistemática e meta-análise.

A busca foi realizada na plataforma de indexação PubMed (<https://pubmed.gov/>). Não houve limitação de idioma. Foi estabelecido limite de data,

sendo selecionadas as publicações da última década, filtrando artigos de 2014 a janeiro de 2024. A estratégia de busca utilizada está descrita no quadro 1.

Quadro 1: Estratégia de busca

PubMed: n=161 (2014 a 01/2024)
((fluoride) and (neurotoxicity))

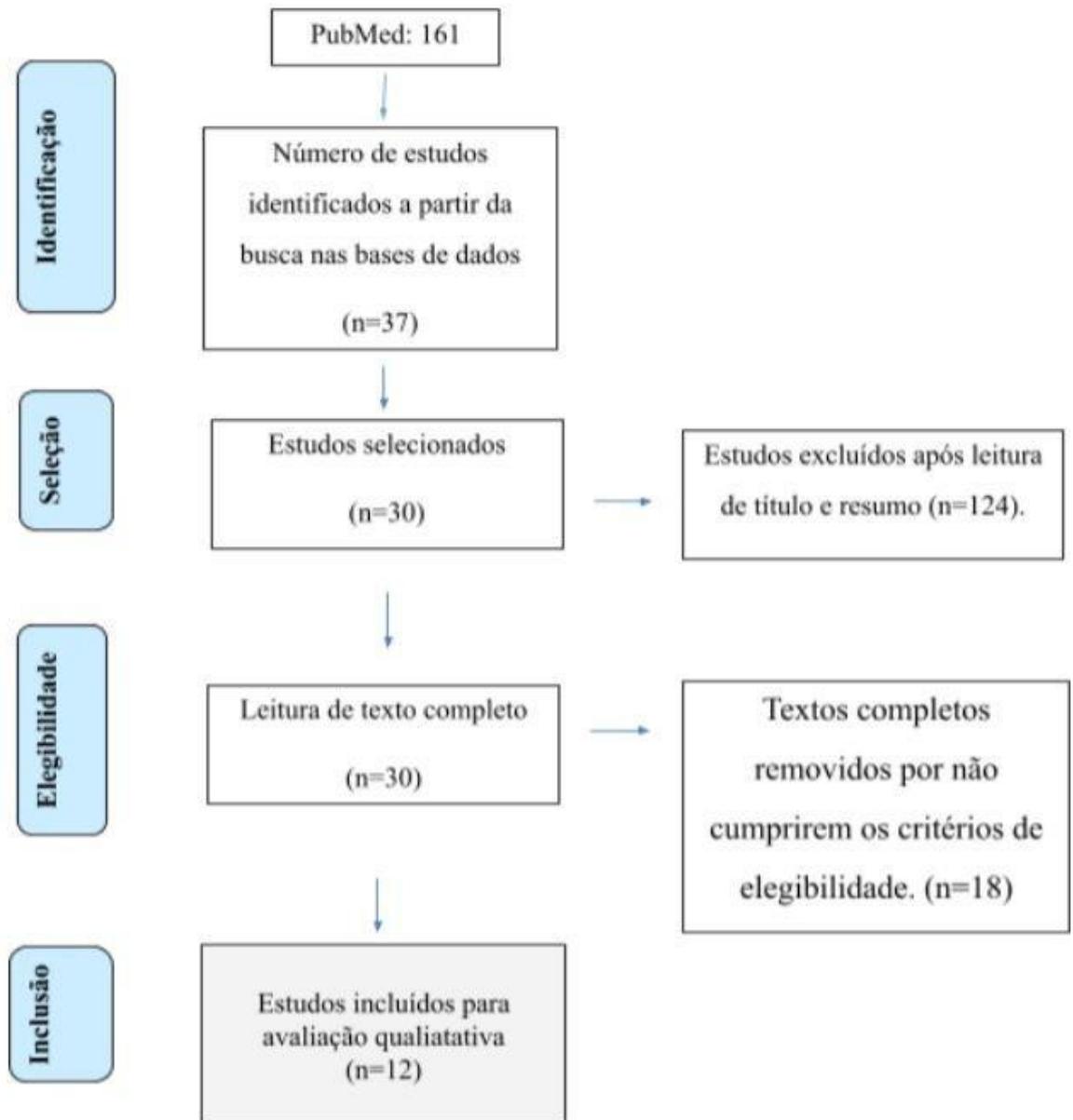
Após concluída a busca, os artigos foram inseridos na plataforma *RAYYAN* para obter um apanhado geral dos artigos encontrados, assim como para excluir os artigos duplicados e refinar a busca de acordo com os critérios de elegibilidade. Pela plataforma (*RAYYAN*), dois pesquisadores (J.C.G. e S.G.I.N.) tiveram acesso aos artigos e fizeram as seleções de forma independente, respeitando os critérios de elegibilidade dispostos na Tabela 1. As divergências entre os dois avaliadores foram alinhadas por discussão e consenso.

2.2 Extração de dados

Os dados incluídos nos estudos selecionados para a presente revisão de literatura como autores, ano da publicação, tipo do estudo, local em que foi realizado, objetivo principal, idade dos participantes, metodologia e principais resultados foram extraídos e relatados na Tabela 2.

A presente busca resultou em 161 artigos científicos que tiveram sua data de publicação limitada aos últimos 10 anos. Destes, foram selecionados 30 artigos para a leitura do texto completo, os quais foram escolhidos 12 artigos para dar continuidade à revisão. Essa seleção foi feita, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão previamente adotados para este estudo.

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos (adaptado de PRISMA).



Fonte: Adaptado de PRISMA (2021)

3 RESULTADOS

Ao analisar as publicações científicas incluídas neste trabalho, é possível verificar que vários países desenvolveram estudos para avaliação dos efeitos neurotóxicos do flúor sistêmico e sua associação com prejuízo ao desenvolvimento neurológico e cognitivo de crianças. As características gerais dos estudos incluídos podem ser observadas na tabela 2.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados dez estudos de coorte e duas revisões sistemáticas da literatura. Não foram encontrados estudos experimentais com seres humanos, provavelmente devido a fatores éticos.

Dentre eles, apenas um foi realizado no Brasil (MIRANDA *et al.*, 2021). Três foram realizados no Canadá (GREEN *et al.* 2019; FARMUSA *et al.* 2023; KRZECZKOWSK *et al.* 2024), dois no México (BASHASH *et al.*, 2017; GOODMAN *et al.*, 2022), um foi desenvolvido nos Estados Unidos (GRANDJEAN *et al.*, 2023a), um foi realizado na Nova Zelândia (BROADBENT *et al.*, 2015), um na Dinamarca (GRANDJEAN *et al.*, 2023b), um na Itália (FIORE *et al.*, 2023), um na Índia (KHAN *et al.*, 2015), e um na Espanha (IBARLUZEA *et al.*, 2022).

Quanto ao número de participantes que compuseram os estudos, listados em ordem crescente, foram: 420 (KHAN *et al.*, 2015), 525 (KRZECZOWSKI *et al.*, 2023), 598 (BASHASH *et al.*, 2017), 696 (GOODMAN *et al.*, 2022), 1037 (BROADBENT *et al.*, 2016), 1024 (FARMUS *et al.*, 2023), 1674 (GRANDJEAN *et al.*, 2023b), 1902 (GRANDJEAN *et al.*, 2023a), 3928 (IBARLUZEA *et al.*, 2022).

Para avaliação dos efeitos neurotóxicos pré-natais do flúor sistêmico, oito estudos utilizaram amostras de urina materna para quantificar a concentração de flúor no organismo das gestantes (GRANDJEAN *et al.*, 2023a; GREEN *et al.*, 2019; FARMUS *et al.*, 2023; GRANDJEAN *et al.*, 2023b; BASHASH *et al.*, 2017; KRZECZOWSKI *et al.*, 2024; GOODMAN *et al.*, 2022; IBARLUZEA *et al.*, 2022). Nestes, as medidas de flúor urinário foram ajustadas para creatinina.

Dentre os estudos selecionados, um total de oito fizeram avaliação do Quociente de inteligência (QI) das crianças (GRANDJEAN *et al.*, 2023a; GREEN *et al.*, 2019; BROADBENT *et al.*, 2015; FARMUS *et al.*, 2023; GRANDJEAN *et al.*, 2023b; BASHASH *et al.*, 2017; KHAN *et al.*, 2015; GOODMAN *et al.*, 2022). A maioria utilizaram a Escala de Inteligência de Wechsler, que foi empregada de acordo com a faixa etária avaliada. Já o de Khan *et al.* (2015) utilizou como medida Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (Edição 1998). Ibarluzea *et al.* (2022) analisaram os domínios cognitivos e o QI das crianças com as Escalas Bayley (idade de 1 ano) e as

Escalas McCarthy (idade de 4 anos). Goodman *et al.* (2022) fez sua análise utilizando as Escalas McCarthy de Habilidades Infantis aos 4 anos (N =386) e 5 anos (N = 308), e Escala Abreviada de Inteligência Wechsler para a faixa etária de 6-12 anos (N = 278). Grandjean *et al.*, (2023a) se basearam na escala McCarthy de Habilidades Infantis para crianças de 4 anos, e Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler para crianças entre 6 e 12 anos.

Os efeitos da exposição sistêmica ao flúor demonstraram através dos resultados uma redução no QI das crianças em nove estudos de coorte (KHAN *et al.* (2015); BASHASH *et al.* (2017); GREEN *et al.* (2019); GOODMAN *et al.* (2022); IBARLUZEA *et al.* (2022); GRANDJEAN *et al.* (2023a), FARMUS *et al.* (2023); GRANDJEAN *et al.* (2023b) e KRZECZKOWSKI *et al.* (2024)). Apenas o estudo de Broadbent *et al.* (2015) não foi observado relação entre a exposição ao flúor e o comprometimento neurológico.

As revisões sistemáticas de Miranda *et al.* (2021) e Fiore *et al.*, (2023) observaram que a exposição precoce ao flúor pode ter associação com a neurotoxicidade, embora o viés metodológico dos estudos analisados por ambos não tenha permitido resultados conclusivos.

Tabela 2: Descrição dos estudos incluídos.

Autor/ Ano/ Local	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostra (Idade)	Metodologia	Principais resultados
BROADBENT <i>et al.</i> , 2015. Nova Zelândia	Estudo coorte	Elucidar a relação entre QI e a fluoretação da água comunitária (CWF).	1.037 participantes Acompanhados dos 5 aos 13 anos e 95,4% desses participantes aos 38 anos.	Foi considerada a residência em uma área com ou sem CWF (0,7-1,0 ppm e 0,0-0,3 ppm de flúor, respectivamente). Histórico de uso de comprimidos de flúor de 0,5 miligramas e uso de creme dental fluoretado aos 5 anos de idade, em entrevistas com os pais. Avaliação do QI infantil nas idades de 7, 9, 11 e 13 anos por meio da Escala de Inteligência de Adultos de Wechsler – Revisada. O QI adulto foi avaliado individualmente aos 38 anos por meio da Escala de Inteligência de Adultos de Wechsler - IV.	Não houve diferença significativa no QI entre os participantes que vivem ou não em áreas com CWF, ou que usaram creme dental com flúor ou usaram comprimidos de flúor.
KHAN et al., 2015.	Estudo	Avaliar os níveis de QI de	429 crianças	A fluorose dentária foi	De maneira geral, o QI das

Índia	Coorte	crianças em idade escolar de dois diferentes locais, com distintos níveis de flúor na água, relacionando níveis de flúor, prevalência de fluorose e seu efeito nos níveis de QI.	6-12 anos de idade: 214 (49,9%) os níveis de flúor CFW eram 0,19 ppm, e 215 (50,1%) níveis de flúor CFW eram 2,41 ppm.	medida usando o Índice de Fluorose de Dean. O Quociente de Inteligência foi medido usando Matrizes Progressivas Coloridas de Raven (edição de 1998).	crianças expostas a altos níveis de flúor na água potável (2,41 ppm) foram menores, de maneira considerável, do que aqueles da área de menor exposição ao flúor (0,19 ppm).
BASHASH et al., 2017 México	Estudo coorte	Fazer uma estimativa relacionando a exposição pré-natal ao flúor e o desenvolvimento neurocognitivo dos filhos.	299 pares mãe-filho, dos quais 287 e 211 tinham dados para as análises de Índice cognitivo geral e QI, respectivamente.	Amostras de urina ajustadas para creatinina urinária e gravidade específica, foram usadas para medir o flúor de mães durante a gravidez e de seus filhos quando tinham 6-12 anos, A inteligência infantil foi medida pelo Índice Cognitivo Geral (GCI) das Escalas McCarthy de Habilidades Infantis aos 4 anos e pelo quociente de inteligência (QI) em escala completa da Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler (WASI) aos 6-12	Os testes realizados mostram que a exposição pré-natal ao flúor está associada a pontuações mais baixas nos testes de função cognitiva.

				anos.	
GREEN <i>et al.</i> , 2019. Canadá	Estudo coorte	Avaliar a associação entre exposição ao flúor na gestação e o QI dos filhos em uma coorte de nascimentos prospectivos.	512 pares de mãe-filho. As crianças tinham entre 3 e 4 anos no momento do teste. potável é bastante baixa, ou seja, 0,2-0,3 mg/l.	Nas gestantes foi analisado o Flúor ajustado pela creatinina presente na urina ao longo de 3 trimestres. O QI das crianças foi avaliado com a Escala de Inteligência Primária e Pré-Escolar Wechsler-III.	A quantidade diária 1 mg maior de flúor em gestante foi associada a uma pontuação de QI 3,66 mais baixa (IC 95%, -7,16 a -0,14) em meninos e meninas.
MIRANDA <i>et al.</i> , 2021 Brasil	Revisão sistemática.	Mostrar se há associação entre exposição ao flúor por diversas fontes e os distúrbios neurológicos.	27 artigos científicos.	Foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Cochrane e Google Acadêmico. 26 estudos eram analíticos e 1 estudo era descritivo. Critérios de inclusão estudos observacionais em humanos (P) expostos a altas concentrações de F (E) e baixas concentrações (C)	Apesar das análises quantitativas demonstrarem que a exposição ao flúor está associada a um potencial para causar danos ao QI quando excede aos níveis indicados para a saúde pública, tais análises apresentam alta heterogeneidade, não sendo possível concluir que nem a associação ou a ausência dela podem associar a exposição ao flúor a distúrbios neurológicos.

				<p>nos quais as associações entre F e dano neurológico (O) foram investigadas, e de exclusão estudos descritivos, artigos de revisão, artigos de opinião, artigos técnicos, diretrizes, bem como estudos em animais e in vitro.</p>	
<p>GOODMAN, <i>et al.</i>, 2022. México</p>	<p>Estudo coorte</p>	<p>Avaliar o efeito longitudinal e específico da exposição pré-natal ao flúor no QI das crianças na faixa etária avaliada.</p>	<p>348 pares de mãe-filho. Crianças de 4, 5 e 6 a 12 anos.</p>	<p>Foi medida a média de flúor urinário materno em cada trimestre da gravidez ajustado para creatinina. O QI das crianças foi analisado com as Escalas McCarthy de Habilidades Infantis aos 4 anos (N =386) e 5 anos (N = 308), e a Escala Abreviada de Inteligência Wechsler aos 6-12 anos (N = 278).</p>	<p>A associação entre exposição pré-natal ao flúor e QI apresenta estabilidade ao longo do tempo. Habilidades de raciocínio visual-espacial e perceptivo tendem a ser impactadas pela exposição ao flúor em comparação às habilidades verbais.</p>
<p>IBARLUZEA, <i>et al.</i>, 2022 Espanha</p>	<p>Estudo coorte</p>	<p>Avaliar a associação entre a exposição materna ao F durante a gravidez e os resultados do neurodesenvolvimento em crianças de 1 e 4 anos.</p>	<p>316 a 248 pares mãe-filho residentes em localidade com água potável comunitária</p>	<p>Nas gestantes foi analisado o nível de F urinário materno ajustado para medidas de creatinina (MUFcr) no primeiro e terceiro trimestres</p>	<p>Não foi encontrada associação entre os níveis de MUFcr e a pontuação das escalas Bayley. Nas escalas de McCarthy, foi observado associação nos</p>

fluoretada (níveis de F de $0,81 \pm 0,15$ mg/L. da gravidez. Os domínios cognitivos e os índices de inteligência das crianças foram avaliados usando as Escalas Bayley (idade de 1) e as Escalas McCarthy (idade de 4). meninos para os domínios verbal, de desempenho, numérico, de memória e para o Índice Cognitivo Geral. Para as meninas não houve nenhuma associação cognitiva significativa. As interações sexo-F foram significativas (interação $P < 0,05$).

GRANDJEAN <i>et al.</i> , 2023a. EUA	Estudo coorte	Estabelecer um nível de exposição seguro ao flúor durante a gravidez.	997 gestantes e 905 crianças de 4 anos (= 211), entre 6 a 12 anos (= 287) e três a quatro anos (= 407).	As concentrações de flúor urinário materno ajustadas pela creatinina (mg/L) foram medidas durante os três trimestres de gestação. As crianças foram avaliadas quanto ao QI utilizando Escala McCarthy de Habilidades Infantis (4 anos), Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler (6 a 12 anos) e Escala de Inteligência Primária e Pré-Escolar Wechsler-III (3 a 4 anos).	As concentrações ajustadas de flúor urinário nas mulheres gestantes foi de aproximadamente 0,2 mg/L. Redução em 1 ponto no Q.I. em meninos cuja dosagem de flúor na urina foi 0,31 mg/L e 0,33 mg/L em meninas.
--	------------------	---	---	---	---

FARMUS <i>et al.</i> , 2023. Canadá	Estudo coorte	Avaliar os efeitos do flúor nas pontuações de QI durante a exposição pré-natal e pós-natal.	596 pares de mãe-filho.	O flúor foi medido em urina (mg/L) ajustadas pela creatinina coletada de mulheres durante a gravidez em cada trimestre e em seus filhos entre 1,9 e 4,4 anos. A exposição infantil ao flúor (mg/dia) foi estimada usando a concentração de flúor na água e a duração da alimentação com fórmula durante o primeiro ano de vida. O QI foi avaliado aos 3-4 anos usando a Escala de Inteligência Pré-Escolar e Primária Wechsler-III.	As associações entre exposição ao flúor e desempenho de QI diferiram com base no momento da exposição. A janela pré-natal pode ser crítica para meninos, enquanto a infância pode ser uma janela crítica para meninas.
GRANDJEAN <i>et al.</i> , 2023b. Dinamarca	Estudo coorte.	Avaliar a quantidade de flúor na urina materna analisada para flúor e informações sobre educação dos pais, sexo da criança e parto prematuro.	837 pares de mãe-filho. No município de Odense, a concentração de flúor na água potável é bastante baixa, ou seja, 0,2-0,3 mg/l.	As concentrações de fluoreto na urina ajustadas pela creatinina em amostras de urina materna obtidas na 8o semana da gestação. O QI da criança foi determinado aos 7 anos de idade usando uma versão abreviada das Escalas de Inteligência	O desenvolvimento do cérebro fetal é altamente vulnerável à exposição ao flúor. Os resultados da concentração de referência conjunta refletem um limite aproximado para a neurotoxicidade do flúor em cerca de 0,3 mg/l na urina.

				Wechsler para Crianças. Informações adicionais sobre educação dos pais, sexo da criança e parto prematuro.	
<p>FIORE <i>et al.</i>, 2023 Itália</p>	<p>Revisão Sistemática.</p>	<p>"Qual é a associação entre a exposição precoce ou pré-natal ao flúor no risco de TDAH em populações não adultas, conforme avaliado em estudos não experimentais?".</p>	<p>7 Estudos Epidemiológicos investigaram efeito da exposição ao flúor em crianças e adolescentes: Um estudo de coorte, um caso-controle e cinco transversais.</p>	<p>Foi realizada busca bibliográfica nas seguintes bases de dados em 31 de março de 2023: PubMed, Embase e Web of Science. Os critérios de inclusão foram população infantil e adolescente saudável (P), exposição ao flúor de qualquer tipo (E), comparação com exposição nula ou baixa (C), transtorno do espectro do TDAH como resultado (O) e estudos ecológicos, transversais, de caso-controle e de coorte.</p>	<p>O estudo indica que a exposição precoce ao flúor pode estar relacionada a efeitos neurotóxicos no neurodesenvolvimento, afetando os sintomas comportamentais, cognitivos e psicossomáticos relacionados ao diagnóstico de TDAH. Contudo, devido à heterogeneidade dos estudos, as evidências atuais não permitem confirmar conclusivamente.</p>
<p>KRZECZKOWSKI <i>et al.</i>, 2024. Canadá</p>	<p>Estudo coorte</p>	<p>Avaliar as associações entre a exposição pré-natal ao flúor, a acuidade visual e a variabilidade da frequência</p>	<p>525 gestantes e seus bebês com 6 meses de vida.</p>	<p>Para estimar a exposição pré-natal ao flúor: i) concentração de flúor na água potável (mg/L), ii) flúor</p>	<p>Houve relação do flúor na água potável com uma redução da acuidade visual e alterações na função autonômica cardíaca na</p>

cardíaca (VFC) em bebês de 6 meses de idade.

urinário materno ajustado infância. Tendo em vista tais para gravidade específica resultados, há indicação da (MUFSG; mg/L) é calculado neurotoxicidade do flúor no em média durante a desenvolvimento. O período gravidez, e iii) ingestão gestacional se mostra crítico a materna de flúor ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) exposição ao flúor. do consumo de água, chá e café, ajustado para peso corporal materno (kg).

4 DISCUSSÃO

Muitos países adotam a fluoretação das águas de abastecimento, sendo essa uma importante medida de saúde pública para prevenção da cárie dentária, e a determinação de um nível adequado de flúor na água é fundamental para evitar efeitos adversos à saúde. (CATANI *et al.*, 2007).

Cada país possui uma quantidade ideal de flúor nas águas de abastecimento de acordo com as normativas de seus principais órgãos de saúde pública. Nos Estados Unidos e Canadá a quantidade ideal é 0,7 mg/L, de acordo com Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015) e a Health Canadian (2009), respectivamente. Já no Reino Unido o nível ideal, de acordo com a Public Health England (2016), é de 1 mg/L. No Brasil, a concentração de flúor na água de abastecimento pública preconizada pelo Ministério da Saúde (2017) deve ser mantida entre 0,6 mg/L e 0,8 mg/L.

A cárie é o principal problema de saúde pública do Brasil (SB Brasil 2010), por isso a fluoretação das águas de abastecimento é uma das mais importantes medidas de prevenção e, por ser a de maior alcance populacional, pode diminuir as desigualdades nos níveis de cárie entre populações com condições socioeconômicas diferentes (CATANI *et al.*, 2007). No entanto, para Cangussu *et al.* (2002) a associação com outras fontes de flúor como os dentifrícios fluoretados, enxaguatórios bucais, geis, vernizes e a presença de íons flúor em alguns alimentos trazem a importância de se determinar a concentração de fluoretos adequada para assegurar o benefício máximo de prevenção de cárie e o risco mínimo da ocorrência de efeitos deletérios à saúde.

Estudos recentes têm associado a exposição ao flúor, especialmente durante os períodos de maior vulnerabilidade, como durante o desenvolvimento cerebral no útero e na infância, a lesões cerebrais permanentes (CHOI *et al.*, 2014).

Na presente revisão os efeitos da exposição sistêmica ao flúor demonstraram através dos resultados uma redução no QI das crianças em oito estudos de coorte. O estudo de Khan *et al.* (2015), mostrou que crianças com alta ingestão de flúor na água potável possuem um QI mais baixo, em comparação aquelas que vivem em áreas com menor exposição. Bashash *et al.* (2017) revelaram que a exposição pré-natal ao flúor está associada a pontuações mais baixas nos testes de função cognitiva, mesmo em níveis ótimos de exposição. Green *et al.* (2019) associaram a ingestão materna de

flúor durante o período gestacional, de mais de 1 mg por dia, a uma redução de aproximadamente 3,66 no QI dos filhos. Goodman *et al.* (2022) observaram que as habilidades de raciocínio visual-espacial e percepção tendem a ser mais impactadas pela exposição ao flúor em comparação às habilidades verbais.

Estudos *in vitro* documentaram toxicidade de flúor para células cerebrais, mas a maioria dos estudos usou altas concentrações (YAN *et al.*, 2016; JAISWAL *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2023). Entretanto, o flúor afetou negativamente o desenvolvimento cerebral de ratos em níveis abaixo do recomendado para prevenção de lesões dentárias (NIU *et al.*, 2008). Posteriormente, Bartos *et al.* (2018) e Chen *et al.* (2018) relataram prejuízo no aprendizado e na memória de ratos que consumiam água com concentrações de flúor razoavelmente baixas. Para Grandjean (2019) as evidências experimental de neurotoxicidade durante o desenvolvimento parecem fortalecer e fornecer plausibilidade à potencial ocorrência de efeitos deletérios no cérebro de humanos.

Além disso, parece haver diferenças no acometimento neurotóxico relacionadas ao gênero. Dentre os artigos analisados no presente estudo, Ibarluzea *et al.* (2022) relataram associação nos meninos para os domínios verbal, de desempenho, numérico, de memória e para o Índice Cognitivo Geral. Para as meninas não houve nenhuma associação cognitiva significativa. Grandjean *et al.* (2023a) mostraram uma redução de 1 (um) ponto no QI de meninos com 0,31 mg/L de flúor urinário e 0,33 mg/L em meninas. Farmus *et al.* (2023) encontraram diferenças significativas provenientes da associação entre flúor e QI de desempenho, que diferiram com base no momento da exposição, sendo a janela pré-natal crítica para meninos, enquanto a infância pode ser uma janela crítica para meninas. Por fim, Grandjean *et al.* (2023b) concluíram que o desenvolvimento do cérebro fetal é altamente vulnerável à exposição ao flúor com um limite aproximado para a neurotoxicidade em cerca de 0,3 mg/l na urina.

Krzeczkowski *et al.* (2024) perceberam que houve relação do flúor na água potável com uma redução da acuidade visual e alterações na função autonômica cardíaca na infância. Este fato os levaram a concluir que há indicação da neurotoxicidade do flúor no desenvolvimento, sendo que o período gestacional se mostra como crítico à exposição do feto ao flúor. Em contrapartida, Broadbent *et al.*

(2015) não observaram relação entre a exposição ao flúor e o comprometimento neurológico, pois em seus resultados não houve diferença significativa no QI de pessoas que vivem ou não em áreas de fluoretação comunitária, tanto na infância como na fase adulta.

A revisão sistemática de Miranda *et al.* (2021), que incluiu 27 artigos, demonstraram que danos ao QI podem ser ocasionados por níveis de exposição ao flúor que excedem as medidas utilizadas para manutenção da saúde pública. Fiore *et al.*, (2023), analisaram 7 estudos epidemiológicos que avaliaram o efeito da exposição ao flúor em crianças e adolescentes e observaram que a exposição precoce ao flúor pode ter associação a neurotoxicidade, tendo relação com alterações comportamentais, de cognição, psicossomáticas, e ainda ter relação com TDAH. Entretanto, ambas revisões evidenciaram a heterogeneidade dos dados quantitativos, o que não permitiu resultados conclusivos relacionados a esta associação.

Segundo pesquisa Nacional de Saúde Bucal (SB Brasil, 2010) a prevalência de fluorose dentária, no Brasil, em crianças de 12 anos de idade foi de 16,7%, sendo que 15,1% foram representados pelos níveis de severidade muito leve (10,8%) e leve (4,3%). A fluorose moderada foi identificada em 1,5% das crianças. O percentual de examinados com fluorose grave pode ser considerado nulo. A maior prevalência de crianças com fluorose foi observada na Região Sudeste (19,1%) e o menor valor na Região Norte (10,4%). Esses dados mostram que a exposição precoce ao flúor na população brasileira não é alta, pois a fluorose é o efeito mais comum a ser observado quando se tem exposição excessiva ao flúor.

Entretanto, as autoridades públicas e os profissionais de saúde devem ficar atentos, pois o flúor não é um nutriente essencial à saúde humana. Além disso, é possível alcançar a prevenção da cárie por meio da aplicação tópica de flúor, como no caso dos dentifrícios fluoretados (FEATHERSTONE 2000; PIZZO *et al.* 2007; WARREN E LEVY 2003). Entretanto, a concentração de flúor no creme dental, a quantidade utilizada durante a escovação, a supervisão dos pais no momento da escovação, evitar a deglutição do creme dental durante a escovação e contra-indicar o uso de solução para bochechos em crianças menores de 7 anos devem ser algumas das recomendações disseminadas para a população a fim de evitar o uso excessivo (CANGUSSU *et al.*, 2002). Ademais, evitar a suplementação e a ingestão de flúor

durante a gestação, pois o mesmo não fortalece o esmalte durante a formação dos dentes no feto (TAKAHASHI *et al.*, 2017).

O flúor tem uma margem de segurança muito estreita entre seu benefício ideal para a prevenção da cárie e a intoxicação crônica. Como este íon está disponível em várias fontes para consumo humano, a ingestão total de flúor por uma pessoa deve ser estimada levando em consideração todas as fontes, para obter o efeito benéfico ou para evitar efeitos nocivos. Choi *et al.* (2014) ressaltaram que apesar do tratamento tópico com flúor oferecer benefícios na redução da incidência de cáries, a exposição sistêmica não deve ser tão alta a ponto de prejudicar o neurodesenvolvimento infantil.

Na realização deste estudo, foi observado a complexidade da temática vigente, tendo em vista que a maioria dos estudos foram observacionais e apresentaram limitações, como a dificuldade de estabelecer relações de causa e efeito, e a possibilidade de viés de seleção e de observação. Portanto, existe a necessidade de pesquisas adicionais com desenhos metodológicos robustos e amostras populacionais bem definidas para esclarecer o impacto real da exposição ao flúor no desenvolvimento neurológico.

5 CONCLUSÃO

Diante da análise e síntese das publicações, foi possível observar que pode haver uma relação entre o flúor sistêmico e efeitos neurotóxicos adversos em crianças expostas durante os períodos pré e pós natal, sobretudo quando os níveis de exposição excedem os padrões estabelecidos como seguros.

REFERÊNCIAS

AGALAKOVA, N. I.; NADEI, O. V. Inorganic fluoride and functions of brain. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 50, ed. 1, p. 28-46, jan. 2020. DOI: 10.1080/10408444.2020.1722061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073339/>. Acesso em: 17 fev. 2025.

BARTOS, M. *et al.* Alterations in the memory of rat offspring exposed to low levels of fluoride during gestation and lactation: involvement of the alpha7 nicotinic receptor and oxidative stress. **Reproductive Toxicology**, v. 81, p. 108-114, out. 2018 DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.07.078 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009953/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

BASHASH *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, ed. 9, set. 2019. DOI:10.1289/EHP655 Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5915186/> Acesso em: 22 fev. 2025

BRASIL. Ministério da saúde: **Guia de recomendações para o uso de fluoretos no Brasil**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2024/consulta-publica-guia-de-recomendacoes-para-o-uso-de-fluoretos-no-brasil/guia-de-recomendacoes-para-uso-de-fluoretos-no-brasil.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Secretaria de Vigilância em Saúde. SBBrazil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf Acesso em 20 fev. 2025.

BROADBENT, J. M. *et al.* Community water fluoridation and intelligence: prospective study in New Zealand. **American Journal of Public Health**, v. 105, ed. 1, p. 72-76, jan. 2015. DOI: 10.2105/AJPH.2013.301857. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24832151/> . Acesso em: 21 fev. 2025.

CANGUSSU, M. C. T. *et al.* A fluorose dentária no Brasil: uma revisão crítica. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 18(1):7-15, jan-fev, 2002. DOI: 10.1590/S0102-311X2002000100002. Disponível em:

<https://www.scielo.org/pdf/csp/v18n1/8138.pdf> . Acesso em: 24 fev. 2025.

CARVALHO, R. B. *et al.* Influência de diferentes concentrações de flúor na água em indicadores epidemiológicos de saúde/doença bucal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 8, p. 3509-3518, ago. 2011. DOI: 10.1590/S1413-81232011000900019.

Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/GBd5ntzX75x7PRrz6WNYXFn/> Acesso em: 22 fev. 2025.

CATANI, D. B. *et al.* Relação entre níveis de fluoreto na água de abastecimento público e fluorose dental. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 5, p. 732-739, Out. 2007. DOI: 10.1590/S0034-89102007000500007 Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923894/> Acesso em: 22 fev. 2025

CHEN, J. *et al.* ERK1/2-mediated disruption of BDNF-TrkB signaling causes synaptic impairment contributing to fluoride-induced developmental neurotoxicity. **Toxicology**, v. 410, p. 222-230, dez. 2018. DOI: 10.1016/j.tox.2018.08.009 Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130557/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

CHOI, A. L. *et al.* Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. **Environmental Health Perspectives**, v. 120, n. 10, p. 1362-1368, Out. 2012. DOI: 10.1289/ehp.1104912. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22820538/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

FARMUS, L. *et al.* Critical windows of fluoride neurotoxicity in Canadian children. **Environmental Research**, v. 200, set. 2021. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111315.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34051202/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

FEATHERSTONE, J. D. A ciência e a prática da prevenção da cárie. **Journal of the American Dental Association**, v. 131, n. 7, p. 887-899, jul. 2000. DOI: 10.14219/jada.archive.2000.0307. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10916327/>. Acesso em: 22 fev. 2025

FERREIRA, Maria Karolina Martins *et al.* Fluoride exposure during pregnancy and lactation triggers oxidative stress and molecular changes in hippocampus of offspring

rats. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 208, jan 2021. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111437 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096359/>. Acesso em: 17 fev 2025

FIORE, G. *et al.* Fluoride Exposure and ADHD: A Systematic Review of Epidemiological Studies. **Medicina**, v. 59, ed. 4, DOI: 10.3390/medicina59040797 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37109754/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

GOODMAN, C. V. *et al.* Domain-specific effects of prenatal fluoride exposure on child IQ at 4, 5, and 6-12 years in the ELEMENT cohort. **Author manuscript**, fev. 2023, Doi: 10.1016/j.envres.2022.112993. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9890727/> . Acesso em: 22 fev. 2025.

GRANDJEAN, P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. **Environmental Health**, v. 18, n. 1, p. 110, dez. 2019. DOI: 10.1186/s12940-019-0502-7 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31856837/>. Acesso em: 19 fev. 2025.

GRANDJEAN, P., *et al.* Dose dependence of prenatal fluoride exposure associations with cognitive performance at school age in three prospective studies. **Oxford Journals- The European Journal of Public Health**, oct. 2023a, DOI: 10.1093/eurpub/ckad170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37798092/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

GRANDJEAN, P., *et al.* A Benchmark Dose Analysis for Maternal Pregnancy Urine-Fluoride and IQ in Children. **Risk Analysis**, jan. 2023b, v.42, ed.3, p. 439-449. DOI: 10.1111/risa.13767. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101876/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

GREEN, R., *et al.*, Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. **Jama Pediatrics**, v. 173, ed. 10, p. 940-948, out. 2019. DOI: doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.1729 . Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6704756/> . Acesso em: 21 fev. 2025.

IBARLUZEA, J., *et al.* Prenatal exposure to fluoride and neuropsychological development in early childhood: 1-to 4 years old children. **Environmental Research**,

v. 207, DOI: 10.1016/j.envres.2021.112181. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34627799/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

IHEOZOR-EJIOFOR, Z. *et al.* Water fluoridation for the prevention of dental caries. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, ed. 6, jun. 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD010856.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092033/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

JAISWAL, P; MANDAL, M; MISHRA, A. Effect of hesperidin on fluoride-induced neurobehavioral and biochemical changes in rats. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicologic**, v. 34, ed. 11, jul. 2020. DOI: 10.1002/jbt.22575 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32627286/> Acesso em: 22 fev. 2025

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**, v. 9, ed. 11, p. 10-15, nov. 2015. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15518.6726. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4668514/> . Acesso em: 19 fev. 2025.

KRZECZKOWSKI, J. E. *et al.* Prenatal fluoride exposure, offspring visual acuity and autonomic nervous system function in 6-month-old infants. **Environment International**. v. 183, jan. 2024. DOI: 10.1016/j.envint.2023.108336. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38064923/>. Acesso em: 22 fev. 2025

LIU, Fei *et al.* Fluoride exposure during development affects both cognition and emotion in mice. **Physiology & Behavior**, v. 124, p. 1-7, Jan 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184405/> . Acesso em: 16 fev 2025

MIRANDA, G. H. N, *et al.*, A systematic review and meta-analysis of the association between fluoride exposure and neurological disorders. **Scientific Reports Nature Resarchs**, v. 11, ed. 1, nov. 2022, DOI: 10.1038/s41598-021-99688-w. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34811523/> . Acesso em: 22 fev. 2025.

PIZZO, G. *et al.* FCommunity water fluoridation and caries prevention: a critical review. **Clinical Oral Investigations**, v. 11, n. 3, p. 189-193, set. 2007. DOI: 10.1007/s00784-

007-0111-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17333303/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

REDDY, Y. P. *et al.* Effect of sodium fluoride on neuroimmunological parameters, oxidative stress and antioxidative defenses. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 24, ed. 1, p. 31-36, oct 2023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15376516.2013.843224?journalCode=itxm20>. Acesso em: 27 abr. 2023.

NIU, R.I *et al.* Effects of fluoride and lead on locomotor behavior and expression of Nissl body in brain of adult rats. **Fluoride**, v. 41, n. 4, p. 276-282, 2008.

SMITH, A. J. *et al.* Fluoride exposure alters neurotransmitter levels and synaptic plasticity in rat hippocampus. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 62, p. 45-52, 2017.

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**, v. 10, out. 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD011850.pub2 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059464/> Acesso em: 22 fev. 2025.

THOMAS, D. *et al.* Urinary and plasma fluoride levels in pregnant women from Mexico City. **Environmental Research**, v. 150, p. 489-495, oct. 2016. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423051/> Acesso em 22 fev. 2025.

VARNER, J. A. *et al.* Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats results in cognitive deficits. **Brain Research Bulletin**, v. 784, ed. 1-2, p. 284-298, fev. 1998. DOI: 10.1016/s0006-8993(97)01336-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9518651/> Acesso em: 22 fev. 2025.

WARREN, J. J.; LEVY, S. M. Current and future role of fluoride in nutrition **Dentistry Clinics of North America**, v. 47, n. 2, p. 225-243, abr. 2003. DOI: 10.1016/s0011-8532(02)00098-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12699229/>. Acesso em: 22 fev. 2025

WECHSLER, David. **Escalas de Inteligência de Wechsler: Princípios, Aplicações e Interpretações**. Rio de Janeiro: Editora Desafio, 2003.

YAN, N. *et al.* Fluoride-induced neuron apoptosis and expressions of inflammatory factors by activating microglia in rat brain. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 7, Ago 2016. DOI: 10.1007/s12035-015-9380-2. Disponível em :<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253724/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

ZHANG, J. *et al.* Fluoride-induced cortical toxicity in rats: the role of excessive endoplasmic reticulum stress and its mediated defective autophagy. **Biological Trace Element Research**, v. 201, ed. 8, p. 3850-3860, nov. 2022, ago. 2023. DOI: 10.1007/s12011-022-03463-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253724/> Acesso em 22 fev. 2025.

ZHAO, L. B. *et al.* Effect of a high-fluoride water supply on children's intelligence. **Fluoride**, v. 29, n. 4, p. 140-142, 1996. Disponível em: https://fluorideresearch.org/332/files/FJ2000_v33_n2_p74-78.pdf Acesso em: 22 fev. 2025.