FLUORETO E INTELIGÊNCIA: AVALIAÇÃO CRÍTICA DE UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

Branca Heloisa de **Oliveira**[1*], Laís Rueda **Cruz**[1], David **Normando**[2], Jaime Aparecido **Cury**[3]

[1]Departamento de Odontologia Preventiva e Comunitária, Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
[2]Departamento de Ortodontia, Universidade Federal do Pará - UFPA, Belém, Pará, Brasil.
[3]Departamento de Biociências, Universidade de Campinas - UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brasil.

Palavras-chave: Fluoretação. Inteligência. Gravidez. Criança.

RESUMO

Introdução: A fluoretação da água é considerada uma estratégia eficaz e segura para a prevenção de cárie dentária. Contudo, com base em um estudo de coorte realizado no Canadá que avaliou a associação entre exposição de gestantes a fluoreto (F) e inteligência (QI) da prole aos 3/4 anos de idade, publicações alarmistas nas redes sociais têm divulgado que o F adicionado à água reduz a inteligência de crianças. **Objetivo**: Avaliar a qualidade da evidência sobre exposição à F e inteligência proporcionada por esse estudo. Apresentar as principais características do estudo seguida de análise crítica da evidência. **Síntese dos dados**: A concentração de F na água consumida pelas gestantes expostas à água fluoretada foi 4,5 vezes maior do que na água consumida pelas gestantes que viviam em região sem água fluoretada; o escore médio de QI das crianças dos dois grupos foi o mesmo. Houve associação estatisticamente significante entre excreção urinária materna de F e menor QI de meninos. O aumento de 1 mg F/l na ingestão autorrelatada de F materna foi associado a um decréscimo de 3 pontos no QI da prole. A análise crítica identificou risco de viés de seleção e de informação e confundimento residual, com potencial de comprometer a validade dos resultados. **Conclusão**: O estudo não proporciona evidência robusta sobre exposição ao fluoreto e diminuição da inteligência. Sua conclusão não deve ser extrapolada como suporte científico para propostas de mudanças na fluoretação da água de abastecimento público.

Keywords: Fluoridation. Intelligence. Pregnancy. Child.

ABSTRACT

Introduction: Water fluoridation is considered an effective and safe strategy for preventing dental caries. However, based on a cohort study conducted in Canada that evaluated the association between exposure of pregnant women to fluoride (F) and intelligence (IQ) of offspring at 3/4 years of age, alarmist publications on social networks have reported that F added to water reduces children's intelligence. **Objective**: To evaluate the quality of the evidence regarding exposure to F and intelligence provided by this study. To describe of the study's main characteristics followed by critical appraisal. **Synthesis of data**: The concentration of F in water consumed by pregnant women exposed to fluoridated tap water was 4.5 times higher than in water consumed by pregnant women not exposed to fluoridated tap water; mean IQ score of the children in the two groups was the same. There was a statistically significant association between maternal urinary excretion of F and lower IQ in boys. The increase of 1 mg F / l in the self-reported intake of maternal F was associated with a decrease of 3 points in the offspring's IQ. We identified the risk of selection and information bias, as well as potential for residual confounding, which might have affected the validity of the results. **Conclusion**: the study does not provide robust evidence on exposure to fluoride and impaired intelligence. Its conclusion should not be extrapolated as scientific support for proposals for changes in the fluoridation of public water supply.

Submetido: 26 de maio, 2021
Modificado: 8 de outubro, 2021
Aceito: 11 de outubro, 2021

***Autor para correspondência**:
Branca Heloisa de Oliveira
Endereço: Boulevard 28 de Setembro 157, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20551-031 - Telefone: +55 (21) 2268-8272
Email: branca.uerj@gmail.com

INTRODUÇÃO

Desde 2006, a Organização Mundial de Saúde recomenda aos países-membros a implementação de programas de fluoretação, dando prioridade a estratégias equitativas por meio da administração de fluoreto (F) na água potável, sal ou leite e a disponibilidade de creme dental fluoretado economicamente acessível.[1]

A água de abastecimento público com concentração de F ajustada para conferir o máximo de proteção contra a cárie dentária com um risco mínimo de fluorose está acessível a mais de 370 milhões de pessoas em 27 países.[2] Revisões sistemáticas da literatura científica concluíram que essa intervenção de caráter coletivo é eficaz para reduzir a incidência de cárie em crianças, tanto na dentição decídua quanto na dentição permanente e que seu único efeito colateral é o aumento do risco de fluorose dentária.[3,4]

Apesar da fluoretação da água de abastecimento ser considerada eficaz e segura e ter sido apontada pelo "Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos da América" (CDC) como uma das dez maiores conquistas da saúde pública no século XX,[5] o movimento antifluoracionista é bastante ativo e promove campanhas em que atribui ao F na água de abastecimento público responsabilidade pela ocorrência de diversos problemas de saúde, como: câncer, infertilidade, doenças cardíacas e retardo do desenvolvimento intelectual.[6]

Estudos observacionais realizados em contextos onde o F ocorre naturalmente na água, frequentemente em concentrações mais altas do que 2 mg/l, como na China e no Irã, demonstraram a existência de associação entre a presença de F na água de abastecimento e escores mais baixos de inteligência (QI) em crianças.[7] Uma pesquisa realizada no México com 65 pares mães e bebês, em comunidades onde a concentração média de F na água excedia 2,5 mg/l, também encontrou associação inversa entre a concentração de F na urina materna no primeiro e segundo trimestre da gestação e o índice de desenvolvimento mental dos filhos quando tinham entre 3 e 15 meses de idade.[8] Por outro lado, um estudo de coorte prospectiva, realizado na Nova Zelândia para avaliar se a exposição ao F antes dos 5 anos teria como consequência a diminuição do QI aos 7, 9, 11, 13 e 38 anos de idade, encontrou que, nem na infância, nem na idade adulta, havia diferença estatisticamente significativa no QI dos participantes que residiam ou não em áreas com água fluoretada, que tinham usado ou não creme dental com fluoreto ou comprimidos de F, antes e depois do ajuste para potenciais variáveis de confusão.[9]

Em 2019, um estudo de coorte prospectiva canadense concluiu que "a exposição materna a níveis mais elevados de F durante a gravidez foi associada a menores escores de QI em crianças de 3 a 4 anos" e que "esses achados indicam a possível necessidade de reduzir a ingestão de F durante a gestação".[10] Esse estudo foi realizado em cidades sem F na água e em cidades que realizam vigilância sanitária da concentração ótima de F agregada ao tratamento da água. O estudo tem sido citado, tanto em jornais quanto nas redes sociais, como fonte de comprovação dos efeitos danosos dos fluoretos sobre a inteligência.[11-15]

Contudo, não se deve considerar uma referência bibliográfica, automaticamente, como evidência para a tomada de decisão clínica. É necessário sempre avaliar previamente a qualidade científica da informação veiculada pela publicação e determinar a extensão pela qual os resultados do estudo podem ser extrapolados para um determinado indivíduo ou cenário de prática[16].

O objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade da evidência proporcionada por esse estudo quanto à associação entre exposição ao F na água de abastecimento na gestação e o QI na prole, examinando-se a extensão pelo qual o estudo evitou ou minimizou erros sistemáticos na seleção de participantes e coleta de informações e a falta de comparabilidade entre expostos e não-expostos à água fluoretada devido a fatores de confusão. Também se apreciou a relevância clínica dos resultados.

FONTE DOS DADOS

Apresentação sucinta das principais características do estudo seguindo a lista de itens do STROBE[17] e análise crítica usando critérios epidemiológicos.[18,19]

Características do estudo

A figura 1 mostra as principais características do estudo. Elas serão detalhadamente descritas a seguir.

Objetivo do estudo

O estudo "Association between maternal fluoride exposure during pregnancy and IQ scores in offspring in Canada"[10] procurou responder à seguinte pergunta: "o consumo de F por gestantes, residindo em comunidades com e sem água fluoretada, está associado a escores mais baixos de QI na prole aos 3 / 4 anos de idade?"

Desenho do estudo

Coorte de nascimentos prospectiva.

Participantes do estudo

A amostra do estudo incluiu 601 pares mãe-filho recrutados em 6 grandes cidades do Canadá; as crianças nasceram entre 2008 e 2012 e tinham entre 3 e 4 anos de idade no momento da aplicação do teste de QI. Os dados foram analisados entre março de 2017 e janeiro de 2019.

Exposição

A exposição ao F na gestação foi medida de duas formas: concentração média de F na urina materna (FMU) e consumo autorrelatado de água fluoretada (FMI).

A FMU foi calculada a partir de amostras de urina materna obtidas em cada trimestre (em média às 12, 19 e 33 semanas de gestação, aproximadamente).

O FMI foi estimado por meio de questionário aplicado às gestantes no primeiro e terceiro trimestre da gestação. O questionário continha perguntas sobre consumo de água da torneira e de chá e café preparados com essa água. A concentração de F na água consumida pelas participantes baseou-se nos registros das estações de tratamento de água que abastecia os bairros onde elas viviam.

Desfecho

O desfecho inteligência da prole foi medido através do quociente de inteligência (QI) infantil.

Entre três a quatro anos após o parto, os pesquisadores aplicaram aos filhos de cada gestante um teste de QI: a Escala Wechsler de Inteligência Primária e Pré-escolar III. O escore de escala total (ETQI), uma medida do funcionamento intelectual global, foi o desfecho primário. Também foi avaliado o QI verbal (QIV), representando o raciocínio verbal e a compreensão, e o QI de desempenho (QID), representando o raciocínio não verbal, processamento espacial e habilidades viso-motoras.

Análise estatística

Foi empregada regressão linear múltipla para examinar as associações entre:

- FMU e ETQI das crianças;
- FMI e ETQI das crianças.

As variáveis selecionadas para análise de confundimento incluíram: dados da mãe (idade materna no recrutamento, índice de massa corporal antes da gestação, estado civil, país de nascimento, raça / etnia, nível educacional, estar empregada na gestação, tabagismo, consumo de álcool e paridade), dados do pai (idade, escolaridade, situação profissional, tabagismo e raça / etnia) e dados da criança (sexo, idade gestacional, peso ao nascer, idade no teste de QI e duração da amamentação).

Nas análises de sensibilidade, foi testado se as associações entre FMU e QI foram confundidas pelas concentrações de chumbo no sangue materno, mercúrio, manganês, ácido perfluoro-octanóico, ou arsênio urinário materno. Também se conduziu análises de sensibilidade removendo da amostra pontuações de QI maiores ou menores que 2,5 desvios padrão da média.

Em análises adicionais, foi examinada a associação entre as 2 medidas de exposição ao F (FMU e FMI) com QIV e QID. Além disso, foi examinado se a concentração de F na água consumida pelas gestantes estava associada ao ETQI, QIV e QID.

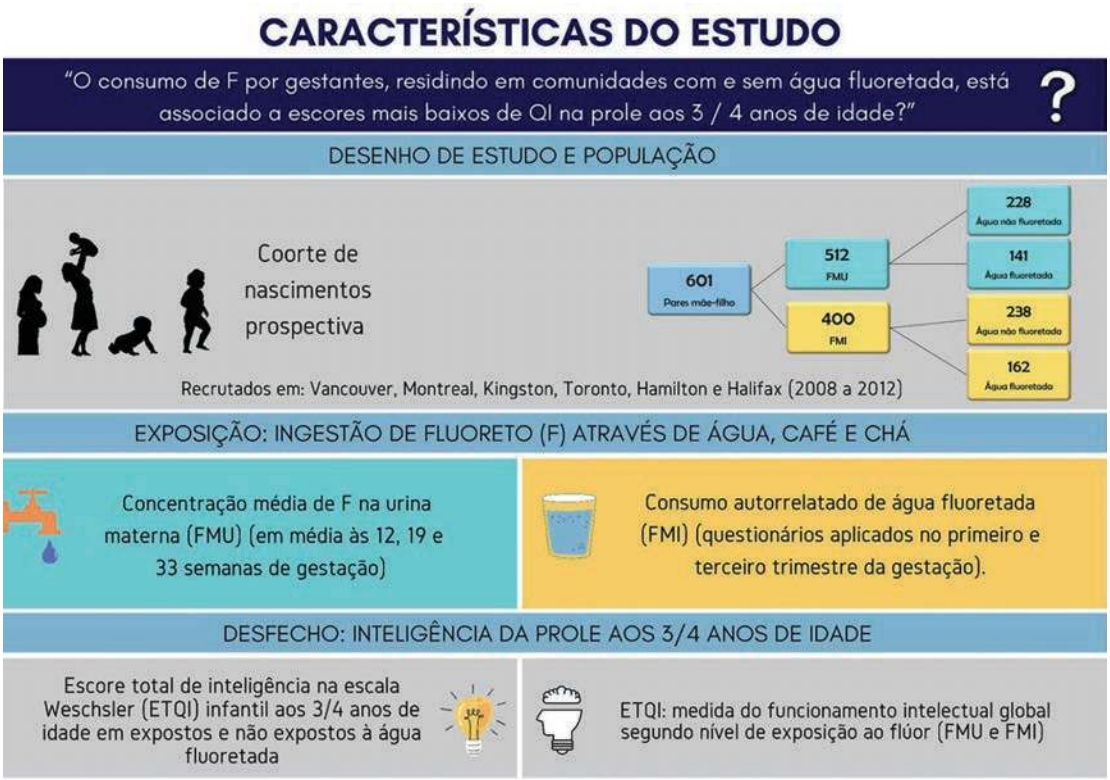


***Figura 1**: Principais características do estudo de coorte analisado (Green et al.[10]).*

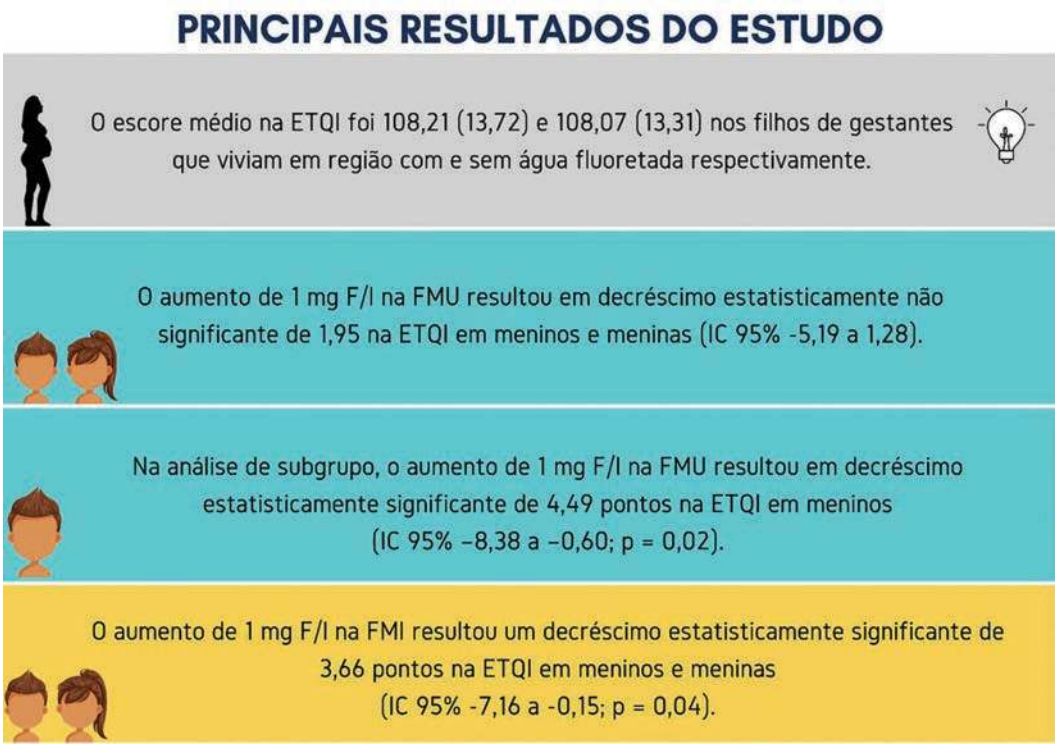


***Figura 2**: Principais resultados do estudo de coorte analisado (Green et al.[10]).*

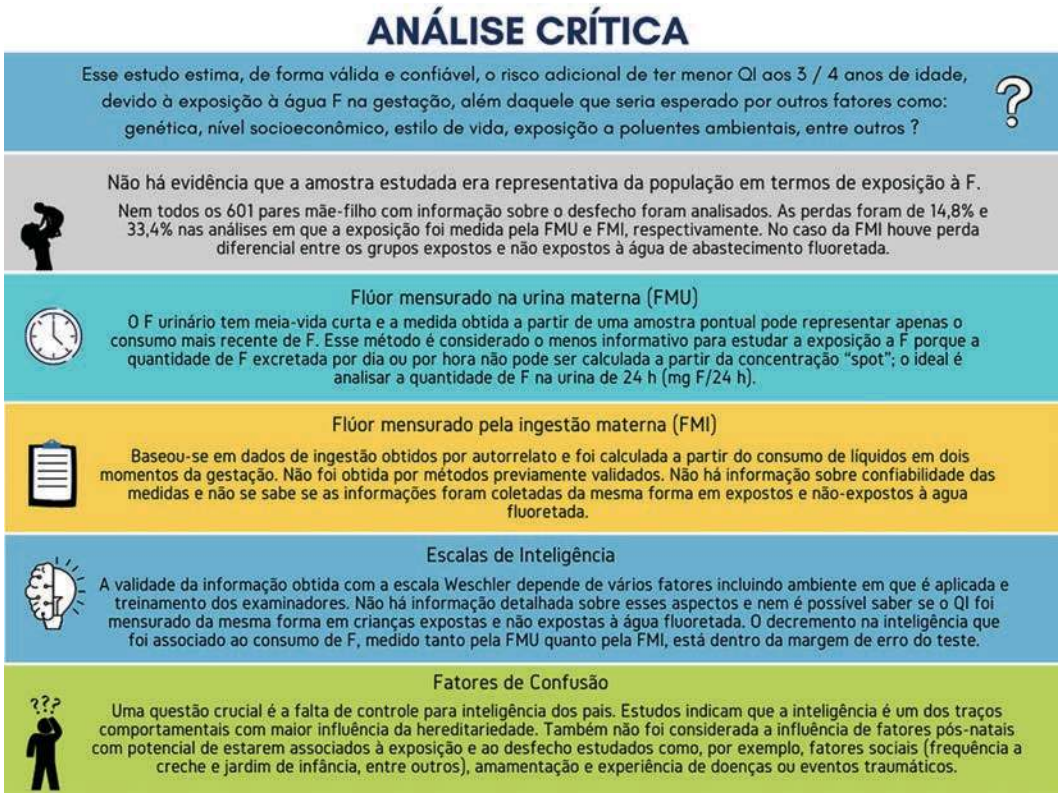


***Figura 3**: Principais fatores com potencial de afetar a validade do estudo de coorte analisado (Green et al.[10]).*

RESULTADOS

Apenas mulheres que disseram consumir água da torneira e que possuíam dados completos em relação às covariáveis consideradas foram incluídas na análise. Portanto, quando a exposição ao fluoreto na gestação foi mensurada por meio de concentração média de fluoreto materno-urinário (FMU) a amostra foi de 512 participantes; quando a exposição à fluoreto na gestação foi mensurada por meio de consumo autorrelatado de água fluoretada (FMI) a amostra totalizou 400 participantes (Figura 1).

A concentração média de F (mg/l) na água de abastecimento foi 0,59 (0,08) e 0,13 (0,06) nas regiões com (n=162) e sem (n=238) água fluoretada respectivamente (N=400).

A FMU variou de 0,06 a 2,44 mg/l. Dentre as 512 gestantes nas quais a FMU foi mensurada, 369 possuíam informação sobre concentração de F na água do bairro em que viviam. A FMU foi significativamente maior entre as gestantes (n=141) que viviam em comunidades com água potável fluoretada (0,69 [0,42] mg/l) em comparação com as gestantes (n=228) que viviam em comunidades sem água potável fluoretada (0,40 [0,27] mg/l; p<0,001).

O FMI variou de 0,01 mg a 2,65 mg. O FMI foi 0,93 mg (0,43) e 0,30 mg (0,26) entre as gestantes que viviam em região com (n=162) e sem (n=238) água fluoretada, respectivamente.

A correlação entre FMU e concentração de F na água foi 0,37 e a correlação entre FMU e FMI foi 0,49.

O escore médio ETQI foi 108,21 (13,72) nos filhos de gestantes que viviam em região com e 108,07 (13,31) nos filhos de gestantes que viviam em região sem água fluoretada. O aumento de 1 mg F/l na concentração de F na água foi associado a um decréscimo de 5,29 pontos (IC 95% -10,39 a -0,19) no ETQI da prole (Figura 2).

A FMU teve associação estatisticamente significante com o ETQI em meninos, mas não em meninas. Em meninos, um aumento de 1 mg F/l na FMU foi associado a um decréscimo de 5,01 pontos no ETQI (IC 95% -9,06 a -0,97; p=0,02). Ajustando para covariáveis, um aumento de 1 mg F/l na FMU foi associado a um decréscimo de 4,49 pontos no ETQI (IC 95% “8,38 a “0,60; p=0,02). Esses resultados não mudaram significativamente após o controle por outras exposições importantes, como chumbo, arsênico e mercúrio (Figura 2).

Adicionalmente, um aumento de 1 mg F/l na FMU foi associado a um decréscimo de 4,63 pontos (IC 95% “9,01 a “0,25; p=0,04) no QID em meninos. A associação não foi estatisticamente significativa em meninas. Não foi encontrada associação estatisticamente significante com o QIV em meninos ou meninas.

No que diz respeito ao FMI, um aumento de 1 mg F/l na ingestão de F foi associado a um decréscimo de 3,19 pontos no ETQI (IC 95% -5,94 a -0,44) em meninos e meninas. Ajustando-se para covariáveis, o aumento de 1 mg na ingestão de F foi associado a um decréscimo de 3,66 pontos no ETQI (IC 95% -7,16 a -0,15; p = 0,04). Não foi encontrada interação com o sexo das crianças (Figura 2).

DISCUSSÃO

Estudos de coorte prospectiva são adequados a estabelecer se um agente prejudicial hipotético pode dar origem a problemas de saúde. Entretanto, a complexidade envolvida no estabelecimento de relações de causa e efeito e as limitações inerentes aos estudos observacionais devem nos fazer assumir uma postura cautelosa com relação às suas conclusões e recomendações.

Nesta análise crítica procuramos responder à seguinte pergunta: “esse estudo estima, de forma válida e confiável, o risco adicional de ter menor QI aos 3 / 4 anos de idade, devido à exposição à água F na gestação, além daquele que seria esperado por outros fatores como: genética, nível socioeconômico, estilo de vida, exposição a poluentes ambientais, entre outros?”

Os principais pontos avaliados encontram-se descritos na Figura 3.

Inicialmente, procuramos conhecer a extensão pelo qual o estudo evitou ou minimizou erros sistemáticos: (1) na seleção dos participantes (viés de seleção) e (2) na obtenção de informação sobre exposição e desfecho (viés de informação). Depois, avaliamos se as probabilidades de ter menor QI nos grupos de expostos e não-expostos a F durante a gestação poderiam ter sido diferentes, mesmo na ausência da exposição (água fluoretada); ou seja, procuramos avaliar em que extensão o estudo evitou a ausência de comparabilidade entre os grupos devido a (3) fatores de confusão. Finalmente, examinamos a (4) relevância clínica dos resultados.

Viés de seleção

O viés de seleção ocorre por fatores que influenciam o ingresso e a permanência de indivíduos no estudo gerando distorções nos resultados. Se uma associação entre exposição e desfecho é identificada na população de estudo (amostra) sem que ela exista, de fato, na base populacional subjacente; ou seja, no grupo de indivíduos a partir do qual os elegíveis para o estudo se originaram (população alvo), tal resultado espúrio pode ser atribuído à viés de seleção. Em estudos de coorte, quando a escolha de participantes com base na situação de exposição pode estar associada a fatores que influenciam a ocorrência do desfecho de interesse há risco

de viés de seleção.[20] Nesse sentido, cabe destacar que os participantes da amostra foram selecionados em seis cidades distintas, com (expostos) e sem (não-expostos) água artificialmente fluoretada. Sabendo-se que a inteligência pode ser influenciada por fatores socioambientais, se os participantes que residiam em cidades com e sem água fluoretada diferiam em relação à distribuição de fatores socioambientais preditores de inteligência na base populacional da qual eles se originaram, a associação entre exposição e desfecho observada na amostra pode ser espúria.

Em estudos de coorte, também pode ocorrer viés de seleção por perda de participantes ao longo do período de seguimento ou por exclusão intencional de participantes da análise. Como regra, qualquer estudo que tem um número expressivo de indivíduos que ingressaram, mas não foram analisados, corre o risco de ter seu resultado distorcido.[20] Quanto maior a proporção de dados ausentes, maior o risco de viés. Tradicionalmente, considera-se uma proporção de perdas maior do que 20% como grande, mas mesmo perdas pequenas podem ter impacto importante nos resultados se as frequências de perda forem diferentes nos grupos sob comparação.[21] No estudo sob análise, embora 601 pares mãe-filho dispusessem de informação sobre o desfecho, somente 512 e 400 foram analisados de acordo com a exposição ao F medida pela FMU e FMI, o que representa 14,8% e 33,4% de perda de seguimento.

Adicionalmente, dos 601 pares mãe-criança elegíveis para participar do estudo, 30% eram expostos e 32% não-expostos à água fluoretada. Já na amostra de 400 pares mãe-criança analisados para consumo de F, 40% eram expostos e 60% não-expostos à água fluoretada e na amostra analisada quanto ao F na urina das mães (n=512), 28% eram expostos e 45% eram não-expostos à água fluoretada (8% não bebiam água de abastecimento público e 19% viviam fora da zona de água tratada). Portanto, a distribuição de expostos e não-expostos à água fluoretada no universo amostral e na amostra era diferente; não é possível estimar o impacto dessa diferença nos resultados.

Além disso, a população alvo do estudo era constituída por 2001 mulheres grávidas recrutadas em dez cidades canadenses e não há informação indicando que a população estudada (amostra) era representativa da população alvo com relação a fatores preditores de inteligência infantil. A ausência desse tipo de informação impede a avaliação do quanto os participantes analisados eram semelhantes ao grupo de indivíduos para o qual se desejava fazer inferências estatísticas relacionadas aos objetivos do estudo.

Viés de informação

Com relação ao viés de informação abordaremos separadamente a mensuração da exposição e do desfecho.

O fator de exposição foi medido de forma válida e confiável? Ele foi medido da mesma forma nos grupos de expostos e não expostos?

Os próprios autores do estudo apontam na discussão uma série de limitações importantes relacionadas à mensuração da exposição.[22] Essas limitações incluem: **com relação à concentração de F urinário (FMU)**:

a) o F urinário tem meia-vida curta (aproximadamente 5 horas) e a medida obtida a partir de uma amostra pontual ("spot") pode representar apenas o consumo mais recente de F. Além disso, essa medida pode ser influenciada por outros fatores como estado de hidratação e tempo de acúmulo de urina (e fluoreto) na bexiga.[23] Portanto, esse método é considerado o menos informativo para estudar a exposição ao F porque a quantidade de F excretada por dia ou por hora não pode ser calculada a partir da concentração "spot"; o ideal é analisar a quantidade de F na urina de 24 h (mg F/24 h);[22]

b) a excreção de F na urina também varia segundo o pH urinário o qual, por sua vez, depende do tipo de dieta, uso de medicamentos, altitude e algumas doenças, entre outros.[22,24] Além disso, durante a gestação, a concentração urinária de F pode variar devido à absorção de F pelo esqueleto do feto. Esses fatores não foram considerados na análise;

c) a concentração de F nas três amostras de urina materna pode não representar a exposição fetal a F durante a gestação. **com relação à estimativa de F ingerido (FMI)**:

a) não foi baseada na concentração real de F na água da torneira na casa da gestante. Os próprios autores mencionam no artigo que há cidades entre as que foram selecionadas para o estudo, como Toronto, em que diferentes estações de tratamento de água atendem à mesma casa.[10]

b) considerou apenas o F consumido na água, café e chá; não incluiu F originado de outras fontes, como alimentos. Além disso, não foi coletada informação sobre a marca específica de chá consumido.

c) se baseou em dados de ingestão de F obtidos por autorrelato. Portanto, dependeu da lembrança do consumo de bebidas por dia.

d) foi calculada a partir do consumo de F auto-relatado em dois momentos pontuais da gestação, o que pode não representar a exposição durante toda a gestação.

e) não foi obtida por meio de métodos previamente validados.

Não foram fornecidos dados de confiabilidade das medidas e não é possível saber se a exposição foi medida da mesma forma em expostos e não-expostos uma vez que os autores não relatam se investigadores e participantes conheciam a situação de exposição dos participantes quando a informação sobre consumo de F foi coletada.

O desfecho foi medido de forma válida e confiável? Ele foi medido da mesma forma nos grupos de expostos e não expostos?

A inteligência das crianças foi medida considerando a pontuação na Escala Wechsler de Inteligência Primária e Pré-escolar III.

Os testes de inteligência avaliam habilidades mentais através do uso de pontuações numéricas. Contudo, o significado do termo inteligência ainda não está bem esclarecido. Evidências mais recentes sugerem que testes de inteligência tradicionais medem formas específicas de habilidade cognitiva que podem ser preditivas do desempenho escolar, mas não necessariamente medem as muitas formas de inteligência que estão além dessas habilidades.[25] Os resultados dos testes de QI não são a indicação definitiva de como uma pessoa eventualmente funcionará na sociedade porque outras variáveis, como domínios intelectuais não medidos por um teste específico, parentalidade, qualidade de escolaridade, motivação e exposição à cultura e aos livros também são determinantes importantes do sucesso na vida.[25]

A avaliação das habilidades cognitiva de crianças em idade pré-escolar é muito desafiadora. O comportamento no momento da aplicação do teste pode ser influenciado pelo ambiente e pela familiaridade com o examinador. Além disso, elas se encontram em uma fase de rápido desenvolvimento. Em função disso, o seu desempenho nos testes costuma ser relativamente instável e sujeito a mudanças consideráveis em um período de tempo relativamente curto.[26]

A Escala Wechsler de Inteligência Primária e Pré-escolar III é considerada uma medida válida e confiável, adequada à faixa etária do estudo.[27] Sua aplicação é individual e leva de 45 a 60 min.[26,27] Os administradores do teste devem ter treinamento e experiência no uso desse tipo de instrumento. Esse treinamento deve incluir experiência com crianças cujas características (por exemplo, idade, antecedentes étnicos e raciais, antecedentes linguísticos, características socioeconômicas familiares, experiência educacional) são semelhantes às características das crianças testadas. O teste é relativamente fácil de aplicar e pontuar, mas, moderadamente difícil de interpretar.[28] Uma revisão sistemática mostrou que erros do examinador na aplicação das escalas Wechsler de Inteligência são bastante comuns e não se restringem a erros de computação. Além disso, esses erros podem inflar artificialmente o ETQI.[29] O manual do teste informa que se uma criança recebe um ETQI de 106 pontos, a sua pontuação "verdadeira" deve estar entre 101 e 111 pontos.[28] Portanto, o decréscimo de 4,5 pontos em meninos associados à FMU e 3,7 pontos em meninos e meninas associado ao FMI estaria dentro da margem de erro do teste.

Os autores do estudo não forneceram informação sobre quem administrou os testes (e o seu nível de treinamento) e sobre a confiabilidade das medidas. Também não é possível saber se o desfecho foi medido da mesma forma em filhos de gestantes expostas e não-expostas à água fluoretada, uma vez que os autores não relataram se os investigadores conheciam a situação de exposição das mães ao F quando da aplicação do teste de QI às crianças.

Fatores de confusão

A comparabilidade entre os grupos de gestantes expostas e não expostas ao F na gestação é outro fator que merece ser examinado com cuidado. Uma pergunta crucial que devemos nos fazer, ao analisarmos criticamente as evidências proporcionadas por esse estudo, é: "Nós podemos dizer que grávidas que vivem em regiões onde a água é fluoretada são semelhantes a grávidas que vivem em regiões onde a água não é fluoretada com relação a todos os fatores que podem afetar a inteligência de seus filhos, com exceção da exposição ao fluoreto na água durante a gestação?". Adicionalmente, devemos nos perguntar: "exposições diferenciais pós-natais podem ter influenciado os resultados?"

Muitos fatores maternos podem ter efeito sobre os resultados dos testes de inteligência aplicados aos filhos, como: renda, nível de escolaridade, acesso à tecnologia, idade, índice de massa corporal, uso de cocaína, alcoolismo e tabagismo, entre outros.[30] A idade gestacional e o peso ao nascimento também têm sido associados aos resultados de testes de QI de crianças.[9,26] Nesse estudo, a proporção de mulheres com nível de escolaridade mais elevado e empregadas quando ocorreu a gravidez foi maior no grupo que vivia em comunidades com água fluoretada (76% e 92% respectivamente) do que no grupo que vivia em comunidades sem água fluoretada (66% e 86% respectivamente). Ainda que os autores tenham controlado na análise para uma série de fatores maternos com potencial de confundimento, não se pode descartar a possibilidade de que fatores residuais de confusão para os quais não foi feito controle possam ter influenciado os resultados. Uma questão crucial é a falta de controle para inteligência dos pais. Resultados de pesquisa genética tradicional usando o desenho comparação entre gêmeos idênticos e fraternos e resultados obtidos com novos métodos genéticos quantitativos que usam análise de DNA para estimar a influência genética em grandes amostras de indivíduos não relacionados, indicam que a inteligência é um dos traços comportamentais com maior influência da hereditariedade.[31] Outro fator importante é a amamentação; estudos mostram que indivíduos que foram

amamentados têm melhor desempenho em testes de inteligência do que indivíduos que não foram amamentados (efeito combinado de 17 estudos: 3,44 pontos; IC 95%:2,30 a 4,58).[32]

Também não foi considerada a influência de fatores pós-natais, como a exposição a poluentes ambientais, fatores sociais (frequência a creche e jardim de infância e interações sociais, entre outros) e a experiência de doenças ou eventos traumáticos com potencial de afetar a habilidade cognitiva de crianças nessa faixa etária.[25, 32, 33]

Adicionalmente, os autores do estudo partem da premissa que a exposição pós-natal das crianças ao F esteja associada à exposição pré-natal. Entretanto, não se coletou dados sobre o consumo de F das crianças, não foi informado se as crianças tinham o mesmo padrão de consumo de água e bebidas preparadas com água das mães e nem se investigou se, após o nascimento, elas permaneciam residindo nos mesmos locais em que as mães residiam durante a gestação.

Finalmente, cabe discutir a importância clínica dos resultados obtidos e avaliar se as conclusões do estudo são suportadas pelos seus resultados.

Apesar da concentração média de FMU ter sido significativamente maior entre as gestantes que viviam em região com água fluoretada, a correlação entre FMU e concentração de F na água foi igual a 0,37. Isso significa que a concentração de F na água explica somente 14% da variação na FMU. A correlação entre FMU e consumo médio diário de F também foi fraca. Esses resultados não surpreendem, uma vez que já se demonstrou que a excreção urinária de F não é adequada para predizer o consumo individual de F; ela é um biomarcador útil para se analisar exposição ao F em grupos mas não em indivíduos.[22]

O desfecho principal foi o ETQI. Apesar da concentração de F na água consumida pelas gestantes que viviam em região com água fluoretada ter sido 4,5 vezes maior do que concentração de F na água consumida pelas gestantes que viviam em região sem água fluoretada, o ETQI médio das crianças dos dois grupos foi praticamente o mesmo (igual a 108).

Apesar desse achado indicar uma baixa probabilidade *a priori* de associação entre exposição ao F na gestação e QI na prole, os autores realizaram análises estatísticas adicionais por meio de regressões lineares. Na regressão linear ajustada e não ajustada, não se encontrou associação significativa entre FMU e ETQI. Apenas na análise de subgrupo os autores encontraram interação entre o sexo e FMU e um decréscimo estatisticamente significante no QI de meninos. Entretanto, houve inconsistência entre os resultados obtidos de acordo com o método usado para aferição da exposição: FMU e FMI. A interação entre sexo e exposição ao F não se repetiu quando a exposição foi medida pela ingestão autorrelatada de F o que reforça a possibilidade de que essa interação tenha sido meramente casual. Adicionalmente, os próprios autores mencionam, citando Boyle et al.[34], que meninos têm uma prevalência maior de distúrbios do neurodesenvolvimento, como dificuldades de aprendizagem e deficiências intelectuais.

No que diz respeito à ingestão autorrelatada de F, cabe ressaltar que o erro padrão médio de mensuração das escalas Wechsler é de 3 pontos[29] e que o ETQI médio esperado é 100 (DP=15).[35] Em um estudo com crianças canadenses recrutadas dessa mesma coorte, sobre concentração de bisfenol A (BPA) e triclosan na urina de gestantes e habilidade cognitiva dos filhos aos 3 anos de idade, o ETQI médio das crianças foi 107 (DP=14; n=541).[36,37] Portanto, não se pode descartar que o decremento no ETQI observado neste estudo seja devido a erro de aferição. Além disso, aparentemente, o valor médio de QI das crianças cujas mães foram expostas à água F parece estar de acordo com o esperado. Os autores não discutiram o significado clínico dos seus resultados.

Os achados de nossa avaliação indicam que o estudo "Association between maternal fluoride exposure during pregnancy and IQ scores in offspring in Canada"[10] apresenta graves limitações. Infelizmente, intencionalmente ou não, elas têm sido ignoradas por aqueles que veiculam informações sobre o estudo, em redes sociais e mídias eletrônicas, com o propósito de induzir o público a acreditar que a água de abastecimento público fluoretada causa dano ao desenvolvimento cerebral.

A disseminação de desinformação sobre intervenções relacionadas à saúde não é nova mas o crescimento das redes sociais na Internet tem permitido a propagação viral de informações enganosas. Esse fenômeno pode constituir séria ameaça à capacidade das pessoas para tomar decisões cientificamente bem embasadas, gerando consequências negativas para a saúde individual e coletiva. Grupos *online* que promovem teorias de conspiração tendem a ser homogêneos e polarizados. Isso impulsiona a disseminação de crenças individuais baseadas em informação de qualidade científica duvidosa e favorece o surgimento de movimentos sociais como o anti-vacina e anti-fluoreto.[38] No caso específico da fluoretação da água de abastecimento público, uma pesquisa mostrou que grupos anti-fluoreto do Facebook são altamente intraconectados, com aproximadamente 9 de 10 membros tendo conexões de amizade com um ou mais membros de seu respectivo grupo. O elevado nível de intraconexão desses grupos dificulta a aceitação e circulação de informação científica que seja contrária ao que foi estabelecido como "norma" pelos seus membros.[39] Adicionalmente, outro estudo encontrou que informações contra a fluoretação da água de abastecimento público (anti-FA) dominam as redes sociais. Utilizando-se os termos

"fluoreto" e "fluoretação" foram identificados 88% de grupos anti-FA no Facebook; 64% de tuítes anti-FA no Twitter e 99 por cento de vídeos anti-FA. "Câncer", "inútil" e "venenoso" foram os três principais argumentos usados contra a fluoretação.[40] Diante de um nível tão elevado de desinformação, parece ser urgente o desenvolvimento de estratégias objetivando o cultivo do pensamento crítico e a alfabetização midiática, equipando os profissionais de saúde e indivíduos leigos para avaliar a credibilidade das informações disponíveis na Internet sobre os benefícios e riscos da água fluoretada para a saúde da população.[38]

CONCLUSÃO

A interpretação dos resultados do estudo que analisamos suscita muitas dúvidas e a conclusão dos autores de que "a exposição materna a níveis mais elevados de fluoreto durante a gravidez foi associada a menores escores de QI em crianças de 3 anos a 4 anos" não é suportada pelos dados apresentados. A influência de viés de seleção e informação, além de confundimento residual, sobre os resultados não pode ser descartada e o grau de certeza na evidência que esse estudo proporciona com relação à exposição ao fluoreto e comprometimento da inteligência é baixo. Logo, os resultados desse estudo carecem de robustez científica para apoiar recomendações sobre mudanças relacionadas à fluoretação da água de abastecimento público. Considerando que o tema é de grande interesse para a saúde pública, é importante que estudos de alta qualidade sejam conduzidos por instituições independentes, livres de conflito de interesse, com a finalidade de gerar evidências úteis à tomada de decisão por gestores, profissionais de saúde e o público em geral.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Executive Board. Oral health: action plan for promotion and integrated disease prevention. Geneva: World Health Organization; 2007.
2. FDI World Dental Federation. Promoting Oral Health through Water Fluoridation. Geneva, Switzerland: FDI World Dental Federation 2014.
3. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. BMJ. 2000;321(7265):855-9. doi: 10.1136/bmj.321.7265.855.
4. Iheozor-Ejiofor Z, Worthington HV, Walsh T, O'Malley L, Clarkson JE, Macey R, et al. Water fluoridation for the prevention of dental caries. Cochrane Database Syst Rev. 2015;6:CD010856. doi: 10.1002/14651858.CD010856.pub2.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements - United States, 1900-1999. MMWR. 1999;48(12):241-3.
6. King A. Water fluoridation: the saga continues. BDJ Team. 2018;5(4):18056. doi: 10.1038/bdjteam.2018.56.
7. Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: a systematic review and meta-analysis. Environ Health Perspect. 2012;120(10):1362-8. doi: 10.1289/ehp.1104912.
8. Valdez Jimenez L, Lopez Guzman OD, Cervantes Flores M, Costilla-Salazar R, Calderon Hernandez J, Alcaraz Contreras Y, et al. In utero exposure to fluoride and cognitive development delay in infants. Neurotoxicology. 2017;59:65-70. doi: 10.1016/j.neuro.2016.12.011.
9. Broadbent JM, Thomson WM, Ramrakha S, Moffitt TE, Zeng J, Foster Page LA, et al. Community Water Fluoridation and Intelligence: Prospective Study in New Zealand. Am J Public Health. 2015;105(1):72-6. doi: 10.2105/AJPH.2013.301857.
10. Green R, Lanphear B, Hornung R, Flora D, Martinez-Mier EA, Neufeld R, et al. Association Between Maternal Fluoride Exposure During Pregnancy and IQ Scores in Offspring in Canada. JAMA Pediatr. 2019;173(10):940. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.1729.
11. Lee BY. Fluoride and IQ? What is the link, what this study says. Aug 20 ed: Forbes 2019.
12. Emery G. Study prompts call for lower fluoride consumption by pregnant women. August 19 ed: Reuters 2019.
13. Willis O. Study of fluoride during pregnancy and children's IQ raises questions but draws criticism. ABC News Australia 2019.
14. Neustaeter B. Scientists call for independent probe of Canadian professor's research linking fluoride to lower IQ: CTV News; 2020.
15. Blackwell T. International experts call for independent probe of Canadian research linking fluoride and lower IQ. September 22 ed: National Post 2020.
16. Dos Santos APP, Raggio DP, Nadanovsky P. Reference is not evidence. Int J Paediatr Dent. 2020;30(6):661-3. doi: 10.1111/ipd.12736.
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Surg. 2014;12(12):1495-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013.
18. Greenhalgh T. How to read a paper. The basics of evidence based medicine. 4th ed. Nottingham: BMJ; 2010. 238 p.
19. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. 4th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2011. 293 p.
20. Luiz, RR, Costa AJL, Nadanovsky, P. Epidemiologia e Bioestatística em Odontologia. Edição revista e ampliada. São Paulo: Atheneu; 2008.
21. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021.
22. World Health Organization. Basic methods for assessment of renal fluoride excretion in community prevention programmes for oral health. Geneva: WHO; 2014.
23. Idowu OS, Azevedo LB, Valentine RA, Swan J, Vasantavada PV, Maguire A, et al. The use of urinary fluoride excretion to facilitate monitoring fluoride intake: A systematic scoping review. PLoS One. 2019;14(9):e0222260. doi: 10.1371/journal.pone.0222260.
24.Rugg-Gunn AJ, Villa AE, Buzalaf MRA. Contemporary biological markers of exposure to fluoride. Monogr Oral Sci. 2011;22:37-51. doi:10.1159/000325137.
25. Braaten EB, Norman D. Intelligence (IQ) testing. Pediatrics in review. 2006;27(11):403-8.

26. Kerr-Wilson CO, Mackay DF, Smith GC, Pell JP. Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. J Public Health (Oxf.). 2012;34(2):209-16. doi: 10.1093/pubmed/fdr024.
27. Bridges LJ, Berry DJ, Johnson R, Calkins J, Margie NG, Cochran SW, et al. Early Childhood Measures Profiles. Washington DC: Child Trends; 2004. 404 p.
28. Community-University Partnership for the Study of Children Y, and Families. Review of the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Third Edition [Canadian] (WPPSI-III). Edmonton, Alberta, Canada 2011.
29. Styck KM, Walsh SM. Evaluating the prevalence and impact of examiner errors on the Wechsler scales of intelligence: a meta-analysis. Psychological Assessment. 2016;28(1):3-17. doi: 10.1037/pas0000157.
30. Nilsen FM, Ruiz JDC, Tulve NS. A Meta-Analysis of Stressors from the Total Environment Associated with Children's General Cognitive Ability. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(15). doi: 10.3390/ijerph17155451.
31. Plomin R, Deary IJ. Genetics and intelligence differences: five special findings. Molecular Psychiatry. 2015;20(1):98-108. doi: 10.1038/mp.2014.105
32. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr. 2015;104(467):14-9. doi: 10.1111/apa.13139.
33. Duarte RCB. Inetellectual disabilities in children. Residência Pediátrica. 2018;8(supl1):17-25. doi: 10.25060/residpediatr-2018.v8s1-04.
34. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. Pediatrics. 2011;127(6):1034-42. doi: 10.1542/peds.2010-2989.
35. Gordon B. Test Review: Wechsler, D. (2002). The Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Third Edition (WPPSI-III). San Antonio, TX: The Psychological Corporation. Can. J. Sch. Psychol. 2004;19(1-2):205-20. doi: 10.1177/082957350401900111.
36. Braun JM, Muckle G, Arbuckle T, Bouchard MF, Fraser WD, Ouellet E, et al. Associations of Prenatal Urinary Bisphenol A Concentrations with Child Behaviors and Cognitive Abilities. Environ Health Perspect. 2017;125(6):067008. doi: 10.1289/EHP984.
37. Etzel T, Muckle G, Arbuckle TE, Fraser WD, Ouellet E, Séguin JR, et al. Prenatal urinary triclosan concentrations and child neurobehavior. Environment international. 2018;114:152-9. doi: 10.1016/j.envint.2018.02.032.
38. Wang Y, McKee M, Torbica A, Stuckler D. Systematic Literature Review on the Spread of Health-related Misinformation on Social Media. Soc Sci Med. 2019;240:112552. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.112552
39. Seymour B, Getman R, Saraf A, Zhang LH, Kalenderian E. When advocacy obscures accuracy online: digital pandemics of public health misinformation through an antifluoride case study. American journal of public health. 2015;105(3):517-23. doi: 10.2105/AJPH.2014.302437
40. Mertz A, Allukian M. Community water fluoridation on the Internet and social media. J Mass Dent Soc. 2014;63(2):32-6.