

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
DOUTORADO

RAVENA BRITO MARQUES

**SEGURANÇA DA FLUORETAÇÃO DA ÁGUA: META-  
ANÁLISES DO EFEITO DO FLÚOR NO NÍVEL  
RECOMENDADO PARA A PREVENÇÃO DA CÁRIE NO  
QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA E HIPOTIREOIDISMO**

SÃO LUÍS, MA

2023

**RAVENA BRITO MARQUES**

**SEGURANÇA DA FLUORETAÇÃO DA ÁGUA: META-ANÁLISES DO EFEITO DO FLÚOR  
NO NÍVEL RECOMENDADO PARA A PREVENÇÃO DA CÁRIE NO QUOCIENTE DE  
INTELIGÊNCIA E HIPOTIREOIDISMO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Odontologia da UFMA como parte dos requisitos  
para a obtenção do título de Doutora em Odontologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Fernando Neves Hugo

**Co-Orientador:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cecília Claudia Costa  
Ribeiro

**SÃO LUÍS - MA**

**NOVEMBRO - 2023**

Brito Marques, Ravena.

Segurança da fluoretação da água: meta-análises do efeito do flúor no nível recomendado para a prevenção da cárie no quociente de inteligência e hipotireoidismo / Ravena Brito Marques. – São Luís, 2023.

Nº f. 134 p

Orientador: Fernando Neves Hugo

Tese (Doutorado em Odontologia) – Programa de Pós-graduação em Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís, 2023.

1. Palavras-Chave I. Título.

CDU XXX.XX – XXX

**RAVENA BRITO MARQUES**

**SEGURANÇA DA FLUORETAÇÃO DA ÁGUA: META-ANÁLISES DO EFEITO DO  
FLÚOR NO NÍVEL RECOMENDADO PARA A PREVENÇÃO DA CÁRIE NO  
QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA E HIPOTIREOIDISMO**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Doutorado em Odontologia,  
em sessão pública realizada no dia 28 /11 / 2023, considerou a candidato(a).

(  ) APROVADO

(  ) REPROVADO

- 1) Examinador Interno: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Tarcísio Jorge Leitão de Oliveira - UFMA
- 2) Examinador Externo: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>.Cinthia Pereira Machado Tabchoury - Unicamp
- 3) Examinador Externo: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Augusta Bessa Rebelo - UFAM
- 4) Examinador Externo: Prof. Dr. Paulo Frazão - USP
- 5) Presidente (Orientador): Prof. Dr. Fernando Neves Hugo

*Dedico este trabalho...*

*Ao meu namorado Renan, meus pais e  
irmão, fonte diária de amor, amizade,  
carinho e companheirismo.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que me trouxe até aqui e me mostrou que todas as realizações começam nEle e são para Ele. Nunca poderei expressar minha gratidão a Deus pela Sua infinita misericórdia para comigo, a Ele toda glória por essa conquista.

Agradeço ao professor Fernando pela grande oportunidade de tê-la como orientador, agradeço por confiar e acreditar no meu potencial, sempre com palavras de incentivo e por sempre passar muita segurança. Professor, o senhor é uma inspiração enquanto profissional, professor, pesquisador, pai um exemplo de dedicação e excelência em tudo que se compromete em fazer. Obrigada pela disponibilidade, pelos conselhos e pela paciência. Com o senhor aprendi a confiar mais no processo com mais calma e paciência. Muito obrigada professor, por toda a motivação, por toda assistência durante o doutorado. Foram inúmeros e-mails e mensagens com o senhor prontamente respondendo todos eles.

Ao meu namorado, Renan Bastos Leite, pelo companheirismo, incentivo e compreensão. Ter você ao meu lado tornou a trajetória mais leve e feliz. Obrigada por todo apoio e amor.

Aos meus pais, Elita e Josino, os principais responsáveis por eu estar aqui hoje, que sempre me incentivaram a estudar e nunca mediram esforços para tornar isso possível da melhor forma. Meus pais sempre acompanham de perto minha trajetória acadêmica, desde a vida escolar até essa grande realização que é o doutorado.

Ao meu irmão, sempre foi um amigo e grande incentivador para que eu seguisse em busca dos meus sonhos.

As queridas professoras, Cecília e Elma, pelo apoio, assistência, acompanhamento durante o doutorado, vocês são grandes fontes de inspiração. Muito obrigada, professoras, por compartilhar tanto conhecimento e amor pela pesquisa. Agradeço à Lucelen Bastos pela parceira durante a pesquisa na realização da coleta de dados.

Agradeço também aos professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO), em especial ao professor Darlon, à professora Érika, à professora Soraia exemplos na docência e na pesquisa, que muito contribuíram com a minha formação. Obrigada por todo incentivo e conhecimento compartilhado.

Ao professor Deco, pelas caronas, pelo carinho e gentileza, aprendi a ser um profissional e ser humano melhor e pelos ensinamentos durante o Estágio Supervisionado.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA), ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO) e aos funcionários, que me proporcionou muitos aprendizados e excelentes amizades.

Às minhas amigas da turma de Doutorado (Tânia, Natália e Marcela), por todos os momentos alegres e angustiantes que compartilhamos durante esses quatro anos, obrigada por cada palavra de incentivo.

Agradeço as demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na elaboração desse trabalho e que participam da minha vida. Uma jornada como essa só é possível de ser concluída graças à ajuda e colaboração de muitos, não conseguiria sozinha.

## LISTA DE FIGURAS

### Manuscrito 1

- Figure 1.** Flowchart of study search and selection.....68
- Figure 2.** Meta-analysis of the mean effects of cross-sectional studies: Forest plot of fluoride exposure in drinking water and IQ scores in children. The studies were clustered with a random effects model. The open rhombus represents the pooled SMDs and the horizontal lines represent 95% CIs.....69
- Figure 3.** Mean effects meta-analysis of cohort studies: Forest plot of fluoride exposure in drinking water and IQ scores in children. Studies were pooled with a random effects model. The open rhombus represents the pooled SMDs and the horizontal lines represent 95% CIs.....69
- Figure 4.** Forest plot of fluoride exposure in drinking water and IQ in children. The studies were clustered with a random effects model. The open rhombus represents the pooled Beta and the horizontal lines represent the 95% confidence intervals.....70
- Supplementary Figure 1.** Forest plot of fluoride exposure in drinking water and IQ in children and adults. Studies were clustered with a random effects model. The open rhombus represents the pooled Beta and the horizontal lines represent 95% confidence intervals.....72
- Supplementary Figure 2.** Forest plot of the stratification into subgroups of fluoride exposure in drinking water and IQ in children as a function of age range.....73
- Supplementary Figure 3.** Forest plot of the stratification into subgroups of fluoride exposure in drinking water and IQ in children in relation to the IQ test.....74

### Manuscrito 2

- Figure 1.** Fluxograma das publicações identificadas nas bases de estudos utilizadas na meta-análise .....93
- Figure 2.** Diagnóstico de hipotireoidismo primário ou subclínico de acordo com a exposição ou não ao flúor na água de abastecimento.....94



## LISTA DE TABELAS

### Manuscrito 1

<b>Table 1.</b> Characteristics of the studies included in the systematic review.....	61
<b>Table 2.</b> Mean IQ scores, standard deviations, and sample sizes of the original studies included in the review.....	65
<b>Table 3.</b> Results of the evaluation of the methodological quality of cross-sectional and cohort studies included in the review, following the JBI appraisal tool for observational studies.....	65
<b>Supplementary Table 1.</b> Studies included in the qualitative analysis, with reasons for not being included in the meta-analysis.....	71

### Manuscrito 2

<b>Tabela 1.</b> Características dos estudos incluídos na meta-análise de coeficiente de regressão OR de flúor e diagnóstico de hipotireoidismo primário ou subclínico.....	95
<b>Tabela 2.</b> Avaliação da qualidade metodológica dos estudos transversais com checklist do JBI.....	96

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CRT - Combined Raven's Test

EPA - Environmental Protection Agency

GBD – Global Burden Diseases

IC – Intervalo de confiança

JBI - Instituto Joanna Briggs

MeSH - Medical Subject Headings

MIREC - Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals

NTP – The Nacional Toxicology Program

NRC - National Research Council

OR – Odds ratio

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

Ppm – partes por milhão

QI – Quociente de inteligência

SMDs – Diferenças médias padronizadas

T3 – Triiodotironina

T4 - Tiroxina

TSH – Hormônio tireoestimulante

UFMA - Universidade Federal do Maranhão

MARQUES, Ravena Brito. **Segurança da fluoretação da água: meta-análises do efeito do flúor no nível recomendado para a prevenção da cárie no quociente de inteligência e hipotireoidismo**, 2023, Tese (Doutorado em Odontologia) – Programa de Pós - graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 134p.

## RESUMO

Recomenda-se uma concentração de flúor na água de abastecimento entre 0,5 e 1,0 mg/l, de modo a maximizar seus efeitos na prevenção da cárie dentária. A Organização Mundial de Saúde tem como valor de referência a concentração de até 1,5 mg/l. Por outro lado, sua presença em concentrações acima deste valor acarreta o aumento do risco de fluorose dentária. A segurança da fluoretação da água de abastecimento continua sendo objeto de questionamento por segmentos da sociedade que são contrários à esta medida de saúde pública, com uma ampla e heterogênea literatura científica que examina os potenciais efeitos adversos sistêmicos do flúor na água potável, apesar das evidências que suportam sua implementação como medida de saúde pública. Nesse sentido, estudos prévios examinaram a associação entre o flúor e efeitos sistêmicos, como hipotireoidismo e inteligência. Estudos mais recentes postularam que o flúor, quando presente em níveis elevados na água de abastecimento ou associado à outras formas, pode afetar o funcionamento adequado da tireoide. Além disso, alguns estudos têm levantado a hipótese de que a exposição aos fluoretos nos primeiros anos de vida resultaria em alterações no sistema nervoso central, podendo levar a prejuízos cognitivos. A hipótese desta Tese é de que a exposição ao flúor na água de abastecimento nos níveis recomendados para a prevenção da cárie não está associada com pior desempenho em testes de QI ou com hipotireoidismo primário ou subclínico. O CAPÍTULO I desta tese é o manuscrito original 1 “**Community Water Fluoridation and intelligence quotient: Systematic review and meta-analysis of observational studies**”, cujo objetivo é avaliar a evidência da associação entre exposição ao flúor na água de abastecimento e inteligência. O CAPÍTULO II desta tese é o manuscrito original 2 “**Community water fluoridation and hypothyroidism: systematic review and meta-analysis of observational studies**”, que teve como objetivo avaliar a associação entre exposição à água fluoretada e hipotireoidismo, por meio de revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais. Para ambos os estudos, foi realizada revisão sistemática e meta-análise, considerando apenas os estudos observacionais realizados com concentrações de flúor dentro de um nível recomendado para a prevenção da cárie (entre 0,4 e 1,5 mg/l de

flúor). Não foram encontrados estudos experimentais comunitários e ensaios clínicos randomizados na busca. A busca na literatura foi conduzida entre maio/2022 e junho/2022 sem restrição da idade dos participantes, tempo de publicação ou idioma. Foram utilizadas as bases de dados indexadas PubMed/Medline, Embase, Scopus, Web of Science e listas de referências dos artigos incluídos. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada pela lista de verificação crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI). Meta-análise com modelos de efeitos aleatórios foi utilizada para síntese dos dados quantitativos, estimando-se os coeficientes de regressão linear beta e diferenças médias padronizadas (SMDs) agrupados das pontuações de QI em relação a fluoretação da água de abastecimento público, e Odds Ratios (OR) agrupadas da exposição à fluoretação da água de abastecimento público e hipotireoidismo primário ou subclínico. Como resultados do manuscrito 1, três estudos (N = 1947 crianças) foram incluídos na meta-análise do coeficiente de regressão linear com betas ajustados. Na análise agrupada, não houve associação entre a exposição ao flúor na água de abastecimento e QI, para um coeficiente de regressão linear  $\beta$  de 1.01 (95% CI: = -0.80 a 2.82). Duas meta-análises de diferenças médias padronizadas com medidas brutas (uma somente com estudos transversais e outra somente com estudos longitudinais) foram realizadas para agregar um maior número de estudos que possuíam somente valores brutos das médias e os respectivos desvios-padrão das pontuações de QI. A exposição ao fluoreto não mostrou diferença nas pontuações médias de QI comparados com o grupo não exposto (SMD agrupado: -0.25; 95% CI: -0.64 a 0.14) para meta-análise com quatro estudos transversais (N= 889 crianças) e para meta-análise com três estudos longitudinais (SMDs = -0.05; 95% CI = -0.18 a 0.07) (N = 1750 crianças), respectivamente, reforçando a segurança da utilização de flúor na água de abastecimento público em relação à inteligência mensurada pelo QI. Como resultados do manuscrito 2, três estudos observacionais transversais (N=2332 participantes) foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. A heterogeneidade entre os estudos foi alta (P=0,031, I<sup>2</sup>=71,1%). Não se observou associação significativa entre a exposição ao flúor na água de abastecimento e o hipotireoidismo (OR agrupado: 1,40; IC 95%: 0,84 a 2,35), mostrando que as evidências existentes não suportam uma associação entre fluoretação da água e hipotireoidismo. Em síntese, os resultados das pesquisas desta tese mostraram que a exposição ao flúor na água em níveis usados para prevenção de cárie (intervalo entre 0,4 e 1,5 mg/l de flúor) não foi associado com menor inteligência, medida por pontuações de teste de QI, nem ao hipotireoidismo, porém a evidência disponível ainda é insuficiente, portanto, mais

estudos primários de qualidade são necessários para confirmar se fluoretação está associada com hipotireoidismo ou não. Assim, é possível afirmar que, a síntese das evidências disponíveis permite recomendar que a fluoretação da água segue como medida segura para a prevenção da cárie dentária.

Palavras-chave: Flúor, meta-análise, revisão sistemática, água potável, QI, inteligência hipotireoidismo, função da tireoide.

MARQUES, Ravena Brito. **Safety of water fluoridation: meta-analyses of the effect of fluoride in the recommended range for caries prevention on intelligence quotient and hypothyroidism**, 2023, Thesis (Doctorate in Dentistry) – Postgraduate Program in Dentistry, Federal University of Maranhão, São Luís, 134p.

## ABSTRACT

A fluoride concentration in the water supply is recommended between 0.5 and 1.0 mg/l, in order to maximize its effects in preventing tooth decay. The World Health Organization has a concentration of up to 1.5 mg/l as a reference value. On the other hand, its presence in concentrations above this value leads to an increased risk of dental fluorosis and progressively higher concentrations lead to greater risks of skeletal fluorosis. The safety of fluoride in drinking water continues to be the subject of widespread debate within the academic community and society at large, with a large and heterogeneous scientific literature examining the potential systemic adverse effects of fluoride in drinking water, despite evidence supporting its implementation as public health measure. In this sense, previous studies have examined the association between fluoride and systemic effects, such as hypothyroidism and intelligence. More recent studies have postulated that fluoride, when present in high levels in the water supply or associated with other forms, can affect the proper functioning of the thyroid. Furthermore, some studies have raised the hypothesis that exposure to fluorides in the first years of life would result in changes in the central nervous system, which could lead to cognitive impairment. The hypothesis of this Thesis is that exposure to fluoride in the water supply at levels recommended for caries prevention is not associated with worse performance on IQ tests or with primary or subclinical hypothyroidism. CHAPTER I of this thesis is the original manuscript 1 “Community Water Fluoridation and intelligence quotient: Systematic review and meta-analysis of observational studies”, whose objective is to evaluate the evidence of the association between exposure to fluoride in the water supply and intelligence. CHAPTER II of this thesis is the original manuscript 2 “Community water fluoridation and hypothyroidism: systematic review and meta-analysis of observational studies”, which aimed to carry out a systematic review and meta-analysis of observational studies to evaluate the association between exposure to water fluoride and hypothyroidism. For both studies, a systematic review and meta-analysis was carried out, considering only observational studies carried out with fluoride concentrations within a recommended

range for caries prevention (between 0.4 and 1.5 mg/l of fluoride). No community experimental studies and randomized clinical trials were found in the search. The literature search was conducted between May/2022 and June/2022 without restrictions on the age of participants, publication time or language. The indexed databases PubMed/Medline, Embase, Scopus, Web of Science and reference lists of included articles were used. The methodological quality of the selected studies was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) critical checklist. Meta-analysis with random effects models was used to synthesize quantitative data, estimating beta linear regression coefficients and standardized mean differences (SMDs) grouped from IQ scores in relation to public water fluoridation, and Odds Ratios (OR) grouped from exposure to public water fluoridation and primary or subclinical hypothyroidism. As results of manuscript 1, three studies (N = 1947 children) were included in the linear regression coefficient meta-analysis with adjusted betas. In the grouped analysis, there was no association between exposure to fluoride in the water supply and IQ, for a linear regression coefficient  $\beta$  of 1.01 (95% CI: = -0.80 to 2.82). Two meta-analyses of standardized mean differences with raw measurements (one only with cross-sectional studies and the other only with longitudinal studies) were carried out to aggregate a greater number of studies that only had raw mean values and the respective standard deviations of IQ scores. Fluoride exposure showed no difference in mean IQ scores compared with the unexposed group (pooled SMD: -0.25; 95% CI: -0.64 to 0.14) for meta-analysis with four cross-sectional studies (N= 889 children) and for meta-analysis with three longitudinal studies (SMDs = -0.05; 95% CI = -0.18 to 0.07) (N = 1750 children), respectively, reinforcing the safety of using fluoride in public water supply in relation to intelligence measured by IQ. As results of manuscript 2, three cross-sectional observational studies (N=2332 participants) were included in the systematic review and meta-analysis. Heterogeneity between studies was high (P=0.031, I<sup>2</sup>=71.1%). No significant association was observed between exposure to fluoride in the water supply and hypothyroidism (pooled OR: 1.40; 95% CI: 0.84 to 2.35), showing that existing evidence does not support an association between fluoridation of water and hypothyroidism. In summary, the research results of this thesis showed that exposure to fluoride in water at levels used for cavity prevention (range between 0.4 mg/l and 1.5 mg/l fluoride) was not associated with lower intelligence, as measured by IQ test scores, nor with hypothyroidism, but evidence available is still insufficient, therefore, more quality primary studies are needed to confirm whether fluoridation is associated with

hypothyroidism or not. Thus, it is possible to state that, based on the synthesis of evidence, water fluoridation remains a safe measure for preventing tooth decay.

**Keywords:** Fluoride, meta-analysis, systematic review, drinking water, IQ, intelligence hypothyroidism, thyroid function.



## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>23</b>
2.1 Geral	23
2.2 Específicos	23
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>24</b>
3.1 A Fluoretação da água na prevenção da cárie	24
3.2 Metabolismo do flúor no corpo humano	25
3.3 Avaliação das concentrações de exposições ao flúor	25
3.4 A Fluoretação da água e efeitos adversos	26
3.5 Fluoretação da água e pontuações de QI	26
3.6 Fluoretação da água e hipotireoidismo	29
<b>4 MÉTODOS</b>	<b>32</b>
<b>4.1 MANUSCRITO 1</b>	<b>32</b>
4.1.1 Protocolo e Registro	32
4.1.2 Contexto	32
4.1.3 Medida de Exposição e Desfecho	32
4.1.4 Estratégia de busca	32
4.1.5 Critérios de Elegibilidade e Seleção dos Estudos	33
4.1.6 Extração dos dados	34
4.1.7 Avaliação do risco de viés	35
4.1.8 Análise Estatística e síntese dos dados	35
<b>4.2 MANUSCRITO 2</b>	<b>36</b>
4.2.1 Protocolo e Registro	36
4.2.2 Contexto	36
4.2.3 Medida de Exposição e Desfecho	36
4.2.4 Estratégia de busca	37
4.2.5 Critérios de Elegibilidade e Seleção dos Estudos	38
4.2.6 Extração dos dados	39
4.2.7 Avaliação do risco de viés	39
4.1.8 Análise Estatística e síntese dos dados	40
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>41</b>
5.1 Capítulo I: Manuscrito 1	41
5.2 Capítulo II: Manuscrito 2	75
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>98</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE</b>	<b>105</b>
<b>ANEXO A – PROTOCOLO REGISTRADO NO PROSPERO</b>	<b>109</b>

<b>ANEXO B – LISTA DE CHECAGEM PRISMA 2020.....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO C – DIRETRIZES DA METODOLOGIA COSMO-E.....</b>	<b>115</b>