

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALLAN GUSTAVO NAGATA

CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO ESMALTE AFETADO POR
HIPOMINERALIZAÇÃO DE MOLARES E INCISIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ESTUDOS *IN VITRO*

CURITIBA

2021

ALLAN GUSTAVO NAGATA

CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DO ESMALTE AFETADO POR
HIPOMINERALIZAÇÃO DE MOLARES E INCISIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ESTUDOS *IN VITRO*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração em Odontopediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Feltrin de Souza Caparroz
Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Reichert Assunção Zanon

CURITIBA

2021

Nagata, Allan Gustavo

Características estruturais do esmalte afetado por hipomineralização de molares e incisivos [recurso eletrônico]: revisão sistemática de estudos *in vitro* / Allan Gustavo Nagata – Curitiba, 2021.

1 arquivo ([47 p.]): PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Feltrin de Souza Caparroz
Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Reichert Assunção Zanon

1. Esmalte dentário. 2. Amelogênese. 3. Metanálise. I. Caparroz, Juliana Feltrin de Souza. II. Zanon, Luciana Reichert Assunção. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 617.634



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **ALLAN GUSTAVO NAGATA** intitulada: **Características estruturais do esmalte afetado por hipomineralização de molares e incisivos: revisão sistemática de estudos in vitro**, sob orientação da Profa. Dra. JULIANA FELTRIN DE SOUZA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 03 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

05/08/2021 18:02:46.0

JULIANA FELTRIN DE SOUZA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

05/08/2021 19:54:24.0

YASMINE MENDES PUPO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

21/08/2021 02:22:35.0

LETICIA MAIRA WAMBIER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha mãe Lucimar Luciano Nagata e o meu pai Kenshim Nagata pelo forte e sempre presente incentivo ao estudo e pelo suporte para que eu pudesse ir em busca do meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço também as minhas colegas de mestrado e amigas Gabriela Fonseca de Souza e Aline Fabris por toda a ajuda e apoio que deram no desenvolvimento deste trabalho. A Universidade Federal do Paraná e a todos os meus professores, em especial as professoras Ivana Froede Neiva, Andresa Obici, Luciana Reichert Assunção e o professor José Vitor Nogara Borges de Menezes que tiveram um papel fundamental na minha formação, sempre me apoiando e abrindo portas na minha jornada a caminho da docência. E por fim, agradeço à minha orientadora, professora Dra. Juliana Feltrin de Souza Caparroz, cuja inteligência e dedicação servem de incentivo e exemplo para qualquer aluno.

RESUMO

A hipomineralização de molares e incisivos (HMI) é um defeito qualitativo do esmalte dentário que afeta um ou mais primeiros molares permanentes (PMPs), podendo afetar também os incisivos permanentes. Clinicamente, pode ser observada a presença de opacidades demarcadas, fratura pós-eruptiva do esmalte dental, restaurações atípicas e a exodontia devido à HMI. Devido a essas lesões, os dentes com HMI apresentam maior hipersensibilidade, maior risco a lesões de cárie e fraturas pós-eruptivas do esmalte, bem como altas taxas de insucessos nas restaurações. Estudos mostram que essas consequências clínicas derivam de uma estrutura porosa, desorganizada, pouco densa, rica em proteínas e com piores propriedades mecânicas quando comparada a dos dentes hígidos. No entanto, é possível observar que vários estudos sobre as características estruturais do esmalte hipomineralizado presentes na literatura têm desfechos e metodologias diversas, apresentando dados conflitantes entre eles. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as características estruturais do esmalte afetado pela HMI por meio de revisão sistemática com metanálise. O protocolo do estudo foi previamente registrado no *PROSPERO* (CRD42020200214). Uma busca sistemática foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *Scopus*, *Embase*, *BVS* e *Web of Science* no período de 10 de janeiro de 2021 a 02 de fevereiro de 2021. Todos os estudos *in vitro* que avaliaram alterações estruturais presentes nos dentes com HMI foram considerados. Após a seleção por título e resumo, dois pesquisadores independentes realizaram a extração e síntese dos dados dos textos completos. A análise do risco de viés foi realizada de acordo com critério elaborado pelo autor, contemplando: Seleção da Amostra, Execução, Apresentação dos Dados, Variáveis de Confusão e Análise Estatística, sendo atribuído um ponto para cada aspecto presente. A qualidade dos estudos foi então computada pela soma dos pontos, que poderia variar em uma escala de 0 a 12 pontos. As metanálises foram realizadas a partir dos dados quantitativos entre amostras de esmalte afetado e esmalte hígido obtidos a partir de metodologias similares que permitissem a comparação. Estimou-se a diferença padronizada de médias (sdm) recorrendo-se ao modelo randômico com nível de significância de 5% no software *Revman* (*Revman 5.3, Cochrane Collaboration*). A qualidade de evidência para cada desfecho avaliado na metanálise foi verificada utilizando-se o *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Dos 2223 estudos inicialmente selecionados, 25 foram incluídos. Os desfechos avaliados foram: microestrutura, porosidade, cristalinidade, conteúdo proteico, composição mineral, densidade mineral, resistência flexural, módulo de elasticidade, microdureza e fluorescência induzida por luz ou laser. Os dados quantitativos inseridos na metanálise foram os conteúdos de Cálcio (Ca), Fósforo (P), Carbono (C), Oxigênio (O); as proporções de Cálcio/Fósforo (Ca:P) e Cálcio/Carbono (Ca:C); e as características físico-mecânicas (densidade mineral e microdureza), cujo resultado mostrou no esmalte hipomineralizado uma diminuição significativa da microdureza ($p < 0,00001$), da densidade mineral para as lesões creme, amarelas e marrons ($p = 0,04$; $p < 0,00001$; $p < 0,00001$, respectivamente) e dos conteúdos de Cálcio ($p = 0,01$) e Fósforo ($p = 0,007$). A qualidade da evidência de acordo com o *GRADE* foi muito baixa para todos os desfechos analisados, visto que todos os 25 estudos apresentaram fragilidades metodológicas inerentes aos estudos *in vitro*. Concluiu-se, baseado em uma evidência considerada muito baixa, que o esmalte com HMI apresenta redução significativa da sua microdureza, densidade mineral e conteúdo de Cálcio e Fósforo quando comparado ao esmalte sem HMI.

Palavras-chave: hipomineralização de molares e incisivos; esmalte dentário; amelogênese; características estruturais.

ABSTRACT

Molar incisor hypomineralization (MIH) is a qualitative defect of enamel that affects one or more permanent first molars and may also affect permanent incisors. Clinically, it can be observed the presence of demarcated opacities, post-eruptive fracture of the dental enamel, atypical restorations and extraction due to MIH. Because of these lesions, teeth with HMI have more hypersensitivity, risk of caries and post-eruptive breakdown of enamel, as well as high rates of failure in restorations. Studies show that these clinical consequences derive from a porous, disorganized, low dense, rich in proteins enamel which has worse mechanical properties when compared to healthy teeth. However, it is possible to observe that several studies on the structural characteristics of hypomineralized enamel present in the literature have different outcomes and methodologies, presenting conflicting data between them. Thus, the aim of this study was to evaluate the structural characteristics of enamel affected by HMI through a systematic review study with meta-analysis. The study protocol was previously registered in PROSPERO (CRD42020200214). A systematic search was conducted in PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase, BVS and Web of Science databases between January 10 and February 2, 2021. All *in vitro* studies that evaluated structural changes present in teeth with HMI were included. After selection by title and abstract, two independent researchers performed the extraction and synthesis of data from the full texts. The risk of bias analysis was performed according to the criteria elaborated by the authors, including: Sample Selection, Execution, Data Presentation, Confusion Variables and Statistical Analysis, with a point being assigned for each aspect present. The quality of the studies was then computed by the sum of the points, which could vary on a scale from 0 to 12 points. Meta-analyses were performed in order to compare quantitative data between HMI and control samples for each aspect evaluated, estimating the standardised mean difference (smd), using the random model with a significance level of 5% in the Revman software (Revman 5.3, Cochrane Collaboration). The quality of evidence for each outcome assessed in the meta-analysis was verified using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Of the 2223 studies, 25 were included and the outcomes evaluated were: microstructure, porosity, crystallinity, protein content, mineral composition, mineral density, flexural strength, modulus of elasticity, microhardness and fluorescence induced by light or laser. The quantitative data included in the meta-analysis were the contents of Calcium (Ca), Phosphorus (P), Carbon (C), Oxygen (O); the proportions of Calcium: Phosphorus (Ca:P) and Calcium:Carbon (Ca:C) and physical-mechanical characteristics (mineral density and microhardness), which result showed a significant decrease in microhardness in hypomineralized enamel ($p < 0.00001$), mineral density for cream, yellow and brown lesions ($p = 0.04$; $p < 0.00001$; $p < 0.00001$, respectively) and the contents of Calcium ($p = 0.01$) and Phosphorus ($p = 0.007$). The quality of evidence according to GRADE was very low for all outcomes analyzed, and all 25 studies had methodological weaknesses inherent in *in vitro* studies. In conclusion, based on very low evidence, enamel with HMI presents a significant reduction in its microhardness, mineral density and calcium and phosphorus content when compared to enamel without HMI.

Keywords: molar incisor hypomineralization; tooth enamel; amelogenesis; structural characteristics.

LISTA DE SIGLAS

BSE	– Elétrons retroespelhados
C	– Carbono
Ca	– Cálcio
Ca:C	– Proporção Cálcio/Carbono
Ca:P	– Proporção Cálcio/Fósforo
DM	– Densidade mineral
EAPD	– Academia Europeia de Odontopediatria (<i>European Academy of Pediatric Dentistry</i>)
EDS	– Espectroscopia por energia dispersiva
GRADE	– <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HMI	– Hipomineralização de molares e incisivos
MEV	– Microscopia eletrônica de varredura
MET	– Microscopia eletrônica de transmissão
MIH	– <i>Molar incisor hypomineralization</i>
Micro-CT	– Microtomografia
MLP	– Microscopia de luz polarizada
NaOCl	– Cloreto de sódio
NR	– Não reportado
O	– Oxigênio
P	– Fósforo
PEB	– Fratura pós-eruptiva (<i>Post-eruptive breakdown</i>)
PECO	– População, exposição, comparação e <i>outcome</i> .
PMP	– Primeiro molar permanente
PRISMA	– <i>Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis</i>
PROSPERO	– Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas
QLF-D	– Quantidade de fluorescência induzida por luz
SMD	– Diferença padronizada de médias
TMR	– Microrradiografia transversa
XRMA	– Microanálise por raios-X
XRD	– Difração de raios-X

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	13
3	ARTIGO	14
3.1	TÍTULO.....	14
3.2	RESUMO.....	14
3.3	INTRODUÇÃO.....	15
3.4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
3.5	RESULTADOS.....	19
3.6	DISCUSSÃO.....	31
3.7	CONCLUSÃO.....	34
3.8	REFERÊNCIAS.....	35
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE 1	43
	APÊNDICE 2	45
	APÊNDICE 3	46
	APÊNDICE 4	47

1 INTRODUÇÃO

Até o ano de 2000, os termos “hipomineralização de primeiro molar permanente (PMP)”, “hipomineralização não ligada a fluoretos”, “hipoplasia interna de esmalte”, “opacidades de esmalte”, “hipomineralização de esmalte idiopática” e “molar de queijo” eram utilizados para descrever um padrão semelhante de defeito de desenvolvimento do esmalte dentário que afeta os primeiros molares permanentes (PMPs) (WEERHEIJM et al., 2003).

A nomenclatura Hipomineralização de Molares e Incisivos (HMI) foi inicialmente proposta em 2001 (WEERHEIJM; JÄLEVIK; ALALUUSUA, 2001) e consolidada a partir do encontro da Academia Europeia de Odontopediatria (EAPD) de 2003. O termo HMI passou a ser utilizado para nomear a hipomineralização de um ou mais PMPs, frequentemente associada a incisivos permanentes. Trata-se de um defeito qualitativo do esmalte dentário cujos critérios diagnósticos consideram os aspectos clínicos das lesões (QUADRO 1) como a presença de opacidades demarcadas, fratura pós-eruptiva do esmalte dental, restaurações atípicas e a exodontia devido à HMI. É importante observar que dentes com cavitações atípicas extensas, isto é, cujo desenho é atípico em relação à lesão cariosa, em que se verifica a presença de opacidades demarcadas no mesmo elemento dentário, são também considerados como afetados por HMI (WEERHEIJM et al., 2003).

QUADRO 1 – DEFINIÇÕES DOS CRITÉRIOS DE JULGAMENTO PARA DIAGNÓSTICO DA HMI

Característica clínica	Descrição
Opacidade Demarcada	Alteração de translucidez bem limitada no esmalte, que pode variar em grau e apresentar-se com coloração creme, amarela ou marrom. O esmalte possui a espessura normal.
Fratura Pós-Eruptiva (PEB)	Perda da estrutura de esmalte após a erupção do elemento dentário. Está frequentemente associada à uma opacidade demarcada pré-existente.
Restauração Atípica	O tamanho e forma da restauração não são compatíveis com lesões de cárie convencionais. Na maioria dos casos, são restaurações que se estendem para as faces lisas dos PMP, e frequentemente, uma opacidade demarcada pode ser observada nas margens da restauração
Exodontia devido à HMI	Ausência do primeiro molar permanente que deve estar relacionada com o restante da dentição. Suspeitas para extração devido à HMI são: ausência do PMP em combinação com opacidades ou restaurações atípicas nos demais PMPs ou dentições saudáveis com opacidades demarcadas em incisivos permanentes.

FONTE: WEERHEIJM et al (2003)

Do ponto de vista epidemiológico, a HMI é o defeito de desenvolvimento de esmalte mais frequente (BANDEIRA LOPES et al., 2021) com uma prevalência média no mundo de 12,9% a 14% (ZHAO et al., 2018; SCHWENDICKE et al., 2018). No Brasil, a prevalência

estimada por uma metanálise realizada com base em 9 estudos é de 13,48% (SILVA et al., 2020).

Sabe-se que a HMI ocorre devido às perturbações durante a amelogênese, nos períodos de mineralização e maturação do esmalte, resultando em uma incorporação prejudicada dos minerais Cálcio e Fosfato. Entretanto, os fatores que levam a alterações no processo de amelogênese não são totalmente conhecidos, considerando-se atualmente que a etiologia da HMI seja multifatorial, com um sinergismo entre componentes sistêmicos e genéticos (DULLA; MEYER-LUECKEL, 2021).

Os possíveis fatores etiológicos sistêmicos da HMI podem ser divididos de acordo com os períodos de sua ocorrência, em pré-natais, perinatais e pós-natais (DULLA; MEYER-LUECKEL, 2021). Dentre os fatores pré-natais estão problemas maternos como exposição ao tabaco, hipertensão, diabetes, sífilis, estresse e uso de medicamentos (LYGIDAKIS; DIMOU; MARINOU, 2008; JÄLEVIK et al., 2001; DULLA; MEYER-LUECKEL, 2021; FATTURI et al., 2019). Já os possíveis fatores perinatais englobam prematuridade, parto por cesariana e complicações no nascimento (FATTURI et al. 2019; DULLA; MEYER-LUECKEL, 2021). Considerando as exposições pós-natais, se destacam a ocorrência dos problemas respiratórios (SOUZA et al., 2012; LIMA et al., 2015), o baixo peso ao nascimento (LIMA et al., 2015; TAYLOR, 2017), o uso de antibióticos (WHATLING; FEARNE, 2008; LAISI et al., 2009) e as febres recorrentes nos três primeiros anos de vida da criança (TAYLOR, 2017; FATTURI et al., 2019; SOUZA et al., 2012). Em geral, as crianças que apresentam problemas médicos durante a infância parecem estar mais suscetíveis à HMI (DULLA; MEYER-LUECKEL, 2021). Além disso, estudos mostram que polimorfismos genéticos podem aumentar a predisposição à HMI (HOČEVAR et al., 2020), dentre esses destacam-se polimorfismos em genes codificadores de proteínas que participam diretamente ou indiretamente da odontogênese como responsáveis amelogenina, calicreína, metaloproteinases, entre outras (FATTURI; KÜCHLER, 2021). Estudo recente observou associação significativa entre a interação de polimorfismos em genes que participam da amelogênese e genes da resposta imune com a HMI (JEREMIAS et al., 2013a; PANG et al., 2020; BUSSANELI et al., 2019).

Clinicamente, a HMI tem sido um grande desafio, visto que os dentes afetados apresentam maior risco de cárie dentária, fraturas pós-eruptivas do esmalte, e hipersensibilidade (JEREMIAS et al., 2013b; RAPOSO et al., 2019; WEERHEIJM, 2004). A hipersensibilidade dentária nos dentes com HMI acontece em razão do aumento da porosidade superficial do esmalte e pela exposição dos túbulos dentinários, que são mais amplos nesses dentes. Mesmo em lesões consideradas mais leves, quando ainda não houve a perda de estrutura, os dentes já

se tornam mais sensíveis aos estímulos externos, como ao ar quente ou frio, e à escovação (WEERHEIJM, 2004). Raposo et al. (2019) também relataram em molares com HMI maior hipersensibilidade aos estímulos táteis e ao jato de ar quando em comparação aos molares não afetados.

A literatura relata que crianças com HMI possuem necessidade de tratamento restaurador 10 vezes maior do que crianças sem esta alteração (JÄLEVIK; KLINGBERG, 2002). A maior necessidade de tratamentos pode levar esses pacientes a apresentarem maior ansiedade em relação ao tratamento odontológico (MENONCIN et al., 2019). Além disso, pode também ocorrer um prejuízo da percepção estética dentária dos cuidadores e das crianças afetadas (FRAGELLI et al., 2021) assim como uma influência negativa na qualidade de vida dos pacientes (DIAS et al., 2021; PORTELLA et al., 2019).

O comprometimento estético-funcional e a dificuldade de manejo clínico da HMI estão relacionados com a alteração estrutural que o esmalte hipomineralizado apresenta. Assim, os dentes com HMI apresentam maior hipersensibilidade, maior risco a lesões de cárie e fraturas pós-eruptivas do esmalte, bem como altas taxas de insucessos nas restaurações (JÄLEVIK; KLINGBERG, 2002; JEREMIAS et al., 2013b; RAPOSO et al., 2019; WEERHEIJM, 2004). Essas consequências clínicas derivam de uma estrutura porosa, desorganizada, pouco densa, rica em proteínas e com piores propriedades mecânicas quando comparada a dos dentes hígidos (ELHENNAWY et al., 2017). Apesar da literatura apresentar vários estudos sobre as alterações estruturais no esmalte com HMI, nota-se que os estudos têm dados conflitantes principalmente em relação à composição mineral do esmalte, com metodologias diversas, o que evidencia a importância de estudo de revisão sistemática a fim de sintetizar os diversos achados sobre as alterações estruturais em dentes com HMI.

2 OBJETIVO

Avaliar as características estruturais do esmalte afetado pela hipomineralização de molares e incisivos por meio de revisão sistemática da literatura de estudos *in vitro* com metanálise.

3 ARTIGO

Versão em português do artigo elaborado de acordo com as normas do periódico *Clinical Oral Investigations*, editora *Springer*.

3.1 TÍTULO

Características estruturais do esmalte afetado pela hipomineralização de molares e incisivos: metanálise de estudos *in vitro*

3.2 RESUMO

Objetivos. O objetivo deste estudo foi avaliar as características estruturais do esmalte afetado pela HMI por meio de revisão sistemática de estudos *in vitro* e/ou *ex vivo*. *Materiais e métodos.* Uma busca sistemática foi conduzida nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *Scopus*, *Embase*, *BVS* e *Web of Science*. Todos os estudos que avaliaram alterações estruturais em dentes com HMI foram incluídos, os dados qualitativos e quantitativos foram extraídos. O risco de viés foi avaliado e a metanálise foi realizada estimando-se a diferença de média padronizada (smd) segundo modelo randômico com nível de significância de 5%. *Resultados.* De um total de 2223 estudos, 25 incluídos. Os dados quantitativos de microdureza *vickers*, densidade mineral, quantidade de Cálcio, Carbono, Fósforo, Oxigênio; bem como a proporção de Cálcio:Carbono e Cálcio:Fósforo da HMI foram comparados com o esmalte sadio em metanálise. O esmalte com HMI apresentou smd significativamente menor na microdureza ($p < 0,00001$), na densidade mineral para as lesões creme, amarelas e marrons ($p = 0,04$; $p < 0,00001$; $p < 0,00001$, respectivamente) e nos conteúdos de Cálcio ($p = 0,01$) e Fósforo ($p = 0,007$) quando comparado ao esmalte sadio. A qualidade da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos analisados. *Conclusão.* O esmalte com HMI apresenta menor microdureza, densidade mineral e conteúdo de Cálcio e Fósforo do que o esmalte sem HMI. *Significância clínica.* O esmalte afetado pela HMI apresenta alterações físico-químico mecânicas importantes que podem impactar na sobrevida do esmalte a fraturas bem como no tratamento restaurador.

Palavras-chave: Hipomineralização de molares e incisivos, esmalte dentário, amelogenese, características estruturais.

3.3 INTRODUÇÃO

A HMI é um defeito qualitativo do esmalte dentário que afeta um ou mais primeiros molares permanentes (PMPs), podendo afetar também os incisivos permanentes. Do ponto de vista epidemiológico, a HMI é o defeito de desenvolvimento de esmalte mais frequente [1], com uma prevalência média no mundo de 12,9% a 14% [2, 3] e ocorre devido a perturbações na amelogênese, nos períodos de mineralização e maturação do esmalte, resultando em uma incorporação prejudicada dos minerais Cálcio e Fosfato. Considera-se que esta doença seja de etiologia complexa, com componentes sistêmicos e genéticos atuando em conjunto [4].

Clinicamente, essa condição pode se apresentar como opacidades demarcadas, fraturas pós-eruptivas do esmalte, restaurações atípicas e a perda do elemento dentário [5]. A HMI tem sido um grande desafio clínico, visto que os dentes afetados apresentam maior risco de cárie dentária, hipersensibilidade e fratura pós-eruptiva do esmalte [6-8].

O comprometimento estético-funcional e a dificuldade de manejo clínico da HMI estão relacionados com as alterações estruturais que o esmalte hipomineralizado apresenta. Os quadros de hipersensibilidade, cáries, fraturas pós-eruptivas do esmalte e insucessos restauradores presentes nos dentes afetados derivam de uma estrutura porosa, desorganizada, pouco densa, rica em proteínas e com piores propriedades mecânicas quando comparada a dos dentes hígidos [9].

A literatura relata que crianças com HMI possuem necessidade de tratamento restaurador 10 vezes maior do que crianças sem esta alteração [10], o que pode levar esses pacientes a apresentarem maior ansiedade em relação ao tratamento odontológico [11]. Além disso, pode também ocorrer um prejuízo da percepção estética dentária dos cuidadores e das crianças afetadas [12] assim como uma influência negativa na qualidade de vida dos pacientes [13, 14].

Apesar da literatura apresentar vários estudos sobre as alterações estruturais no esmalte com HMI, nota-se que os estudos têm dados conflitantes principalmente em relação à composição mineral do esmalte. Portanto, tendo em vista a relação entre essas alterações estruturais do esmalte com os desfechos clínicos da HMI, um estudo que sintetize, agrupe e avalie a evidência disponível na literatura é de extrema importância. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar as características estruturais do esmalte afetado pela hipomineralização de molares e incisivos por meio de estudo de revisão sistemática.

3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo de revisão sistemática foi elaborado seguindo os critérios estabelecidos pelo *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*, sendo o protocolo de pesquisa previamente registrado na plataforma *PROSPERO* sob o número CRD42020200214. Essa pesquisa foi realizada na Universidade Federal do Paraná (UFPR) no período de janeiro de 2020 a setembro de 2021.

Formulação da questão de pesquisa, Elegibilidade e Estratégia de Busca

A questão de pesquisa “PECO” (*Population, Exposition, Comparator and Outcome*) e os critérios de inclusão foram considerados em relação aos seguintes aspectos:

- Desenho do estudo: estudos “*in vitro*”, “*in vivo*” e “*ex vivo*”;
- Quanto à população: dentes humanos extraídos (molares e incisivos permanentes)
- Quanto a exposição: dentes com HMI;
- Quanto a comparação: dentes sem HMI ou área não afetada pela HMI;
- Quanto aos *outcomes*: alterações estruturais, as quais incluem as análises de microestrutura, de composição química e das características físico-mecânicas.

Após definição da estratégia (Apêndice 1), a busca dos estudos foi realizada nas bases de dados *PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)*; *Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)*; *Scopus (www.scopus.com)*; *Embase (www.embase.com)*; *BVS (bvsa.org)* e *Web of Science (webofknowledge.com)*, no período de 10 de janeiro de 2021 a 02 de fevereiro de 2021, sem restrições de idioma ou de data de publicação. Foram também consultadas as listas de referências dos artigos encontrados, para identificação de possíveis títulos que não foram contemplados nas buscas: a literatura cinzenta como o *Google Scholar*, teses e dissertações. Foi realizada, ainda, uma atualização da busca em outubro de 2021.

Estudos que avaliaram outros defeitos de desenvolvimento de esmalte (amelogênese imperfeita, fluorose, hipoplasias) exclusivamente ou concomitantemente à HMI foram excluídos.

Seleção dos artigos elegíveis

Após a realização das buscas nas bases de dados, todos os artigos encontrados foram exportados para o programa *EndNote* (*Endnote x9, Thomson Reuters, New York, NY, USA*) e os títulos duplicados tiveram sua duplicata excluída através da ferramenta disponibilizada pelo programa e posteriormente de forma manual para identificar possíveis duplicatas remanescentes. Em seguida, dois pesquisadores independentes (A.G.N e J.F.S) realizaram a seleção prévia dos estudos elegíveis por meio de leitura do título e resumo, considerando os critérios de elegibilidade descritos previamente.

Extração e análise dos dados

A extração de dados dos artigos completos foi realizada por dois examinadores independentes (A.G.N. e G.F.S.), valendo-se de uma ficha de extração (Apêndice 2) previamente elaborada. Coletaram-se as seguintes informações: ano de publicação, número de amostras, tipo do dente afetado, meio de armazenamento do dente extraído, tipo e cor da hipomineralização, tipo de controle, calibração dos examinadores, testes e análises realizados e os resultados. Em caso de divergência ou dúvida, um terceiro examinador foi consultado (J.F.S.).

As possibilidades de desfechos relacionados às alterações estruturais do esmalte hipomineralizado são bastante amplas e podem apresentar caráter qualitativo ou quantitativo. Uma vez que não houve limitação da busca a um desfecho específico, todos os resultados apresentados nos estudos foram coletados e, em sequência, para a síntese e análise quantitativa foram divididos em três aspectos analisados: características estruturais, composição química e características físico-mecânicas. Os dados quantitativos apresentados com as medidas de tendência central e dispersão foram então extraídos, de acordo com a exposição (presença da HMI) e comparação (dentes hígidos ou área hígida do dente afetado), bem como as unidades de medida de cada aspecto avaliado. Foram ainda extraídos dados secundários que comparavam os diversos desfechos em relação a gravidade da HMI.

Análise de qualidade ou Risco de viés dos estudos incluídos

Não existe na literatura até o momento um *check-list* para análise de risco de viés de estudos *in vitro* e/ou *ex vivo*. Portanto, para estabelecer a qualidade dos estudos incluídos foram elaborados critérios de avaliação de risco de viés para os estudos *in vitro* com base no estudo de Samuel et al. [15]. Foram considerados 12 itens divididos em 5 campos: Seleção da Amostra, Execução, Apresentação dos Dados, Variáveis de Confusão e Análise Estatística (Apêndice 3). Cada aspecto foi classificado em “presente” ou “ausente”, sendo atribuído um ponto para os aspectos presentes. A qualidade dos estudos foi então computada pela soma dos pontos presentes, que poderia variar em uma escala de 0 a 12 pontos.

Síntese dos dados e Metanálise

Para síntese dos dados quantitativos de cada desfecho avaliado, considerou-se média e desvio-padrão, número amostral, unidade de medida dos grupos expostos (HMI) e de comparação (Sem HMI ou área hígida). Os estudos que apresentassem dados obtidos a partir de metodologias similares passíveis de comparação foram submetidos à metanálise.

A metanálise foi realizada usando o modelo randômico, por meio do software RevMan 5 (*Cochrane Software Review Manager*) e como medida de efeito, calculou-se a diferença padronizada de médias entre as amostras expostas a HMI e não expostas. A heterogeneidade foi calculada por meio do I^2 e Tau^2 . O nível de significância adotado foi de 5%.

Análise da qualidade da evidência (GRADE).

A qualidade da evidência para cada desfecho avaliado na metanálise foi verificada utilizando-se o *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Para a análise foi utilizada a ferramenta GRADEpro/GDT [16], que classifica a qualidade da evidência em muito baixa, baixa, moderada e alta. Esta análise permite determinar a força da evidência para cada metanálise com base na avaliação dos seguintes aspectos: desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, viés de publicação, fatores de confusão e imprecisão nos resultados.

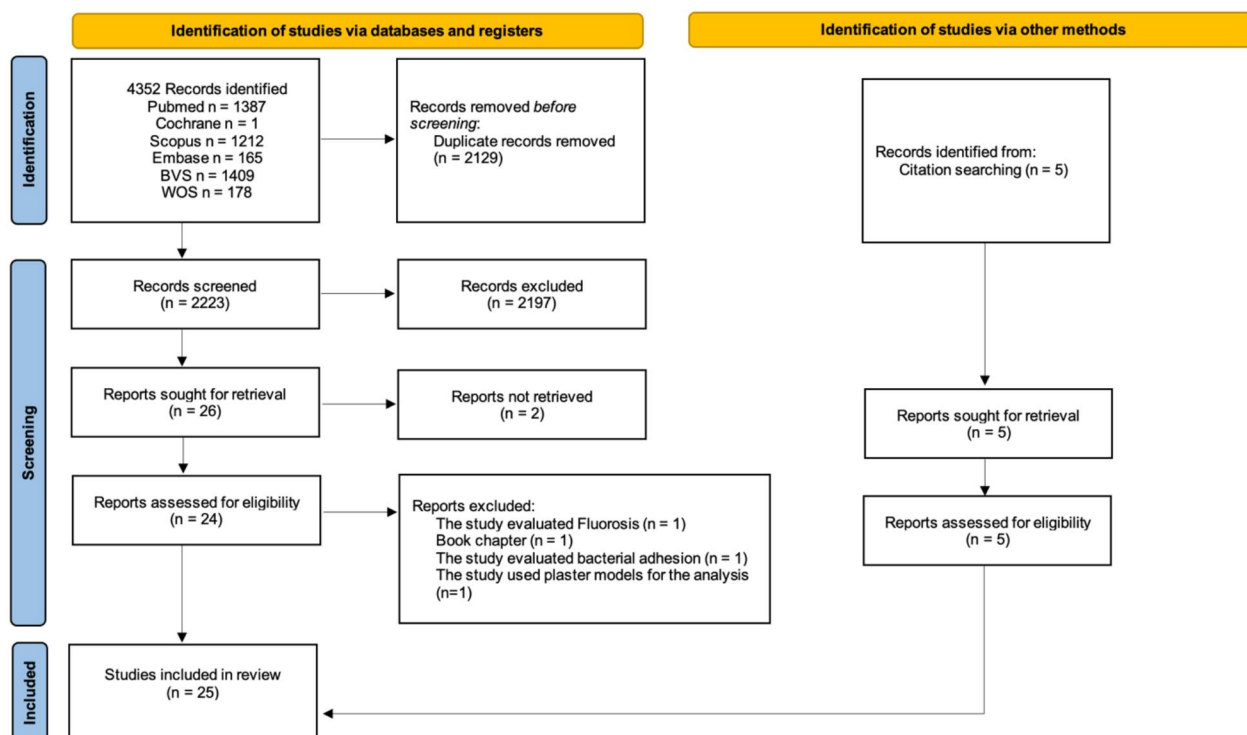
3.5 RESULTADOS

Seleção dos estudos e características dos estudos

As buscas identificaram um total de 2223 estudos. Após análise dos títulos e resumos, 26 estudos foram selecionados para leitura e avaliação do texto completo. Dos textos completos selecionados, 2 estavam indisponíveis e 4 foram excluídos. Além disso, 5 estudos foram incluídos manualmente a partir da literatura cinzenta. O fluxograma adaptado do *PRISMA 2020* [17] do processo de seleção pode ser observado na Figura 1.

Ao final, foram incluídos na revisão 25 estudos que avaliaram características estruturais, composição química, e propriedades físico-mecânicas no esmalte afetado pela HMI (Tabela 1). Nota-se os diferentes métodos de análise para cada parâmetro investigado na Tabela 2.

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DE ESTUDOS SEGUINDO O MODELO SUGERIDO PELO PRISMA 2020.



FONTE: o autor.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Autor/Ano/ País	Dentes afetados (N)	Controle (N)	Armazenamento	Cor da lesão	Desfechos avaliados	Testes realizados
Bozal et al. 2014 Argentina	1	1	Não Reportado (NR)	Creme, amarela e marrom	Microestrutura e composição	Espectroscopia por energia dispersiva (EDS) e microscopia eletrônica de varredura (MEV)
Chan et al. 2010 Hong Kong	2	0*	Solução de Hank	NR	Dureza, resistência flexural, módulo de elasticidade e microestrutura	Nanoidentação, MEV e MET
Crombie et al. 2013 Austrália	25	0*	Formaldeído 4%	Creme, amarela e marrom	Dureza, volume mineral, porosidade, microestrutura e quantidade de carbonato	Microidentação vickers, MEV, microradiografia transversa (TMR), microscopia de luz polarizada (MLP) e determinação de carbonato
Fagrell et al. 2010 Suíça	4	0*	Etanol 70%	NR	Dureza, microestrutura e conteúdo mineral	MEV, microanálise por raios-X (XRMA) e microidentação vickers
Fagrell et al. 2013 Suíça	13	0*	Etanol 70%	NR	Microestrutura	Microscopia ótica, MLP e microtomografia computadorizada
Farah et al. 2008 Nova Zelândia	5	0*	Água destilada com cristais de timol a 4°C	NR	Dureza, módulo de elasticidade e fluorescência induzida por laser	Fluorescência com <i>diagnodent</i> e nanoidentação
Farah et al. 2010 Nova Zelândia	10	6	Água destilada com cristais de timol a 4°C	Creme, amarela e marrom	Conteúdo proteico	Eletroforese em gel e espectrometria de massa
Farah et al. 2010 – 2 Nova Zelândia	10	10	Água destilada com cristais de timol a 4°C	Creme, amarela e marrom	Microestrutura e densidade mineral	Microtomografia (XRT)
Farah et al. 2010 - 3 Nova Zelândia	10	10	Água destilada com cristais de timol a 4°C	Creme, amarela e marrom	Densidade mineral e fluorescência induzida por laser	Fluorescência com <i>diagnodent</i> e XRT
Fearne et al. 2004 Reino Unido	1	1	Água de torneira	Amarela e marrom	Densidade mineral	XRT e Raios-X 3D
Fraser et al. 2015 Nova Zelândia	3	0*	Solução de Hank com cristais de timol a 4°C	Creme, amarela e marrom	Composição e distribuição mineral	Espectroscopia <i>RAMAN</i> , MEV e EDS

Gambetta-Tessini et al. 2017 Austrália	22	2	NR	Creme, amarela e marrom	Densidade mineral, porosidade e fluorescência induzida por luz	Microtomografia (micro-CT) e quantidade de fluorescência induzida por luz (QLF-D)
Garot et al. 2016 França	8	0*	NR	NR	Densidade mineral	Microtomografia computadorizada
Jalevik et al. 2000 Suíça	73	2	Formaldeído 4%	Creme, amarela e marrom	Microestrutura e porosidade	MLP
Jalevik et al. 2005 Suíça	10	0*	Formaldeído 4%	NR	Microestrutura	MEV e microrradiografia
Krishnan et al. 2020 Índia	10	10	IN VIVO / EX VIVO	NR	Permeabilidade	MEV
Mahoney et al. 2004 Austrália	8	2	Água destilada com cristais de timol a 4°C	NR	Dureza, módulo de elasticidade e microestrutura	MEV e microindentação
Mahoney et al. 2004 – 2 Austrália	8	2	Água destilada com cristais de timol a 4°C	NR	Dureza, módulo de elasticidade, microestrutura, composição química, estrutura cristalina e conteúdo mineral	MEV, microindentação, EDS, Elétrons retroespehados (BSE) e difração de Raios -X (XRD)
Mangum et al. 2010 Austrália	5	0*	Armazenado seco a -80°C	NR	Conteúdo proteico	Eletroforese em gel
Martinovic et al. 2015 Sérvia	10	10	Formalina 4%	NR	Microestrutura e composição	MEV, EDS e BSE
Melin et al. 2015 Suíça	7	0*	Etanol 70%	NR	Microestrutura e composição	MEV, XRMA espectrometria de massa de ions secundários (ToF-SIMS)
Neboda et al. 2017 Austrália	18	6	Solução de Cloroamina triidratada	Creme, amarela e marrom	Densidade mineral	Micro-CT
Perez et al. 2020 Austrália	11	0*	Armazenado seco a -80°C	NR	Conteúdo proteico	Eletroforese em gel
Taube et al. 2015 Suíça	5	0*	Etanol 70%	NR	Microestrutura e composição	MLP, XRD, MEV e Espectroscopias <i>FT-infrared</i> e <i>RAMAN</i>
Xie et al. 2008 Austrália	3	4	Solução de Hank com	NR	Microestrutura	Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

			cristais de timol a 4°C			
--	--	--	----------------------------	--	--	--

* Os autores usaram para a comparação a área hígida do dente com HMI.

FONTE: o autor.

TABELA 2 – PRINCIPAIS DIFERENÇAS METODOLÓGICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Desfecho	Testes Utilizados
Composição mineral	<ul style="list-style-type: none"> • Determinação de carbonato • Espectroscopia por energia dispersiva (EDS) • Microtomografia • Espectrometria de massa de íons secundários (ToF-SIMS) • Espectroscopia <i>RAMAN</i> • Microanálise por Raios-X
Conteúdo proteico	<ul style="list-style-type: none"> • Espectroscopia infra-vermelho e <i>RAMAN</i> • Eletroforese em gel • Espectrometria de massa
Densidade mineral	<ul style="list-style-type: none"> • Microtomografia associada à avaliação de escala de cinza • Microtomografia associada a um <i>software</i> de determinação de densidade mineral • Microscopia eletrônica de varredura no modo de elétrons retroespehados
Fluorescência	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescência induzida por laser (<i>diagndent</i>) • Quantidade de fluorescência induzida por luz (QLF-D)
Microdureza	<ul style="list-style-type: none"> • Microdureza <i>Vickers</i> • Sistema de ultra-micro-identação
Módulo de elasticidade	<ul style="list-style-type: none"> • Nanoidentação <i>Berkovich</i> • Sistema de ultra-micro-identação (UMIS)
Porosidade	<ul style="list-style-type: none"> • Microscopia ótica • Microscopia eletrônica de varredura • Microscopia de luz polarizada • Microtomografia

Características estruturais

As características estruturais do esmalte hipomineralizado foram avaliadas em treze estudos por meio das técnicas de microscopia eletrônica de varredura, microscopia eletrônica de transmissão, microscopia de luz, microscopia de luz polarizada e microtomografia computadorizada.

Em onze estudos, nos quais foi utilizada a microscopia de varredura ou de transmissão (Tabela 2), observou-se que a superfície do esmalte hipomineralizado apresenta uma superfície irregular com diferentes planos, depressões e trincas [18, 19]. Além disso, os cristais de apatita nas áreas de opacidade são mais desorganizados em relação à sua orientação e agrupamento [20, 21], formando prismas menos distintos, com tamanhos variáveis e maior espaço interprismático [20, 22-25]. Dessa forma, aparentam ter menor densidade de agrupamento em relação ao esmalte hígido [26, 27]. Já em relação à cristalinidade do esmalte, não existe diferença significativa entre o esmalte hipomineralizado e o esmalte sadio [24, 25].

A porosidade do esmalte foi avaliada em oito estudos (Tabela 2), nos quais se observou que o esmalte afetado pela HMI se apresentou mais poroso [18-20, 22, 24, 26, 28, 29] quando comparado ao esmalte sadio. Além disso, foi observado que a porosidade aumenta de acordo com a aparência clínica da HMI [26, 28], sendo que em ordem crescente de grau de porosidade temos: opacidades de cor creme, seguidas das amarelas e, por fim, as marrons [18, 28, 29]. Além de uma maior porosidade, o esmalte hipomineralizado apresentou também uma maior permeabilidade, sendo 3,4 vezes mais permeável do que o esmalte sadio [30].

Além disso, o esmalte afetado pela HMI, quando submetido ao ataque ácido, mostrou um padrão de condicionamento atípico [18, 23], acarretando uma camada superficial desestruturada [18, 22, 25], com possível matéria orgânica sobre ela [25].

Dentre as características estruturais, todos os estudos incluídos apresentavam apenas análise qualitativa ou dados quantitativos cuja comparação não foi possível entre os estudos e, portanto, não foram incluídos em metanálise.

Composição química

O conteúdo proteico do esmalte hipomineralizado foi avaliado em cinco estudos (Tabela 2), por meio de espectrometria de massa, eletroforese em gel, e espectroscopia *RAMAN*. As áreas de hipomineralização no esmalte apresentam um maior conteúdo proteico [25, 31]. Os autores observaram a presença de albuminas, alfa-1 antitripsina e colágeno tipo I [32-34] em todas as regiões hipomineralizadas, independente de sua coloração. Entretanto, opacidades de coloração amarela e marrom podem possuir outros tipos de proteína: antitrombina III para as opacidades amarelas e marrons; já a ameloblastina foi encontrada apenas nas opacidades marrons [32].

Oito artigos avaliaram o conteúdo e composição mineral do esmalte hipomineralizado (Tabela 2) por meio de espectroscopia por energia dispersiva, microrradiografia transversa, microanálise por raios-X e espectroscopia *RAMAN*. O esmalte hipomineralizado mostrou conteúdo mineral significativamente menor [19], com uma distribuição dos íons Cálcio e Fósforo mais heterogênea em comparação ao esmalte hígido [35], além de apresentar níveis diminuídos de hidroxiapatita [31].

Em relação aos minerais constituintes do esmalte, não há consenso entre os estudos analisados. O tipo e a quantidade de cada mineral podem variar de acordo com a aparência clínica da HMI [18, 31]. Os principais minerais quantificados nos estudos foram Cálcio, Fósforo, Carbono e Oxigênio. Em dentes com HMI moderada ou severa foram encontrados também magnésio, zinco e rubídio [18, 36].

Por fim, os níveis de carbonato foram investigados por três estudos (Tabela 2) que demonstraram um conteúdo significativamente maior deste íon no esmalte hipomineralizado em relação ao grupo controle [19, 25, 31].

Características físico-mecânicas

Dos estudos incluídos, cinco avaliaram propriedades mecânicas [19, 21-24], sete avaliaram a densidade mineral [24, 28, 35, 38-41] e três avaliaram o grau de fluorescência induzida por laser do esmalte hipomineralizado [28, 40, 42] (Tabela 2). Os testes foram realizados utilizando os métodos de micro e nanoindentação, microtomografia, microrradiografia transversa, microscopia eletrônica de varredura no modo elétrons retroespelhados, raios-X 3D e fluorescência induzida por luz ou laser.

A resistência flexural do esmalte hipomineralizado foi avaliada em apenas um estudo [21], apresentando valores significativamente menores em comparação ao esmalte hígido. O módulo de elasticidade, analisado em três estudos [21, 23, 24], também se mostrou significativamente reduzido no grupo de dentes com HMI.

Quatro estudos [19, 22-24] reportaram uma diminuição significativa da microdureza no esmalte hipomineralizado e a densidade mineral (DM) do esmalte hipomineralizado apresentou uma redução de 19 a 38% [28, 35, 38, 39]. Quando avaliadas de acordo com a cor da opacidade, ocorreu uma diminuição crescente da DM entre as opacidades cremes, amarelas e marrons, respectivamente [28, 40, 41].

A análise por meio da fluorescência induzida por luz/laser observou que a fluorescência emitida pelo esmalte hipomineralizado também variou de acordo com o tipo de lesão [28, 40]. As lesões creme apresentaram menor fluorescência do que as lesões marrons ou lesões com fratura pós-eruptiva [28].

Metanálise dos dados quantitativos

Foram analisados por meio de metanálise os dados relacionados à microdureza vickers, densidade mineral, quantidade de Cálcio, Carbono, Fósforo, Oxigênio; bem como a proporção de Cálcio:Carbono e Cálcio:Fósforo dos dentes afetados pela HMI em comparação ao esmalte sadio.

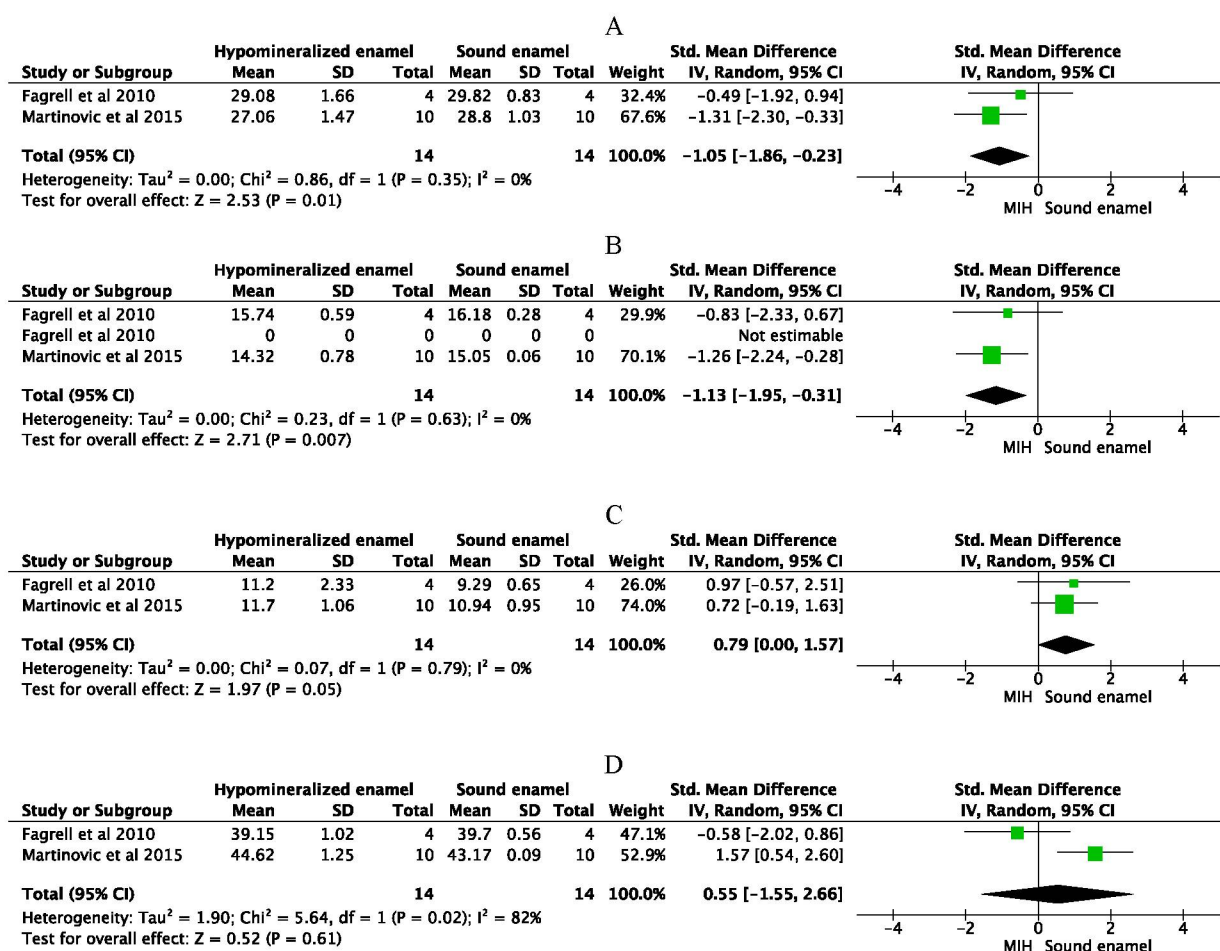
Em relação as quantidades de Cálcio, Carbono, Fósforo e Oxigênio puderam ser analisados os dados de dois estudos, sendo que a metanálise demonstrou menor conteúdo de Cálcio e Fósforo no esmalte com HMI do que no esmalte sem HMI ($p < 0.05$; Figuras 2A e 2B). Já para as concentrações de Carbono e Oxigênio, não houve diferença estatística (Figuras 2C e 2D) entre os dentes afetados pela HMI e o grupo controle.

Embora a proporção entre os minerais possa ser calculada a partir dos valores individuais de cada elemento, a proporção de Ca:P e Ca:C foi especificamente avaliada em três estudos [22, 36, 37]. Em metanálise, não se observou diferença significativa na proporção Ca:P (Figura 3E). Entretanto, dentes com HMI possuem uma proporção de Ca:C significativamente menor (Figura 3F), quando comparados a dentes hígidos.

Dos quatro estudos [19, 22-24] que avaliaram a microdureza do esmalte afetado pela HMI, dois puderam ser submetidos a metanálise que apontou que a dureza *Vickers* do esmalte afetado por HMI é significativamente menor quando comparada à do esmalte hígido (Figura 4G).

Foi possível, ainda, realizar a metanálise dos dados referentes à densidade mineral das opacidades demarcadas, classificando-as pela coloração clínica. Os resultados demonstraram uma redução significativa da DM nas lesões de hipomineralização, independentemente da coloração (Figuras 5H, 5I e 5J), quando comparadas ao esmalte hígido.

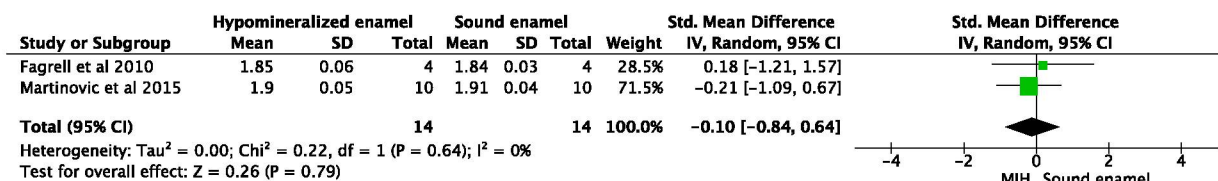
FIGURA 2 – FOREST-PLOT DA DIFERENÇA PADRONIZADA DE MÉDIAS DO CONTEÚDO DE CÁLCIO (A), FÓSFORO (B), CARBONO (C) E OXIGÊNIO (D).



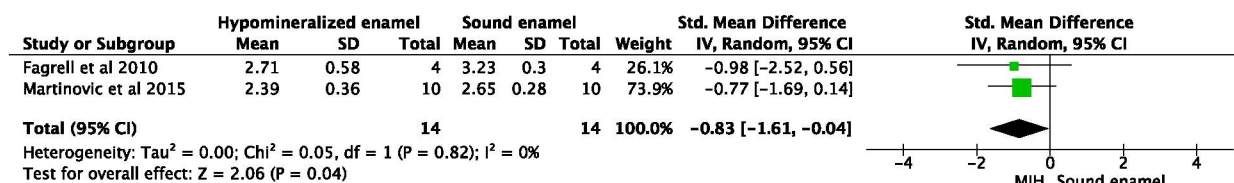
FONTE: o autor.

FIGURA 3 – FOREST-PLOT DA DIFERENÇA PADRONIZADA DE MÉDIAS DA PROPORÇÃO DE CONTEÚDO DE CA:P (E) E CA:C (F)

E



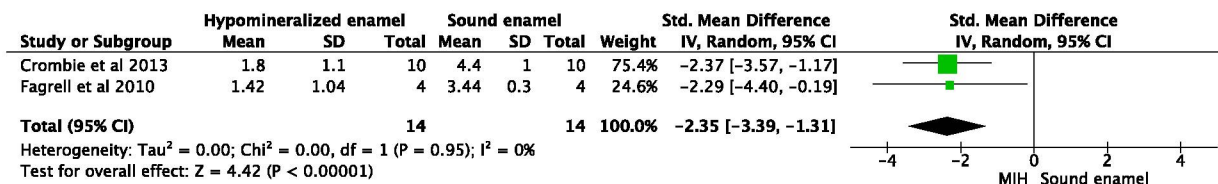
F



FONTE: o autor.

FIGURA 4 – FOREST-PLOT DA DIFERENÇA PADRONIZADA DE MÉDIAS DA MICRODUREZA VICKERS.

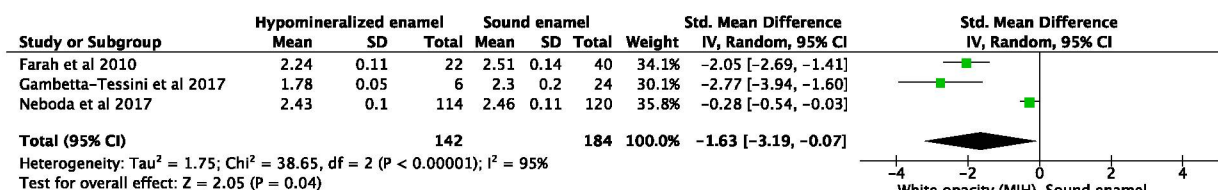
G



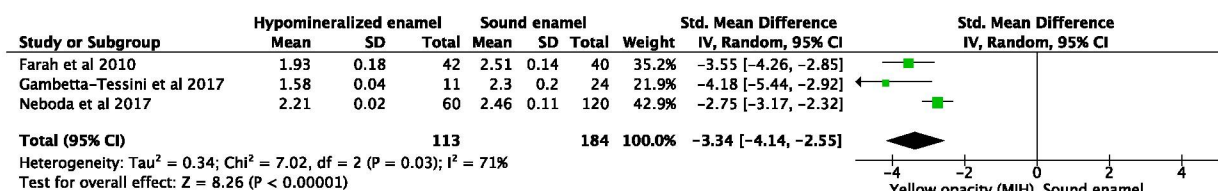
FONTE: o autor.

FIGURA 5 – FOREST-PLOT DA DIFERENÇA DE MÉDIAS PADRONIZADA DA DENSIDADE MINERAL EM MANCHAS DE COR CREME (H), AMARELA (I) E MARROM (J).

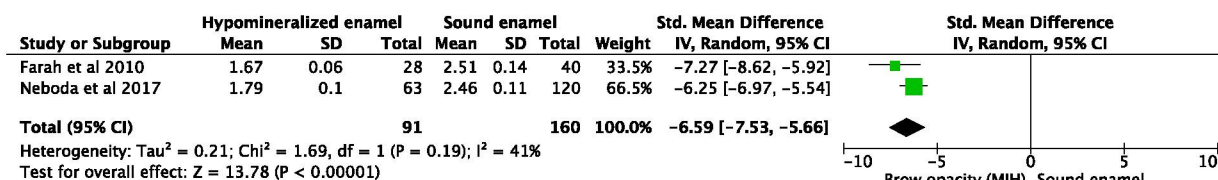
H



I



J

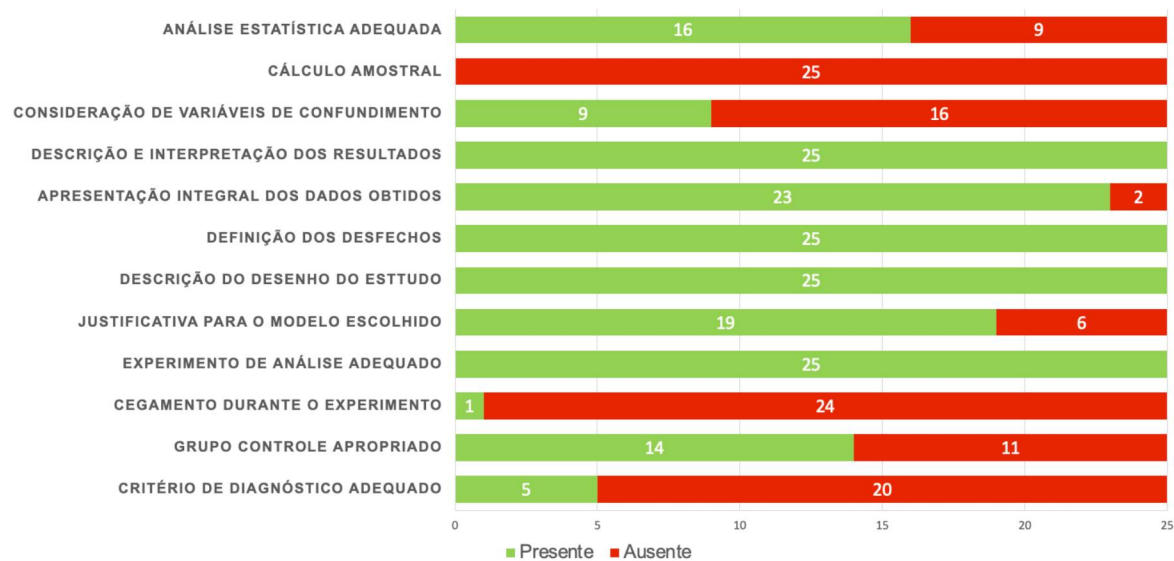


FONTE: o autor.

Análise de Qualidade dos Estudos Incluídos

A análise de risco de viés dos artigos incluídos está descrita na Figura 6. O escore total variou de 6 a 11 pontos entre os estudos. Dos 12 critérios analisados, apenas um estudo apresentou cegamento dos pesquisadores durante o experimento e nenhum reportou o cálculo amostral.

FIGURA 6 – FREQUÊNCIA ABSOLUTA DE CADA ASPECTO CONSIDERADO NA ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.



FONTE: o autor.

Análise de Qualidade da Evidência (GRADE)

A qualidade da evidência de acordo com o *GRADE* foi muito baixa para todos os desfechos analisados em metanálise (Tabela 3), uma vez que o desenho dos estudos eram *in vitro* ou *ex vivo*. Notou-se que impactaram negativamente na certeza da evidência obtida pelas metanálises a falta de um grupo controle apropriado (composto por dentes hígidos), diferenças nos grupos de comparação, bem como amostras pequenas, o que gerou inconsistência grave ou muito grave nas metanálises.

TABELA 3 – ANÁLISE DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA (GRADE).

Desfechos	Nº de participantes (estudos) Seguimento	Certeza da Evidência (GRADE)	Efeitos absolutos potenciais	
			Risco esmalte sadio	Diferença de risco com HMI SMD [IC]
Conteúdo de Cálcio	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	-	- 1.05 [-1.86, -0.23]
Conteúdo de Fósforo	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	-	- 1.13 [-1.95, -0.31]
Conteúdo de Carbono	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	-	0.79 [0,00, 1.57]
Conteúdo de Oxigênio	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c,d}	-	0.55 [-1.55, 2.66]
Proporção de Ca:C	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	-	- 0.83 [-1.61, -0.04]
Proporção de Ca:P	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	-	- 0.1 [-0.84, 0.64]
Microdureza Vickers	28 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c}	-	- 2.35 [-3.39, -1.31]
Densidade mineral das opacidades creme	326 (3 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c,d}	-	- 1.63 [-3.19, -0.07]
Densidade mineral das opacidades amarelas	297 (3 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c,d}	-	- 3.34 [-4.14, -2.55]
Densidade mineral das opacidades marrons	251 (2 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c,d}	-	- 6.59 [-7.53, -5.66]

SMD – Diferença padronizada de médias; IC – Intervalo de Confiança; a. Um dos estudos não apresentou grupo controle independente; b. Diferenças no grupo de comparação; c. Amostra pequena; d. O I² foi alto.

FONTE: o autor.

3.6 DISCUSSÃO

O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar as alterações no esmalte afetado pela HMI. Embora Elhennawy *et al* [9] tenham conduzido uma revisão sistemática, este é o primeiro estudo a sintetizar quantitativamente por meio da metanálise as alterações na composição química e propriedades mecânicas do esmalte hipomineralizado, realizando a análise do risco de viés dos estudos incluídos. Esses aspectos têm impacto direto na prática clínica, uma vez que tais alterações podem interferir na performance clínica dos materiais restauradores, bem como orientar a elaboração de um plano de tratamento adequado. Ademais, as diferenças na composição química podem auxiliar numa compreensão mais ampla dos possíveis fatores etiológicos da HMI e seu mecanismo de ação na amelogênese.

Dentre os estudos que analisaram as alterações estruturais no esmalte, existe um consenso de que o esmalte hipomineralizado é estruturalmente deficiente quando comparado ao esmalte sadio. Dentes afetados pela HMI apresentam uma superfície mais irregular [18, 19], com prismas de esmalte desorganizados [20, 21] e uma menor densidade de agrupamento [27, 36]. Todos os estudos que avaliaram a porosidade do esmalte reportaram que o esmalte hipomineralizado é mais poroso em comparação ao esmalte hígido [18-20, 22, 23, 26, 28, 29].

Ao passo que a porosidade aumenta, de acordo com o aspecto clínico da opacidade demarcada [18, 28, 29], a densidade mineral (DM), de acordo com os resultados da metanálise, tem uma redução significativa. Estudos anteriores descrevem, ainda, uma diminuição crescente da DM entre as opacidades cremes, amarelas e marrons, respectivamente [28, 40, 41]. Estes achados, juntamente com os relatos na literatura de que dentes com opacidades amarelas ou marrons estão mais associados à ocorrência de fraturas pós-eruptivas [43], atestam que a gravidade da HMI pode ser estimada pela coloração das opacidades. Esses achados reforçam a necessidade da análise clínica da gravidade das lesões através do aspecto das lesões e por meio do uso de critérios de diagnósticos da HMI, os quais podem auxiliar na estimativa de riscos e na elaboração do plano de tratamento do paciente com HMI. Na presença de opacidades demarcadas mais escuras, notou-se o déficit estrutural do esmalte e maior risco de cárie dentária, hipersensibilidade e fratura pós-eruptiva do esmalte [6-8], o que explica o fato de pacientes com HMI possuírem até 10 vezes mais necessidade de tratamentos restauradores em comparação a pacientes sem a alteração [10].

As alterações estruturais previamente descritas associadas ao maior conteúdo proteico do esmalte hipomineralizado [25, 31] resultam em um padrão de condicionamento atípico [18, 24], acarretando uma camada superficial desestruturada [18, 22, 25], com possível matéria orgânica sobre ela [25]. O padrão de condicionamento deficiente leva à uma adesão dos materiais restauradores inferior ao esmalte afetado pela HMI quando comparado ao esmalte hígido [44], independentemente do sistema adesivo utilizado [45]. Considerando o desafio para promover uma adesão efetiva durante o tratamento restaurador, várias estratégias têm sido estudadas em busca de uma interface adesiva mais efetiva entre o sistema adesivo e o esmalte hipomineralizado, dentre elas destaca-se a desproteinização do esmalte com hipoclorito de sódio (NaOCl) [46, 47]. Em 2017, Sönmez e Saat [48] conduziram um estudo clínico, com 2 anos de acompanhamento, em que a desproteinização prévia aumentou a taxa de retenção das restaurações em dentes com HMI, sendo um ponto a ser explorado em futuros estudos.

Dentes com HMI tiveram significativamente menor microdureza e resistência flexural do que o esmalte sem HMI [19, 21-24], essas propriedades são aspectos a serem considerados na avaliação da gravidade da HMI, e que impactam na sobrevivência do esmalte sem fraturas, ou ainda nas restaurações em dentes com HMI. Clinicamente, como não é possível mensurar tais propriedades, o uso da ferramenta *Diagnodent* pode auxiliar nessa avaliação, e então, melhorar o estabelecimento do plano de tratamento e técnica restauradora, visto que estudo prévio mostrou uma correlação significativa entre as mensurações de fluorescência captadas pelo *Diagnodent* e as propriedades mecânicas do esmalte hipomineralizado, ao passo que para cada unidade de aumento na leitura do *Diagnodent*, existe uma redução de 8% da densidade mineral, 4% na microdureza e 3% no módulo de elasticidade [40, 42]. Para estudos futuros, a leitura do esmalte com o *Diagnodent* pode guiar de forma mais objetiva a extensão das margens dos preparos cavitários até áreas com leituras similares às do esmalte sadio, necessária para a maior longevidade clínica dos tratamentos restauradores em dentes com HMI [44].

Além disso, quanto a permeabilidade do esmalte, esmaltes com HMI apresentaram 3,4 vezes maior permeabilidade do que o esmalte sadio [30]. Aliada à porosidade aumentada [18-20, 22, 23, 26, 28, 29], a permeabilidade pode favorecer a penetração de estímulos nocivos externos, promovendo nos dentes com HMI maior hipersensibilidade e a presença de quadros de pulpite crônica [7, 8, 49].

Nessa metanálise, observou-se que o conteúdo de Cálcio e Fósforo foi significativamente menor no esmalte hipomineralizado quando comparado ao sadio. Esse

dato reforça o menor conteúdo inorgânico presente no esmalte afetado pela HMI, o que também pode explicar a diminuição das propriedades mecânicas. Um ponto importante sobre esses achados pode ser relacionado à patogênese da HMI: estima-se que a alteração ocorreu no período de mineralização ou maturação do esmalte, no entanto, há diversas vias de patogênese. Uma delas seria a remoção incompleta da matriz orgânica do esmalte, e outra via poderia estar relacionada a distúrbios de Cálcio. A hipocalcemia tem sido considerada um dos possíveis fatores etiológicos da HMI [50] e pode ser decorrente da deficiência de vitamina D, uma vez que seu metabólito 1,25-dihidroxitamina D3 é responsável por controlar os níveis séricos de Cálcio e Fosfato [51]. Recentemente, em um acompanhamento de 6 anos de um estudo clínico randomizado, a suplementação com altas doses de vitamina D para gestantes reduziu em 50% o risco de desenvolvimento de defeitos de esmalte nas crianças geradas [52]. Futuros estudos prospectivos são necessários para avaliar a relação entre nível de Cálcio, vitamina D e HMI.

Em relação ao maior conteúdo proteico observado em cinco estudos [25, 31-34], destaca-se um estudo cujos resultados mostraram no esmalte hipomineralizado a presença da proteína albumina, que pode estar ligada à patogênese da HMI, agindo como um inibidor do processo de mineralização, uma vez que a análise química mostrou um envelhecimento avançado dessa proteína, sugerindo que foi incorporada ao esmalte ainda durante sua formação [33]. A presença de proteínas constituintes da matriz proteica do esmalte pode sugerir alterações durante o processo de remodelação do esmalte, em que as proteínas são removidas, e o conteúdo mineral é depositado.

Analisando a evidência das metanálises, observa-se que os dados devem ser vistos com cautela, uma vez que a certeza da evidência foi muito baixa. Essa certeza está relacionada principalmente ao tipo de estudo, *in vitro* e/ou *ex vivo*, bem como as limitações metodológicas apresentadas nos estudos primários: nota-se um número amostral baixo em todos os estudos. Um ponto importante que deve ser considerado é que o instrumento para análise da evidência, *GRADE*, foi idealmente proposto para estudos clínicos randomizados ou estudos observacionais, assim, alguns aspectos avaliados não são aplicados particularmente ao desenho de estudo dessa revisão sistemática. Futuros instrumentos devem ser propostos para análise de estudos *in vitro* ou *ex vivo* de natureza observacional e não experimental.

Observa-se alta heterogeneidade na comparação dos dados de densidade mineral, o que pode ser atribuído a limitações metodológicas nos estudos primários. Outro aspecto importante é que alguns desfechos como módulo de elasticidade, porosidade, conteúdo

proteico e fluorescência induzida não puderam ser comparados entre os estudos, devido a diferenças entre os métodos de análise, bem como na apresentação e comparação dos resultados. A padronização, nos futuros estudos, dos testes para análises quantitativas destes desfechos, bem como da densidade e composição mineral e microdureza é necessária para que futuras metanálises possam ser realizadas.

Além disso, a maioria dos estudos não apresentou aspectos metodológicos importantes como critério de diagnóstico para HMI, presença de um controle adequado, cegamento nas análises, e ausência de cálculo amostral. Dos estudos incluídos (n=25), 11 apresentaram como grupo controle uma área hígida do dente afetado. A utilização de dentes sem HMI no grupo controle é imprescindível, pois já foi demonstrado na literatura que o esmalte próximo à lesão da HMI, embora com aparência clínica normal, pode possuir prismas menos mineralizados [18, 21, 23, 35]. Assim, o uso da área visualmente sem opacidade pode influenciar a comparação, e conseqüentemente, a qualidade da evidência gerada.

Ademais, a falta de critério de diagnóstico para HMI é outra fragilidade de grande parte dos estudos, em que não se caracterizou o aspecto clínico da lesão previamente aos experimentos. Uma vez que existe uma diferença estrutural significativa entre as lesões de cor creme, amarela e marrom [28, 35, 40, 41, 43, 53], a classificação da cor da lesão deve ser examinada e considerada no momento da análise nas próximas pesquisas. E por fim, outros pontos metodológicos a serem observados em estudos futuros são a necessidade de cálculo amostral e o cegamento dos examinadores durante os experimentos, critérios que também foram negligenciados na maior parte dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

3.7 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados desta revisão sistemática, é possível concluir que o esmalte com HMI apresenta uma redução significativa na microdureza, densidade mineral e conteúdo de Cálcio e Fósforo quando comparado ao esmalte sadio ou áreas sem opacidades. Notou-se ainda que as alterações estruturais presentes no esmalte hipomineralizado, estão relacionadas a coloração clínica das opacidades de HMI. Enfatiza-se cautela na interpretação dos dados e na extrapolação para a prática clínica, já que as metanálises apresentaram evidência muito fraca, baseada em estudos *in vitro* com

fragilidades metodológicas inerentes a esse tipo de estudo. Destaca-se ainda a necessidade de futuros estudos *in vitro* analisando as características do esmalte com HMI, com melhor padronização nos métodos de análise, uso de critério de diagnóstico clínico da HMI, uso de controles e número amostral adequados para as comparações.

3.8 REFERÊNCIAS

1. Bandeira Lopes, L., et al., Molar-incisor hypomineralization: an umbrella review. *Acta Odontol Scand*, 2021: p. 1-11.
2. Schwendicke, F., et al., Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent*, 2018. **68**: p. 10-18.
3. Zhao, D., et al., The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent*, 2018. **28**(2): p. 170-179.
4. Dulla, J.A. and H. Meyer-Lueckel, Molar-incisor hypomineralisation: narrative review on etiology, epidemiology, diagnostics and treatment decision. *Swiss Dent J*, 2021. **131**(11).
5. Weerheijm, K.L., et al., Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent*, 2003. **4**(3): p. 110-3.
6. Jeremias, F., et al., Dental caries experience and Molar-Incisor Hypomineralization. *Acta Odontol Scand*, 2013. **71**(3-4): p. 870-6.
7. Weerheijm, K.L., Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update*, 2004. **31**(1): p. 9-12.
8. Raposo, F., et al., Prevalence of Hypersensitivity in Teeth Affected by Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). *Caries Res*, 2019. **53**(4): p. 424-430.
9. Elhennawy, K., et al., Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol*, 2017. **83**: p. 272-281.
10. Jälevik, B. and G.A. Klingberg, Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*, 2002. **12**(1): p. 24-32.
11. Menoncin, B.L.V., et al., Dental anxiety in schoolchildren with molar incisor hypomineralization-A population-based cross-sectional study. *Int J Paediatr Dent*, 2019. **29**(5): p. 615-623.

12. Fragelli, C., et al., Aesthetic perception in children with molar incisor hypomineralization. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2021. **22**(2): p. 227-234.
13. Dias, F., et al., Molar-incisor hypomineralization: parent's and children's impact perceptions on the oral health-related quality of life. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2021. **22**(2): p. 273-282.
14. Portella, P.D., et al., Impact of molar incisor hypomineralization on quality of life in children with early mixed dentition: A hierarchical approach. *Int J Paediatr Dent*, 2019. **29**(4): p. 496-506.
15. Samuel, G.O., et al., Guidance on assessing the methodological and reporting quality of toxicologically relevant studies: A scoping review. *Environ Int*, 2016. **92-93**: p. 630-46.
16. GradePRO Guideline Development Tool. Available in <https://gdt.gradepro.org/app>.
17. Page, M.J., et al., The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 2021. **372**: p. n71.
18. Bozal, C.B., et al., Ultrastructure of the surface of dental enamel with molar incisor hypomineralization (MIH) with and without acid etching. *Acta odontologica latinoamericana : AOL*, 2015. **28**(2): p. 192-198.
19. Crombie, F.A., et al., Characterisation of developmentally hypomineralised human enamel. *J Dent*, 2013. **41**(7): p. 611-8.
20. Jälevik, B., W. Dietz, and J.G. Norén, Scanning electron micrograph analysis of hypomineralized enamel in permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*, 2005. **15**(4): p. 233-40.
21. Chan, Y.L., A.H. Ngan, and N.M. King, Degraded prism sheaths in the transition region of hypomineralized teeth. *J Dent*, 2010. **38**(3): p. 237-44.
22. Fagrell, T.G., et al., Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars. *Acta Odontol Scand*, 2010. **68**(4): p. 215-22.
23. Mahoney, E., et al., Mechanical properties across hypomineralized/hypoplastic enamel of first permanent molar teeth. *European Journal of Oral Sciences*, 2004. **112**(6): p. 497-502.
24. Mahoney, E.K., et al., Mechanical properties and microstructure of hypomineralised enamel of permanent teeth. *Biomaterials*, 2004. **25**(20): p. 5091-5100.

25. Taube, F., M. Marczewski, and J.G. Norén, Deviations of inorganic and organic carbon content in hypomineralised enamel. *J Dent*, 2015. **43**(2): p. 269-78.
26. Fagrell, T.G., et al., Onset of molar incisor hypomineralization (MIH). *Swed Dent J*, 2013. **37**(2): p. 61-70.
27. Xie, Z., et al., Transmission electron microscope characterisation of molar-incisor-hypomineralisation. *J Mater Sci Mater Med*, 2008. **19**(10): p. 3187-92.
28. Gambetta-Tessini, K., et al., Validation of quantitative light-induced fluorescence-digital in the quantification of demarcated hypomineralized lesions of enamel. *J Investig Clin Dent*, 2017. **8**(4).
29. Jälevik, B. and J.G. Norén, Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent*, 2000. **10**(4): p. 278-89.
30. Krishnan, R., et al., Assessment of enamel permeability using scanning electron microscopy in permanent teeth with and without molar incisor hypomineralisation - An in vivo study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2020. **14**(2): p. ZC18-ZC22.
31. Fraser, S.J., et al., A Raman spectroscopic study of teeth affected with molar-incisor hypomineralisation. *Journal of Raman Spectroscopy*, 2015. **46**(2): p. 202-210.
32. Farah, R.A., et al., Protein content of molar-incisor hypomineralisation enamel. *J Dent*, 2010. **38**(7): p. 591-6.
33. Perez, V.A., J.E. Mangum, and M.J. Hubbard, Pathogenesis of Molar Hypomineralisation: Aged Albumin Demarcates Chalky Regions of Hypomineralised Enamel. *Front Physiol*, 2020. **11**: p. 579015.
34. Mangum, J.E., et al., Surface integrity governs the proteome of hypomineralized enamel. *J Dent Res*, 2010. **89**(10): p. 1160-5.
35. Farah, R.A., et al., Mineral density of hypomineralised enamel. *J Dent*, 2010. **38**(1): p. 50-8.
36. Melin, L., et al., XRMA and ToF-SIMS Analysis of Normal and Hypomineralized Enamel. *Microsc Microanal*, 2015. **21**(2): p. 407-21.
37. Martinović, B., et al., Analysis of the mineral composition of hypomineralized first permanent molars. *Vojnosanit Pregl*, 2015. **72**(10): p. 864-9.
38. Fearne, J., P. Anderson, and G.R. Davis, 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *Br Dent J*, 2004. **196**(10): p. 634-8; discussion 625.

39. Garot, E., et al., Mineral density of hypomineralised and sound enamel. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, 2016. **53**(1): p. e33-e33.
40. Farah, R., et al., Linking the clinical presentation of molar-incisor hypomineralisation to its mineral density. *Int J Paediatr Dent*, 2010. **20**(5): p. 353-60.
41. Neboda, C., R.P. Anthonappa, and N.M. King, Tooth mineral density of different types of hypomineralised molars: a micro-CT analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2017. **18**(6): p. 377-383.
42. Farah, R.A., et al., Relationship between laser fluorescence and enamel hypomineralisation. *J Dent*, 2008. **36**(11): p. 915-21.
43. Fragelli, C.M., et al., Molar incisor hypomineralization (MIH): conservative treatment management to restore affected teeth. *Braz Oral Res*, 2015. **29**.
44. Weber, K.R., et al., Restoration of teeth affected by molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Swiss Dent J*, 2021. **131**(11).
45. Lagarde, M., et al., Strategies to optimize bonding of adhesive materials to molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Int J Paediatr Dent*, 2020. **30**(4): p. 405-420.
46. Ekambaram, M., et al., Comparison of deproteinization agents on bonding to developmentally hypomineralized enamel. *J Dent*, 2017. **67**: p. 94-101.
47. Chay, P.L., D.J. Manton, and J.E. Palamara, The effect of resin infiltration and oxidative pre-treatment on microshear bond strength of resin composite to hypomineralised enamel. *Int J Paediatr Dent*, 2014. **24**(4): p. 252-67.
48. Sönmez, H. and S. Saat, A Clinical Evaluation of Deproteinization and Different Cavity Designs on Resin Restoration Performance in MIH-Affected Molars: Two-Year Results. *J Clin Pediatr Dent*, 2017. **41**(5): p. 336-342.
49. Discepolo, K.E. and S. Baker, Adjuncts to traditional local anesthesia techniques in instance of hypomineralized teeth. *N Y State Dent J*, 2011. **77**(6): p. 22-7.
50. Lygidakis, N.A., G. Dimou, and D. Marinou, Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2008. **9**(4): p. 207-17.
51. Berdal, A., et al., Ameloblasts and odontoblasts, target-cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3: a review. *Int J Dev Biol*, 1995. **39**(1): p. 257-62.
52. Nørreisaard, P.E., et al., Association of High-Dose Vitamin D Supplementation During Pregnancy With the Risk of Enamel Defects in Offspring: A 6-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 2019. **173**(10): p. 924-930.

53. Vansant, L., et al., Expression of biological mediators during orthodontic tooth movement: A systematic review. *Arch Oral Biol*, 2018. **95**: p. 170-186.

REFERÊNCIAS

Bandeira Lopes, L. et al (2021). "Molar-incisor hypomineralization: an umbrella review." *Acta Odontol Scand*: 1-11.

Bussaneli, D. G., M. Restrepo, C. M. B. Fragelli, L. Santos-Pinto, F. Jeremias, R. C. L. Cordeiro, M. Bezamat, A. R. Vieira and R. M. Scarel-Caminaga (2019). "Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization." *Caries Res* 53(2): 217-227.

Dias, F., C. M. F. Gradella, M. C. Ferreira and L. B. Oliveira (2021). "Molar-incisor hypomineralization: parent's and children's impact perceptions on the oral health-related quality of life." *Eur Arch Paediatr Dent* 22(2): 273-282.

Dulla, J. A. and H. Meyer-Lueckel (2021). "Molar-incisor hypomineralisation: narrative review on etiology, epidemiology, diagnostics and treatment decision." *Swiss Dent J* 131(11).

Elhennawy, K., D. J. Manton, F. Crombie, P. Zaslansky, R. J. Radlanski, P. G. Jost-Brinkmann and F. Schwendicke (2017). "Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review." *Arch Oral Biol* 83: 272-281.

Fatturi, A. L., Menoncin, B. L. V., Meger, M., Scariot, R., Brancher, J. A., and E. C. K uchler, & Feltrin-Souza, J. (2021). "Interaction Between Environmental Factors and Polymorphisms in a Hypoxia-Related Gene (HIF-1) Associated With Hypomineralized Second Primary Molars." *Pediatr Dent*: 1-15.

Fatturi, A. L., L. M. Wambier, A. C. Chibinski, L. Assun o, J. A. Brancher, A. Reis and J. F. Souza (2019). "A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization." *Community Dent Oral Epidemiol* 47(5): 407-415.

Fragelli, C., T. S. Barbosa, D. G. Bussaneli, M. Restrepo, R. C. L. Cordeiro and L. Santos-Pinto (2021). "Aesthetic perception in children with molar incisor hypomineralization." *Eur Arch Paediatr Dent* 22(2): 227-234.

Ho evar, L., J. Kova , K. T. Podkraj ek, S. Battelino and A. Pavli  (2020). "The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralisation." *Arch Oral Biol* 118: 104848.

J levik, B. and G. A. Klingberg (2002). "Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars." *Int J Paediatr Dent* 12(1): 24-32.

J levik, B., J. G. Nor n, G. Klingberg and L. Barreg rd (2001). "Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children." *Eur J Oral Sci* 109(4): 230-234.

Jeremias, F., J. F. de Souza, C. M. Silva, C. Cordeiro Rde, A. C. Zuanon and L. Santos-Pinto (2013a). "Dental caries experience and Molar-Incisor Hypomineralization." *Acta Odontol Scand* 71(3-4): 870-876.

Jeremias, F., M. Koruyucu, E. C. K uchler, M. Bayram, E. B. Tuna, K. Deeley, R. A. Pierri, J. F. Souza, C. M. Fragelli, M. A. Paschoal, K. Gencay, F. Seymen, R. M. Caminaga, L. dos Santos-Pinto and A. R. Vieira (2013b). "Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization." *Arch Oral Biol* 58(10): 1434-1442.

Laisi, S., A. Ess, C. Sahlberg, P. Arvio, P. L. Lukinmaa and S. Alaluusua (2009). "Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization." *J Dent Res* 88(2): 132-136.

Lima M. de D., M. de, J. Andrade, N. B. Dantas-Neta, N. S. Andrade, R. J. Teixeira, M. S. de Moura and F. de Deus Moura Lde (2015). "Epidemiologic Study of Molar-incisor Hypomineralization in Schoolchildren in North-eastern Brazil." *Pediatr Dent* 37(7): 513-519.

Lygidakis, N. A., G. Dimou and D. Marinou (2008). "Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors." *Eur Arch Paediatr Dent* 9(4): 207-217.

Menoncin, B. L. V., P. D. Portella, B. L. M. Ramos, L. Assun  o, J. F. de Souza and J. Menezes (2019). "Dental anxiety in schoolchildren with molar incisor hypomineralization-A population-based cross-sectional study." *Int J Paediatr Dent* 29(5): 615-623.

Pang, L., X. Li, K. Wang, Y. Tao, T. Cui, Q. Xu and H. Lin (2020). "Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization." *Arch Oral Biol* 111: 104637.

Portella, P. D., B. L. V. Menoncin, J. F. de Souza, J. de Menezes, F. C. Fraiz and L. Assun  o (2019). "Impact of molar incisor hypomineralization on quality of life in children with early mixed dentition: A hierarchical approach." *Int J Paediatr Dent* 29(4): 496-506.

Raposo, F., A. C. de Carvalho Rodrigues, N. Lia   and S. C. Leal (2019). "Prevalence of Hypersensitivity in Teeth Affected by Molar-Incisor Hypomineralization (MIH)." *Caries Res* 53(4): 424-430.

Schwendicke, F., K. Elhennawy, S. Reda, K. Bekes, D. J. Manton and J. Krois (2018). "Global burden of molar incisor hypomineralization." *J Dent* 68: 10-18.

Silva, F. M. F. d., Y. Zhou, F. G. d. F. Vieira, F. M. d. Carvalho, M. d. C. Costa and A. R. Vieira (2020). "Defining the Prevalence of Molar Incisor Hypomineralization in Brazil." *Pesqui. bras. odontopediatria cl n. integr* 20: e5146-e5146.

Souza, J. F., C. M. Costa-Silva, F. Jeremias, L. Santos-Pinto, A. C. Zuanon and R. C. Cordeiro (2012). "Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas." *Eur Arch Paediatr Dent* 13(4): 164-170.

Taylor, G. D. (2017). "Molar incisor hypomineralisation." *Evid Based Dent* 18(1): 15-16.

Weerheijm, K. L. (2004). "Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management." *Dent Update* 31(1): 9-12.

Weerheijm, K. L., M. Duggal, I. Mejàre, L. Papagiannoulis, G. Koch, L. C. Martens and A. L. Hallonsten (2003). "Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003." *Eur J Paediatr Dent* 4(3): 110-113.

Weerheijm, K. L., B. Jälevik and S. Alaluusua (2001). "Molar-incisor hypomineralisation." *Caries Res* 35(5): 390-391.

Whatling, R. and J. M. Fearne (2008). "Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children." *Int J Paediatr Dent* 18(3): 155-162.

Zhao, D., B. Dong, D. Yu, Q. Ren and Y. Sun (2018). "The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies." *Int J Paediatr Dent* 28(2): 170-179.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA NAS DIFERENTES BASES DE DADOS

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA (Data: 02.10.2021)
EMBASE	("dental enamel hypoplasia" OR "tooth calcification" OR "demarcated opacity" OR "demarcated opacities" OR "enamel hypomineralization" OR "enamel defect" OR "enamel defects" OR "cheese molars" OR "mottled enamel" OR "hypomineralized molars" OR "molar incisor hypomineralization" OR mih OR "non fluoride enamel opacities") AND ("physical phenomena" OR minerals OR microscopy OR histology OR "enamel microabrasion" OR "surface properties" OR "flexural strength" OR hardness OR porosity OR "mineral density" OR "protein content" OR "enamel hardness" OR "enamel porosity" OR "enamel characteristics" OR "enamel composition")
LILACS	(tw:("Dental enamel hypoplasia" OR "Tooth calcification" OR "Demarcated opacity" OR "Demarcated Opacities" OR "Enamel hypomineralization" OR "enamel defect" OR "Enamel defects" OR "Cheese molars" OR "Mottled enamel" OR "Hypomineralized molars" OR "Molar incisor hypomineralization" OR MIH OR "non fluoride enamel opacities" OR "Hipoplasia do Esmalte Dentário" OR "Hipoplasia del Esmalte Dental" OR "Calcificação de Dente" OR "Calcificación de Dientes" OR "opacidade demarcada" OR "Opacidades demarcadas" OR "hipomineralización del esmalte" OR "Hipomineralização de esmalte" OR "Defeitos de esmalte" OR "defectos del esmalte" OR "molares em queijo" OR "molares de queso" OR "esmalte manchado" OR "molares hipomineralizados" OR "Hipomineralização de molares e incisivos" OR "hipomineralización de molares e incisivos" OR HMI)) AND (tw:("Physical Phenomena" OR "Fenómenos Físicos" OR "Fenômenos Físicos" OR Minerales OR Minerals OR minerais OR microscopy OR (microscopia OR histology OR histologia OR "Microabrasão do Esmalte" OR "Enamel Microabrasion" OR "Microabrasión del Esmalte" OR "Propriedades de Superfície" OR "Surface Properties" OR "Propiedades de Superfície" OR "Resistência à Flexão" OR "Flexural Strength" OR "Resistencia Flexional" OR hardness OR dureza OR Porosidade OR Porosity OR Porosidad OR "mineral dentistry" OR "densidade mineral" OR "densidad mineral" OR "Protein content" OR "Conteúdo proteico" OR "contenido de proteínas" OR "enamel hardness" OR "dureza do esmalte" OR "dureza del esmalte" OR "enamel porosity" OR "Porosidade do esmalte" OR "porosidad del esmalte" OR "características do esmalte" OR "características del esmalte" OR "enamel characteristics" OR "enamel composition" OR "composição do esmalte" OR "composición de esmalte"))
PUBMED	("dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "tooth calcification"[MeSH Terms] OR "dental enamel hypoplasia"[Title/Abstract] OR "tooth calcification"[Title/Abstract] OR "demarcated opacity"[Title/Abstract] OR "demarcated opacities"[Title/Abstract] OR "enamel hypomineralization"[Title/Abstract] OR "enamel defect"[Title/Abstract] OR "enamel defects"[Title/Abstract] OR "cheese molars"[Title/Abstract] OR "mottled enamel"[Title/Abstract] OR "hypomineralized molars"[Title/Abstract] OR "molar incisor hypomineralization"[Title/Abstract] OR "MIH"[Title/Abstract] OR "non fluoride enamel opacities"[Title/Abstract]) AND ("Physical Phenomena"[MeSH Terms] OR "minerals"[MeSH Terms] OR "microscopy"[MeSH Terms] OR "histology"[MeSH Terms] OR

	<p>"enamel microabrasion"[MeSH Terms] OR "Surface properties"[MeSH Terms] OR "Flexural strength"[MeSH Terms] OR "hardness"[MeSH Terms] OR "X-Ray Microtomography"[MeSH Terms] OR "porosity"[MeSH Terms] OR "Surface properties"[Title/Abstract] OR "Flexural strength"[Title/Abstract] OR "hardness"[Title/Abstract] OR "porosity"[Title/Abstract] OR "Physical Phenomena"[Title/Abstract] OR "minerals"[Title/Abstract] OR "microscopy"[Title/Abstract] OR "histology"[Title/Abstract] OR "enamel microabrasion"[Title/Abstract] OR "hardness"[Title/Abstract] OR "mineral density"[Title/Abstract] OR "protein content"[Title/Abstract] OR "enamel hardness"[Title/Abstract] OR "enamel porosity"[Title/Abstract] OR "Enamel characteristics"[Title/Abstract] OR "enamel composition"[Title/Abstract] OR "Flexural strength"[Title/Abstract])</p>
SCOPUS	<p>TITLE-ABS-KEY (("Dental enamel hypoplasia" OR "Tooth calcification" OR "Demarcated opacities" OR "Demarcated opacity" OR "Enamel hypomineralization" OR "Enamel defect" OR "enamel defects" OR "cheese molars" OR "Mottled enamel" OR "hypomineralizes molars" OR "molar incisor hypomineralization" OR mih OR "non fluoride enamel opacities") AND ("Physical Phenomena" OR minerals OR microscopy OR histology OR "Enamel microabrasion" OR "surface properties" OR "Flexural strength" OR hardness OR porosity OR "mineral density" OR "protein content" OR "Enamel hardness" OR "enamel porosity" OR "Enamel characteristics" OR "enamel composition" OR "Flexural strength"))</p>
WEB OF SCIENCE	<p>("Dental enamel hypoplasia" OR "Tooth calcification" OR "Demarcated opacity" OR "Demarcated opacities" OR "enamel hypomineralization" OR "enamel defect" OR "enamel defects" OR "cheese molars" OR "mottled enamel" OR "hypomineralized molars" OR "molar incisor hypomineralization" OR "non fluoride enamel opacities" OR MIH) AND ("physical phenomena" OR minerals OR microscopy OR histology OR "enamel microabrasion" OR "surface properties" OR "flexural strength" OR hardness OR porosity OR "mineral density" OR "protein content" OR "enamel hardness" OR "enamel porosity" OR "enamel characteristics" OR "enamel composition")</p>

APÊNDICE 2 – FICHA PARA EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS.

Título	
País	
Ano	
Número de amostras	
Tipo do Dente	() Molares () Incisivos
Meio de armazenamento do dente	
Tipo de Defeito	() Opacidade demarcada () Outro () Não reportado
Cor do Defeito	() Creme () Amarela () Marrom () Não reportado
Número de dentes por grupo	Com defeito: Controle: () NR
Tipo de controle	() Dente hígido () Área hígida do dente afetado () Não reportado
Procedência dos dentes	
Calibração examinadores/ Critério usado:	
Critério de exclusão	
Pareamento	
Testes e análises realizadas	

APÊNDICE 3 – CRITÉRIOS PARA ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Seleção	
1	Critérios diagnósticos bem estabelecidos para determinação da alteração.
2	Grupo controle apropriado (Dentes hígidos = apropriado; mesmo dente em área hígida = inapropriado)
Execução do Estudo	
1	Cegamento dos pesquisadores durante os experimentos.
2	Experimentos de análise adequados (Utilizou experimento compatível para análise do <i>outcome</i> proposto)
3	Apresentou contextualização científica justificando o modelo escolhido
4	Descrição do desenho do estudo
5	Definição dos <i>outcomes</i>
Reporting bias	
1	Apresentação integral dos dados obtidos
2	Descrição e interpretação dos resultados
Confounding bias	
1	Considerou variáveis de confusão
Análise Estatística	
1	Determinação do tamanho da amostra adequado (apresentação do cálculo amostral)
2	Análise estatística adequada (teste compatível com o tipo de variável)

APÊNDICE 4 – RISCO DE VIÉS DOS ARTIGOS INCLUIDOS

	Bozal et al. 2015	Chan et al. 2010	Crombie et al. 2013	Fagrell et al. 2010	Fagrell et al. 2013	Farah et al. 2008	Farah et al. 2010A	Farah et al. 2010B	Farah et al. 2010C	Fearne et al. 2004	Fraser et al. 2015	Gambetta-Tessini et al. 2017	Garot et al. 2016	Jalevik et al. 2000	Jalevik et al. 2005	Krishnan et al. 2020	Mahoney et al. 2004A	Mahoney et al. 2004B	Mangum et al. 2010	Martinovic et al. 2015	Melin et al. 2015	Neboda et al. 2017	Perez et al. 2020	Taube et al. 2015	Xie et al. 2008	
Critério de diagnóstico adequado	x	x	x	x	x	x	x	o	x	x	x	o	x	x	x	o	x	x	x	x	x	o	o	x	o	
Grupo controle apropriado	o	x	x	x	x	x	o	o	o	o	x	o	x	o	o	o	o	o	x	o	x	o	x	x	o	
Cegamento durante o experimento	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	o	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Experimento de análise adequado	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Justificativa para o modelo escolhido	o	o	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	x	x	o	o	o	o	x	o	o	x	x	o	
Descrição do desenho do estudo	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Definição dos desfechos	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Apresentação integral dos dados obtidos	o	o	o	o	o	o	o	o	x	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Descrição e interpretação dos resultados	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Consideração de variáveis de confundimento	x	o	o	x	x	x	o	o	o	o	x	x	x	x	x	o	x	x	o	x	x	x	x	x	o	
Cálculo amostral	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Análise estatística adequada	x	o	o	o	x	o	o	o	x	x	o	o	o	x	x	o	x	o	x	o	o	o	x	o	o	
PONTUAÇÃO TOTAL	7	8	8	6	6	7	9	10	7	7	7	9	7	6	6	11	7	8	7	7	7	9	6	6	10	