

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA CRISTINE DIAS

DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DE ESMALTE E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
A CÁRIE DENTÁRIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CURITIBA

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNA CRISTINE DIAS

DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DE ESMALTE E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
A CÁRIE DENTÁRIA E SUAS CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao curso de odontologia da universidade  
federal do paraná como requisito   obten o  
do título de cirurg o dentista.

Orientadora: Dr<sup>a</sup> Luciana Reichert Assun o  
Zanon.

Co-orientadora: Dr<sup>a</sup> Paula Dresch Portella

CURITIBA

2023

## 1. Resumo

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a associação entre defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) com a cárie dentária e suas consequências clínicas em dentes decíduos. A estratégia de busca foi realizada nas bases *Pubmed*, *Scopus*, *Web Of Science*, *Cochrane Library*, LILACS, BBO e embase e na literatura cinzenta. O risco de viés foi analisado pela *Newcastle-Ottawa scale*. Considerou-se DDE e seus subtipos (opacidade demarcada, hipoplasia, hipomineralização de segundos molares decíduos - HSPM, fluorose) como exposição. Os desfechos avaliados foram a cárie dentária (ceo-d) e as consequências clínicas da cárie não-tratada (pufa). Nas metanálises, foi utilizado odds ratio (OR) para análise dos desfechos dicotômicos por meio do efeito randômico. A qualidade da evidência foi avaliada através do GRADE. Foram identificados 5.750 estudos, sendo 39 estudos incluídos na revisão sistemática e 20 na metanálise. Crianças portadoras de DDE apresentaram maior chance de experiência de cárie em dentes decíduos (OR=2,35;IC95%:1,44-3,85), assim como aquelas com opacidade demarcada (OR=1,75;IC95%:1,09-2,78), hipoplasia (OR=2,84;IC95%:1,73-4,67) e HSPM (OR=2,89;IC95%:1,65-5,06), porém sem associação com a fluorose (OR=1,39;IC95%:0,97-1,98). Dentes com DDE também apresentaram maior prevalência de cárie dentária (OR=2,34; IC95%:1,74-3,16). Para as consequências clínicas da cárie, apenas a análise qualitativa foi realizada, porém com resultados inconclusivos. Concluiu-se que DDE, opacidade demarcada, hipoplasia e HSPM estão associados a maior experiência de cárie em dentes decíduos. Os resultados devem ser interpretados com cautela, pois os estudos primários apresentaram limitações. Estudos são necessários para um melhor estabelecimento da associação entre DDE e cárie dentária, bem como suas consequências clínicas.

## 2. Palavras Chave

Hipoplasia do Esmalte Dentário. Dente Decíduo. Cárie Dentária. Revisão Sistemática. Metanálise.

### 3. Abstract

This study assessed whether children with developmental defects of enamel (DDE) in primary teeth have a higher risk of having dental caries or a higher prevalence of clinical consequences due to the disease than those without DDE. Search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science TM, Cochrane Library, LILACS, BBO, Embase databases and in gray literature. Three independent reviewers were involved in study selection, data extraction, and bias assessment. Risk of bias was evaluated by the Newcastle-Ottawa scale. DDE and its subtypes were regarded as exposure. Dental caries and clinical consequences of untreated caries were also assessed. In the meta-analyses, odds ratio (OR) was used in the random effects model for dichotomous outcomes. Quality of evidence was assessed using the Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). The search yielded 5,750 studies, 39 of which were included in the systematic review and 20 in the meta-analysis. The risk of bias ranged from 4 to 9 points. Children with DDE were more prone to primary tooth caries (OR=2.79; 95%CI:1.29–6.03), and so were those with demarcated opacities (OR=1.75;95%; CI:1.09–2.78), hypoplasia (OR=2.84; 95%CI:1.73–4.67), and HSPM (OR=2.89; 95%CI:1.65–5.06). Fluorosis was not associated with caries (OR=1.39; 95%CI:0.97–1.98). DDE was highly associated with caries (OR=2.34; 95%CI:1.74–3.16). As for the clinical consequences of caries, only the qualitative analysis was conducted and there was no consensus in the studies. Based on the results of this study, it is concluded that DDE is associated with higher primary tooth caries experience.

### 4. Keywords

Dental Enamel Hypoplasia. Tooth, Deciduous. Dental Caries. Systematic Review. Meta-Analysis.

## 5. Introdução

A cárie dentária é a condição bucal mais frequente entre crianças em todo o mundo, <sup>1</sup> podendo gerar um impacto negativo na qualidade de vida de seus portadores por ser o principal motivo de dor de origem odontológica, <sup>2</sup> além de afetar o estado nutricional e o desenvolvimento físico das crianças. <sup>3</sup> Sua etiologia é multifatorial, envolvendo condições individuais - como dieta, comportamento, higiene oral, genética, características de suscetibilidade do hospedeiro - e fatores socioeconômicos e demográficos. <sup>4</sup> Sendo a doença resultante do desequilíbrio entre os processos de desmineralização e remineralização dos tecidos duros do dente, fatores locais dentários podem aumentar a sua susceptibilidade. <sup>5</sup> Particularmente nos dentes decíduos, o risco ao desenvolvimento da doença e progressão de lesões cáries é maior quando comparado aos dentes permanentes por apresentarem menor conteúdo mineral. <sup>6</sup> Além da característica estrutural dos dentes decíduos, o risco de cárie dentária em dentes decíduos parece ser maior com a presença de defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE). <sup>7</sup>

Os DDE são definidos como alterações na aparência do esmalte, como resultado de desequilíbrios biológicos que afetam as células envolvidas na formação e maturação do esmalte, <sup>8</sup> sendo as estimativas de prevalência na dentição decídua variando entre 3,9% e 81,5% ao redor do mundo. <sup>5</sup> Os DDE podem ser classificados como quantitativos (hipoplasia), quando há redução da espessura do esmalte, ou qualitativos, quando há alteração na translucidez do esmalte (opacidades demarcadas ou difusas). <sup>5</sup> A justificativa da relação entre a presença desses defeitos e o aumento do risco à cárie dentária se dá pelas alterações estruturais no esmalte dentário que corroboram para uma maior retenção do biofilme. <sup>5</sup> Além disso, alguns destes defeitos provocam um aumento da sensibilidade dentária e, conseqüentemente, na dificuldade de higienização dos dentes afetados. <sup>8</sup> Recentemente, pesquisas têm sido direcionadas para a avaliação das conseqüências clínicas de cáries não tratadas em dentes com DDE através do índice pufa (envolvimento pulpar, úlcera devido a fragmentos de raízes, fístula e abscesso). <sup>9</sup> Assim como a cárie dentária, DDE em dentes decíduos também podem impactar negativamente a qualidade de vida de crianças portadoras dessa alteração. <sup>10</sup>

Ao nosso conhecimento, apenas uma revisão sistemática, realizada em 2017, avaliou a associação entre DDE e cárie em dentes decíduos. <sup>5</sup> Devido à falta de consenso com relação às diferenças no delineamento dos estudos, dos diferentes métodos utilizados para a detecção de cárie dentária e os diferentes tipos de DDE, os resultados das pesquisas permanecem obscuros. Além disso, uma vez que pesquisas mais recentes foram publicadas nesta temática, incluindo um novo subtipo de DDE, denominado hipomineralização de segundos molares decíduos (HSPM), justifica-se a realização do presente estudo. <sup>4, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16</sup> Ademais, com as

recentes investigações sobre a relação entre as consequências clínicas da cárie dentária não-tratada em dentes com DDE, é importante uma avaliação sistemática desses estudos, a fim de reunir as melhores evidências disponíveis para a elaboração de estratégias de prevenção da doença e suas consequências em dentes acometidos por DDE.

O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura, com a finalidade de avaliar a associação entre os defeitos de desenvolvimento do esmalte e a experiência de cárie em dentes decíduos, bem como as consequências clínicas da doença.

## 6. Revisão de literatura

Os defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) são definidos como distúrbios no processo de aposição e mineralização do esmalte dentário durante a odontogênese.<sup>7</sup> DDE podem se manifestar como hipoplasia de esmalte ou opacidades. Considerando a aparência clínica dos dentes afetados, estes defeitos são classificados em: hipoplasia, opacidade demarcada, opacidade difusa e outros defeitos, como a amelogênese imperfeita.<sup>17</sup> A hipoplasia do esmalte é um defeito quantitativo envolvendo uma espessura reduzida do esmalte, ocorrendo durante a fase secretora da amelogênese.<sup>18</sup> Esses defeitos podem ser vistos microscopicamente como áreas claras de interrupção da integridade da superfície, promovendo nichos retentivos, nas proximidades da opacidade e esmalte hipoplásico.<sup>18</sup> As opacidades podem ser difusas ou demarcadas<sup>5</sup> e são defeitos qualitativos resultantes de um distúrbio durante os estágios de calcificação e maturação, na etapa de amelogênese. Clinicamente, o esmalte com hipomineralização tem espessura normal, mas translucidez alterada, que é apresentado como opacidades difusas ou demarcadas brancas, amarelas ou marrons.<sup>19</sup> As opacidades difusas – fluorose – apresentam-se espalhadas pela superfície do esmalte sem uma margem claramente definida, enquanto opacidades demarcadas têm limites distintos com o esmalte normal adjacente.<sup>19</sup> Por fim, a amelogênese imperfeita (AI) é um termo usado para descrever um grupo de condições hereditárias que afetam a estrutura e aparência do esmalte dentário, muitas vezes em conjunto com alterações em outros tecidos intraorais e / ou extraorais. Pacientes com AI possuem, na maioria dos casos, todos os dentes afetados por hipomineralização e / ou hipoplasia na dentição decídua e permanente, com consequências na sensibilidade e fragilidade dentária.<sup>20</sup> As etiologias associadas com os defeitos de esmalte podem ser hereditárias, adquiridas, sistêmicas e por fatores etiológicos locais.<sup>8, 21</sup>

A cárie é uma doença de etiologia multifatorial, envolvendo interações entre a microbiota oral e sua associação com fatores como dieta, comportamento, higiene oral, genética, fatores sócio-demográficos e pré-suscetibilidade.<sup>17</sup> O último levantamento

epidemiológico realizado no Brasil mostrou que crianças aos 5 anos de idade apresentavam ceo-d (dentes com cárie, extração indicada por cárie ou restaurados) médio de 2,43.<sup>22</sup>

Visto que DDE afeta o esmalte dentário, qualitativamente ou quantitativamente, vários estudos visam estabelecer uma relação entre esses defeitos e a cárie dentária em dentes decíduos. A maioria dos estudos obtiveram uma associação entre DDE e cárie dentária, em que crianças com defeitos de esmalte apresentavam maior experiência da doença do que crianças sem defeitos de esmalte,<sup>4, 5, 7, 11, 12, 14 – 18, 23 – 31, 34 - 41</sup> sendo uma maior frequência em dentes decíduos anteriores.<sup>18, 42</sup> Por outro lado, outros estudos não encontraram relação entre a presença de DDE e a experiência de cárie na dentição decídua.<sup>43, 44, 45</sup>

A análise específica do tipo de DDE mostrou que crianças com opacidades difusas, hipoplasia ou hipomineralização apresentara maior experiência de cárie dentária.<sup>5, 46</sup> Outro estudo, porém não observou diferenças quanto à experiência de cárie dentária considerando crianças afetadas ou não por opacidades difusas (fluorose).<sup>19</sup> Em outro estudo, as opacidades demarcadas não foram associadas com a experiência de cárie em dentes decíduos. Por outro lado, neste mesmo estudo, dentes decíduos com opacidades difusas e hipoplasia apresentaram maior chance de ter experiência de cárie dentária.<sup>5</sup> Já outras pesquisas mostram que as opacidades demarcadas e hipoplasias devem ser consideradas como fatores de risco importantes para cárie dentária tanto em dentes decíduos quanto em dentes permanentes.<sup>4, 14, 19, 30, 47</sup>

Defeitos de desenvolvimento de esmalte parecem estar associados também a um maior acúmulo de biofilme,<sup>5</sup> o que justificaria a relação entre DDE e cárie dentária. A DDE pode levar a uma má higiene bucal em crianças.<sup>48</sup> Além de maior acúmulo de biofilme, crianças com HSPM (hipomineralização nos segundos molares decíduos) apresentaram maiores necessidades de tratamento do que crianças sem essa alteração.<sup>12</sup> Também um importante índice que avalia as consequências clínicas da cárie dentária, denominado de índice PUFA/pufa (PUFA / pufa = envolvimento pulpar, ulceração, fistula, índice de abscesso)<sup>9</sup> foi avaliado por dois estudos. Os autores observaram que dentes permanentes e decíduos afetados por defeitos de esmalte apresentaram maiores índices Pufa + pufa, sendo 10,7%<sup>13</sup> e 5,64%.<sup>14</sup> Como os defeitos estruturais do esmalte estão associados a um risco aumentado à cárie dentária, cuidados preventivos e monitoramento são necessários para o controle da doença nos dentes afetados.<sup>8, 21</sup> A identificação precoce de dentes com defeitos de esmalte, seguido por aconselhamento dietético e de higiene oral e procedimentos restauradores preventivos, se necessário, parecem ser estratégias úteis de saúde individual e pública e podem ser medidas eficazes para reduzir a ocorrência de lesões cariosas na dentição decídua.<sup>7</sup>

## 7. Materiais e métodos

### *Protocolo e registro*

Este estudo foi registrado na base internacional de registros de protocolos de revisões sistemáticas PROSPERO (número de registro CRD42021248064) e foi conduzido de acordo com as recomendações da *Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) statement*. A pesquisa foi desenvolvida na Universidade Federal do Paraná, Brasil, entre maio e dezembro de 2021.

### *Fontes de informação e estratégia de busca*

A formulação da pergunta de pesquisa se deu conforme o acrônimo PECOS (População; Exposição; Controle; Desfecho (*Outcome*); Desenho de estudo (*Study design*), para responder à pergunta “As crianças com defeitos de desenvolvimento do esmalte nos dentes decíduos têm maior risco ou chance de desenvolver cárie dentária ou maior prevalência de consequências clínicas decorrentes da doença do que aquelas sem defeitos de desenvolvimento do esmalte?”, no qual definiu-se: População - crianças com dentição decídua ou mista; Exposição - DDE em dentes decíduos e seus subtipos (opacidade demarcada, hipoplasia, HSPM, fluorose e amelogenese imperfeita); Controle - crianças sem defeitos de desenvolvimento de esmalte em dentes decíduos (e seus subtipos); Desfecho - cárie dentária, bem como a necessidade de tratamento dental e suas consequências clínicas; Desenho de estudo - estudos observacionais (transversal, caso-controle e coorte).

A estratégia de busca foi desenvolvida para a base de dados PubMed, utilizando-se MeSH terms e termos livres, definidos a partir dos conceitos “População”, “Exposição” e “Desfecho” da pergunta de pesquisa. O conjunto de termos para cada um dos conceitos foi combinado com o operador booleano “OR”. Os conceitos foram combinados entre si com o operador booleano “AND”. A estratégia de busca foi adaptada para utilização nas demais bases de dados eletrônicas a fim de localizar artigos, dissertações, teses e resumos.

A busca principal foi realizada nas bases Pubmed, *The Cochrane Library*, Scopus, Web of Science, *The Latin American and Caribbean Health Sciences Literature [LILACS]*, *The Brazilian Library in Dentistry [BBO]* e Embase. Já a literatura cinzenta foi acessada através de resumos disponíveis no Google Scholar, *The System for Information on Grey Literature in Europe (SIGLE)*, bem como *International Association for Dental Research (IADR)* e suas divisões regionais (1990-2021). As teses e dissertações foram pesquisadas nas bases de dados *Theses Full Text*, *ProQuest Dissertations*, e *Capes Theses*. A busca foi realizada por três pesquisadores.

### *Crêterios de elegibilidade*

Foram incluídos estudos observacionais transversais, caso-controle e coorte que avaliaram a associa o entre: DDE e seus subtipos e os desfechos de interesse (cárie dentária e consequências clínicas das lesões cariosas - incluindo as diferentes necessidades de tratamento odontológico). Foram excluídos ensaios clínicos, cartas editoriais, estudos piloto, relatos de caso, revisões de literatura, estudos *in vitro*, estudos *ex vivo*, experimentos em animais e séries de casos. Estudos que avaliaram somente a denti o permanente e aqueles que avaliaram a associa o entre os desfechos de interesse e DDE em dentes permanentes foram também excluídos. Não foi estabelecido restri o de língua ou tempo de publica o.

### *Sele o dos estudos*

As referências identificadas por meio da estratégia de busca foram exportadas para o software gerenciador de referências EndNote X9  (Clarivate Analytics, Londres, Reino Unido). A sele o dos estudos envolveu um processo de análise dos títulos e resumos das referências por três pesquisadores. Os estudos duplicados foram identificados e removidos.

A análise dos textos na íntegra e a sele o de artigos que preencheram os cr terios de elegibilidade foram realizadas por três revisores independentes. Os mesmos revisores extraíram informa es a respeito do desenho de estudo, número de participantes, características dos participantes (idade, porcentagem do sexo masculino), forma de recrutamento, tipos de exposi o e de desfecho e conclusão (disponível em: <https://aapd.publisher.ingentaconnect.com/contentone/aapd/pd/2022/00000044/00000005/art00006>). Nos casos em que os dados de interesse não estavam disponíveis, os respectivos autores foram contatados através de e-mail. Para garantir uma coleta de dados consistente   pergunta da pesquisa, um teste piloto foi realizado utilizando uma amostra de oito estudos primários.

### *Avalia o do risco de viés*

O risco de viés dos estudos foi analisado por meio da *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para estudos caso-controle e coorte.<sup>49</sup> Para estudos transversais, utilizou-se a NOS adaptada.<sup>49</sup>  
<sup>50</sup> A escala   composta por 8 itens divididos em três domínios: sele o (4 itens), comparabilidade (1 item) e exposi o para estudos caso-controle ou desfecho para estudos coorte e transversais (3 itens). Um sistema de estrelas   utilizado para avaliar a qualidade do estudo, de modo que cada um dos itens dos domínios sele o e exposi o/desfecho possa contabilizar uma estrela, e o item do domínio comparabilidade possa contabilizar até duas estrelas. A pontua o total da escala pode variar de 0 a 9 estrelas.<sup>50</sup> Com base na pontua o atribuída, os estudos foram classificados como alto risco de viés (0 a 4 pontos), moderado risco

de viés (5 a 6 pontos) e Baixo (7 a 9 pontos). Essa etapa foi realizada por dois examinadores e as divergências de opinião entre os revisores foram resolvidas por um terceiro revisor.

### *Medidas de sumarização, síntese dos resultados e metanálise*

Os estudos incluídos para a revisão sistemática avaliaram a associação entre as diferentes exposições (DDE e seus subtipos) e seus respectivos desfechos (cárie e consequências clínicas). Uma metanálise foi realizada somente para as associações que foram avaliadas em pelo menos dois estudos classificados com moderado ou baixo risco de viés ( $\geq 5$  estrelas).

Nas metanálises, os desfechos foram analisados como variáveis dicotômicas (presença ou ausência de cárie dentária) considerando a criança e o dente. O modelo de efeitos randômicos foi utilizado, visto que os estudos incluídos foram conduzidos em condições e amostras distintas entre si.<sup>19</sup> A odds ratio (OR) para associação entre as exposições e o desfecho e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados para os dados categóricos.

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada através do teste de inconsistência de Higgins (I<sup>2</sup>), que indica a porcentagem de variação entre os estudos da metanálise. Segundo o Cochrane Handbook (2021),<sup>51</sup> valores entre 0 e 30% indicam heterogeneidade não importante, entre 31 e 50% heterogeneidade moderada, entre 51 e 75% heterogeneidade substancial e acima de 75% heterogeneidade considerável.<sup>51</sup> Nas metanálises em que se observou heterogeneidade substancial e considerável, realizou-se teste de sensibilidade a fim de verificar a influência de cada estudo na estimativa do efeito e heterogeneidade. As análises foram realizadas utilizando-se o software Review Manager 5.4.1 (RevMan 5.4.1, Cochrane Collaboration, 2020).

### *Qualidade da evidência utilizando grade approach*

A certeza da evidência de cada metanálise foi realizada utilizando o sistema GRADE (*Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation*),<sup>52</sup> através da ferramenta online GRADEpro/GDT (<https://gdt.gradepro.org/app>).<sup>53</sup> Para estudos observacionais, o GRADE conta com oito domínios: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, efeito de grande magnitude, efeito dose-resposta e avaliação do efeito de confundidores.

Com base em seus domínios, o GRADE categoriza a certeza da evidência em quatro níveis de certeza: alta, moderada, baixa e muito baixa. Cada um destes níveis sugere a confiabilidade da estimativa do efeito, sendo assim, o nível de certeza alta sugere que seja pouco provável que futuras pesquisas alterem a confiança na estimativa do efeito; o de certeza moderada, que é provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa

do efeito, podendo até mesmo alterá-la; o nível de certeza baixa, que é muito provável que futuras pesquisas tenham um impacto importante na estimativa do efeito, potencialmente alterando-a; e o nível muito baixo, que a estimativa do efeito é incerta.<sup>52</sup>

## 8. Resultados

Foram identificados 5.746 estudos através das principais bases de dados. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 4.153 estudos. Posteriormente à avaliação dos títulos e resumos, 157 estudos foram considerados elegíveis para a leitura completa. Destes, 120 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão: 84 estudos não avaliaram a relação entre DDE e seus subtipos (em dentes decíduos) com a cárie e suas consequências; 22 estudos não relacionaram DDE e cárie; 8 estudos avaliaram a associação entre cárie e área com água fluoretada; 3 estudos avaliaram somente a relação entre a qualidade de vida e DDE; 2 estudos não apresentavam grupo de comparação; 1 estudo avaliou crianças pré-históricas. Logo, na busca principal, 38 estudos foram incluídos para a síntese qualitativa. Quatro outros estudos foram identificados nas bases de dados secundárias (literatura cinzenta) e, destes, 2 foram selecionados. Portanto, no total, 39 estudos foram incluídos na revisão sistemática por meio das buscas principal e secundária. O processo completo de identificação e seleção dos estudos encontra-se ilustrado na Figura 1.

As principais características dos 39 estudos elegíveis encontram-se expressas na Tabela 2 (disponível em: <https://aapd.publisher.ingentaconnect.com/contentone/aapd/pd/2022/00000044/00000005/art00006>). Os estudos incluídos para esta revisão sistemática, cinco são do tipo coorte,<sup>7, 13, 34, 39, 46</sup> trinta e dois são do tipo transversal,<sup>4, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 40, 41, 44, 45, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62</sup> e dois são caso-controle.<sup>25, 38</sup> Os estudos foram conduzidos em 13 países diferentes, sendo o Brasil o país com o maior número de estudos (n=17),<sup>7, 10, 12, 13, 18, 23, 24, 25, 30, 31, 34, 35, 46, 54, 55, 56, 58</sup> seguido por México, com três estudos.<sup>36, 37, 57</sup> A idade dos participantes dos estudos variou entre menos de 1 ano de idade<sup>28</sup> e 12 anos.<sup>11, 14</sup> A porcentagem de participantes do sexo masculino foi de 42,6%<sup>45</sup> a 57,2%.<sup>15</sup> Os estudos com menor e maior população, incluíram 118 indivíduos<sup>18</sup> e 2395 indivíduos,<sup>16</sup> respectivamente.

Em relação a categorização da exposição, 21 estudos avaliaram a ocorrência de DDE através do Índice FDI (*Fédération Dentaire Internationale*, 1992),<sup>7, 18, 23, 25, 28, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 41, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62</sup> oito estudos utilizaram o Índice da Associação Europeia de Odontopediatria (EAPD)<sup>10, 12, 13, 15, 16, 28, 54, 59</sup> e quatro estudos o adaptaram.<sup>4, 11, 14, 27</sup> Seis estudos

utilizaram o índice de Dean para avaliar a fluorose.<sup>24, 28, 30, 40, 44, 45</sup> Três estudos utilizaram mais de um índice para avaliar os defeitos de esmalte.<sup>23, 28, 54</sup>

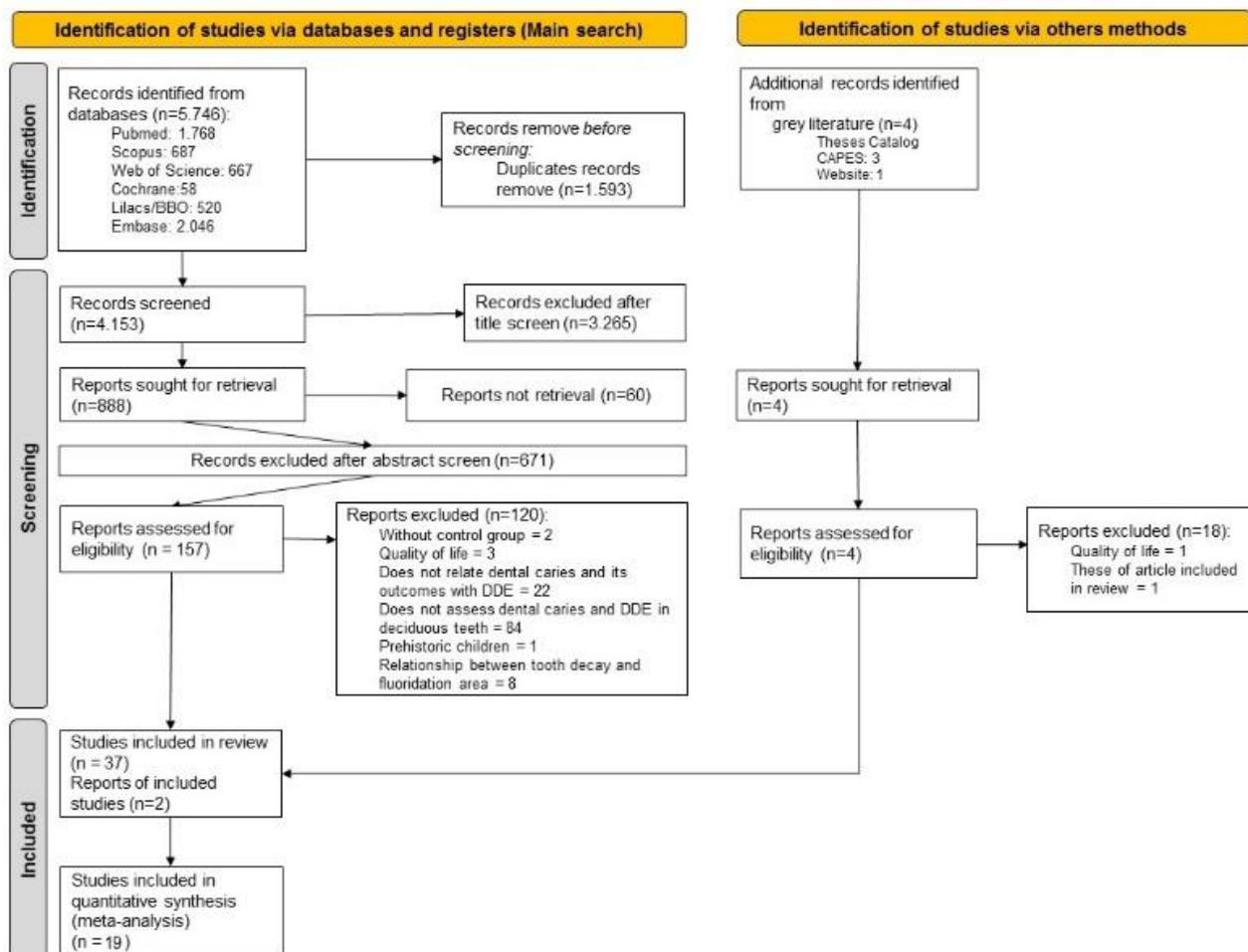


Figura 1 – Diagrama do estudo

A presença dos tipos de DDE avaliados conjuntamente foram analisados em 20 estudos.<sup>7, 18, 23, 25, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 46, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62</sup> Considerando os subtipos dos DDE, 9 artigos avaliaram a HSPM,<sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 54, 59</sup> 11 a fluorose,<sup>7, 23, 24, 28, 36, 40, 44, 45, 54, 58, 61</sup> 6 a hipoplasia do esmalte,<sup>7, 32, 33, 39, 58, 61</sup> e 7 a opacidade demarcada.<sup>4, 7, 27, 28, 36, 58, 61</sup> Não foram encontrados estudos que avaliaram a amelogenese imperfeita e os desfechos de interesse.

Para a avaliação do desfecho, 35 estudos mensuraram a cárie dentária em dentes decíduos pelo índice ceo-d preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>4, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 41, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62</sup> Quatro estudos utilizaram o Sistema Internacional para a Detecção e Avaliação de Cáries (ICDAS).<sup>4, 14, 15, 56</sup> Um estudo avaliou a cárie dentária utilizando o Critério de Magnitude da Lesão Cariosa (CMLC),<sup>36</sup> proposto por Gutiérrez e Morales em 1987,<sup>63</sup> um utilizou o critério da Associação Dentária Americana (ADA),<sup>40</sup> proposto por Radike em 1972,<sup>64</sup> e um terceiro utilizou uma

adaptação dos índices propostos por Fyffe, 1988; Pitts, 1997; Ismail et al., 1992.<sup>39</sup> Três estudos<sup>4, 10, 14</sup> avaliaram as consequências clínicas da cárie dentária por meio do índice pufa.<sup>9</sup> Apenas quatro artigos avaliaram os desfechos utilizando mais de um índice, sendo eles: OMS e pufa,<sup>10</sup> OMS e ICDAS II<sup>56</sup> e OMS, ICDAS II e pufa.<sup>4, 14</sup> Um estudo não especificou o critério utilizado para avaliação de cárie.<sup>33</sup>

Em relação à avaliação do risco de viés, dois estudos apresentaram alto risco de viés,<sup>40, 44</sup> 15 apresentaram moderado risco de viés<sup>15, 16, 24, 27, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 45, 59, 60</sup> e 22 estudos apresentaram baixo risco de viés,<sup>4, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 18, 23, 25, 28, 31, 33, 34, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62</sup> segundo o critério NOS. Os resultados encontram-se na Tabela 3. (disponível em: <https://aapd.publisher.ingentaconnect.com/contentone/aapd/pd/2022/00000044/00000005/art00006>). Dos artigos elegíveis para a análise quantitativa (com baixo ou moderado risco de viés), 18 foram excluídos da metanálise, sendo 13 por falta de dados disponíveis<sup>12, 15, 16, 24, 28, 33, 36, 37, 41, 45, 55, 56, 57</sup> e 5 por apresentarem desfechos que não viabilizaram comparação.<sup>4, 11, 14, 32, 61</sup> Assim, para a análise quantitativa dos dados, foram incluídos 19 artigos, sendo 12 com baixo risco de viés<sup>7, 10, 13, 18, 23, 25, 31, 34, 46, 54, 58, 62</sup> e 7 com moderado risco.<sup>27, 30, 35, 38, 39, 59, 60</sup>

### *Metanálises*

Cinco metanálises foram realizadas com dados dicotômicos de presença ou ausência da exposição (DDE e seus subtipos) e do desfecho (cárie dentária), considerando a criança como unidade amostral. Os resultados encontram-se na Figura 2. Crianças com DDE apresentaram maior chance de cárie dentária comparando-se àquelas sem DDE (OR=2.35; IC95%:1.44-3.85) (Figura 2 A). Considerando os subtipos dos DDE: opacidade demarcada (OR=1.75; IC95%:1.09-2.78) (Figura 2 B), hipoplasia (OR=2.84; IC95%:1.73-4.67) (Figura 2 C) e HSPM (OR=2.89; IC95%:1.65-5.06) (Figura 2 D) foram significativamente associadas à experiência de cárie. Não houve associação entre fluorose e cárie dentária (OR=1.39; IC95%:0.97-1.98) (Figura 2 E).

Houve associação entre dentes com DDE e a ocorrência de cárie dentária (Figura 3). Dentes decíduos com DDE apresentaram uma maior chance de lesões cariosas quando comparado àqueles sem os defeitos (OR=2.34; IC95%:1.74-3.16).

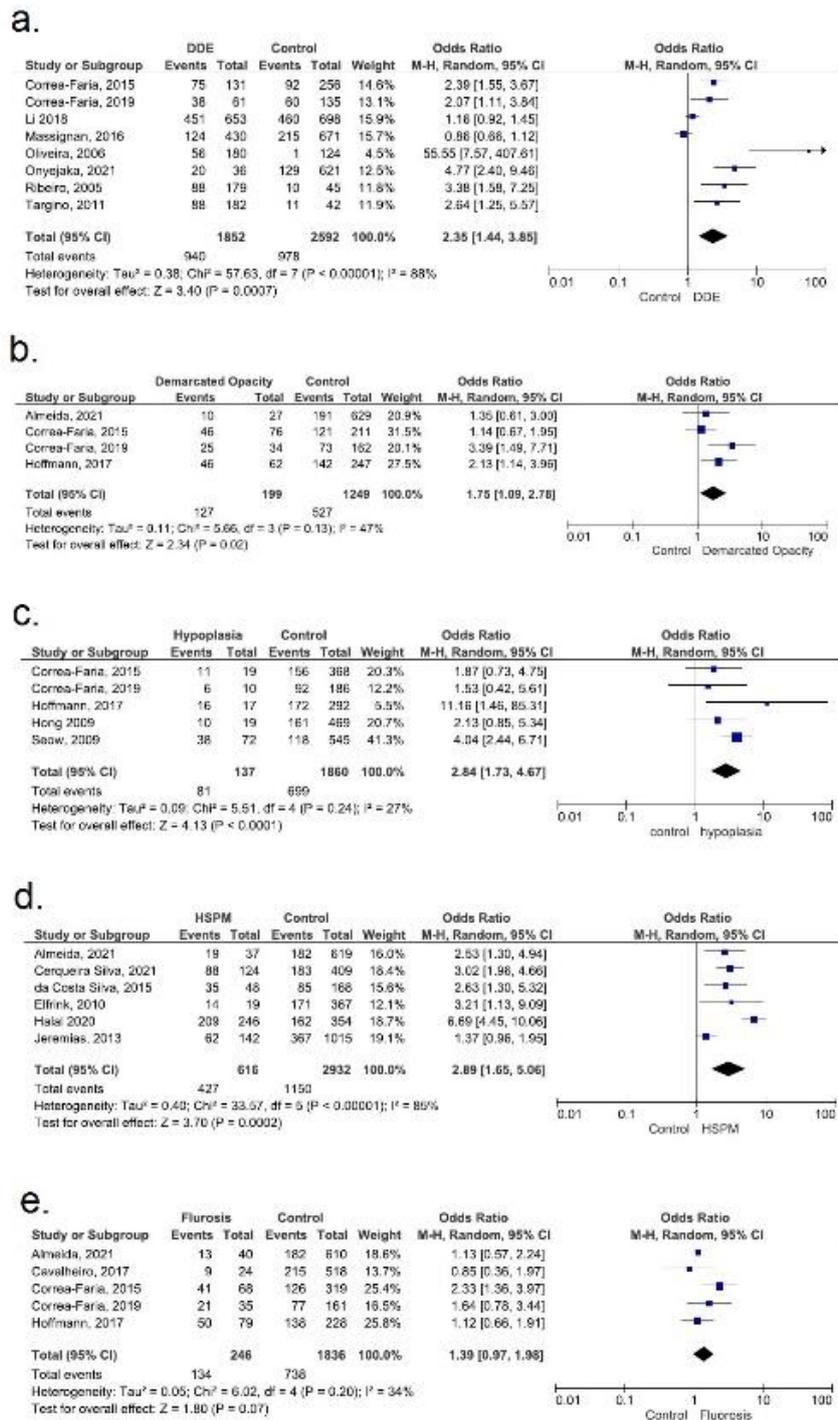


Figura 2 a-e. Gráficos de *Forest plot* da associação entre cárie dentária e exposição: (a) defeitos de desenvolvimento do esmalte; (b) opacidades demarcadas; (c) hipoplasia; (d) segundos molares decíduos hipomineralizados (e). Fluorose, considerando a criança como unidade de análise.

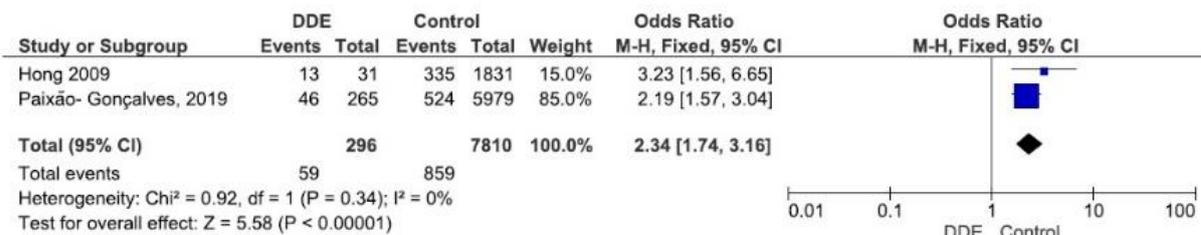


Figura 3- Gráfico de *Forest plot* da associação entre defeito de desenvolvimento de esmalte e cárie dentária considerando o dente como unidade de análise

## 9. Discussão

Defeitos de desenvolvimento de esmalte são considerados importantes preditores para o desenvolvimento de lesões cariosas em dentes decíduos.<sup>32</sup> Embora a cárie dentária possua origem multifatorial, com o envolvimento de fatores individuais e ambientais,<sup>65</sup> estudos mostram que DDE são fatores locais importantes e estão associados a maior experiência da doença em crianças, mesmo após o ajuste com variáveis relacionadas a hábitos alimentares, de higiene bucal e fatores socioeconômicos.<sup>25,34</sup>

Apenas uma revisão sistemática com metanálise, publicada em 2017, avaliou a associação entre DDE e cárie em dentes decíduos.<sup>5</sup> Esta revisão incluiu apenas quatro bases de dados para a investigação (PubMed, Web of Knowledge, Scopus and Scielo), o que pode ser um fator limitante na investigação dos estudos. A estratégia de busca da presente revisão englobou um maior número de estudos em relação ao trabalho anterior, indicando que a análise da literatura disponível tenha se dado de forma mais abrangente. Ademais, a presente pesquisa incluiu estudos que acessaram o impacto dos DDE nas consequências clínicas da cárie em dentes decíduos.

Outro aspecto importante preconizado neste trabalho foi a padronização do critério diagnóstico dos DDE, fator fundamental para avaliação clínica dos defeitos e correta mensuração do risco às lesões cariosas. Todos os estudos incluídos nas metanálises avaliaram DDE segundo os critérios propostos pela FDI (The Modified DDE Index, FDI 1992), o qual classifica os subtipos de DDE como hipoplasia, opacidade demarcada, opacidade difusa, bem como o diagnóstico diferencial com a amelogenese imperfeita.

Na presente metanálise, observou-se que crianças com DDE apresentaram duas vezes mais chances de experiência de cárie em dentes decíduos quando comparadas àquelas sem DDE. Esses resultados são relevantes do ponto de vista clínico e epidemiológico, uma vez que a cárie dentária permanece como um dos principais problemas de saúde na infância em muitos países, afetando mais de 530 milhões de crianças em todo o mundo.<sup>66</sup> As características clínicas

de dentes com DDE, incluindo os aspectos estruturais e morfológicos provenientes da maturação incompleta do esmalte, podem facilitar o acúmulo de biofilme em áreas retentivas <sup>67</sup> e, conseqüentemente, a colonização de bactérias cariogênicas na base do defeito e em contato com dentina exposta. <sup>7</sup> Desta maneira, por ser a dentina um tecido menos calcificado, a cárie dentária em dentes com DDE podem se desenvolver mais rapidamente e gravemente, do que naqueles com superfícies não defeituosas. <sup>32</sup>

A associação entre os desfechos de interesse e os diferentes subtipos do DDE foi também investigada, uma vez que eles apresentam características histológicas e clínicas distintas. Em relação às opacidades demarcadas, nessa metanálise observou-se que crianças com este tipo de alteração apresentaram uma chance 1,75 maior de experiência de cárie nos dentes decíduos quando comparadas com crianças sem este tipo de alteração. A opacidade demarcada, também chamada de hipomineralização, é caracterizada por manchas bem delimitadas, apresentando coloração branca, amarela ou marrom, que tornam o esmalte dos dentes afetados mais opacos, porosos e fracos <sup>68</sup> o que conseqüentemente aumenta a suscetibilidade de fraturas pós irruptivas, e às lesões cariosas. <sup>69</sup> Os quatro estudos incluídos na meta-análise utilizaram o índice DDE modificado proposto pela Federation Dentaire Internationale (1992) <sup>25, 30, 54, 58</sup> que classifica as opacidades como defeitos que envolvem translucidez do esmalte, porém com espessura normal e superfície lisa. <sup>70</sup> Diferentemente dos nossos resultados, a revisão sistemática realizada em 2017, não encontrou associação entre as opacidades e cárie em dentes decíduos, porém quando a hipomineralização de molares decíduos foi analisada, o resultado foi significativo. <sup>5</sup>

A hipomineralização de segundos molares decíduos é o termo atualmente utilizado para descrever a presença da opacidade demarcada, especificamente nos segundos molares decíduos. <sup>27</sup> As características clínicas e histológicas da HSPM se assemelham às demais opacidades demarcadas <sup>69</sup> e, desta forma, os dentes afetados também possuem maior risco à lesões cariosas. <sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 54, 59</sup> Para a avaliação entre experiência de cárie em segundos molares decíduos associados a hipomineralização nestes dentes, um total de 10 artigos foram incluídos na análise qualitativa <sup>10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 27, 31, 54</sup> e seis na análise quantitativa. <sup>10, 13, 27, 31, 54, 59</sup>

Crianças com HSPM apresentaram quase três vezes mais chance de experiência de cárie em segundos molares decíduos quando comparadas àquelas sem a alteração. O diagnóstico da HSPM nos estudos considerou quando a criança tinha o envolvimento de pelo menos um segundo molar decíduo, sendo os critérios adotados pela Academia Europeia de Odontopediatria (EAPD) em três estudos, <sup>13, 27, 31</sup> por Ghanim et al (2018) em dois estudos <sup>10, 59</sup> e segundo Elfrink et al. (2012) em um estudo. <sup>54</sup> Assim, como as hipomineralizações de

primeiros molares permanentes, HSPM inclui a presença de opacidades demarcadas, restaurações atípicas, colapso pós-eruptivo e perda devido a HSPM (EAPD, 2013).<sup>71</sup> No critério de Ghanim et al (2015),<sup>72</sup> quando HSPM é diagnosticada, três códigos que indicam a extensão dos defeitos também são incluídos nas análises.

As hipoplasias são DDE quantitativos, ou seja, o esmalte dentário se apresenta com menor espessura.<sup>72</sup> A maioria dos estudos revisados e incluídos na metanálise demonstrou maior experiência da doença em crianças com dentes decíduos hipoplásicos.<sup>25, 30, 38, 39</sup> Especificamente no estudo de coorte de Hong et al.,<sup>39</sup> crianças de 5 e 9 anos de idade com hipoplasia de esmalte apresentaram maior risco às lesões cáries em dentes decíduos, mesmo após o ajuste com fatores de risco relacionados à doença como hábitos alimentares, contato com o flúor e fatores socioeconômicos. Na metanálise, nota-se uma maior chance de experiência de cárie dentária em crianças com hipoplasia. Embora em menor prevalência do que as opacidades demarcadas, a hipoplasia altera a integridade, tornando a superfície mais fina com consequente aumento à retenção de biofilme e, portanto, menos resistente à dissolução dos ácidos em comparação com o esmalte sadio.

A presença de fluorose, por outro lado, não esteve associada a maior experiência de cárie dentária. A fluorose, também chamada de opacidade difusa, é um tipo de defeito diretamente relacionado à ingestão excessiva e crônica de flúor durante a amelogênese.<sup>73</sup> Desta forma, esta alteração acaba sendo mais observada em dentes permanentes,<sup>74</sup> uma vez que os dentes decíduos se formam na fase intrauterina e o contato com o flúor pode acontecer somente via placentária.<sup>75</sup> O flúor ingerido por uma gestante é distribuído por toda sua massa corporal, o que resulta em uma dose extremamente baixa para o feto.<sup>76</sup> Sendo assim, a fluorose em dentes decíduos é menos prevalente e, quando relatada, não afeta de maneira severa a estrutura dentária, o que não incrementa a chance do desenvolvimento de lesões cáries, como observado nessa metanálise. Vale mencionar que os diferentes estudos incluídos na análise quantitativa deste estudo utilizaram diferentes critérios para a avaliação da fluorose em dentes decíduos, incluindo o índice proposto por Dean,<sup>30</sup> pela *Federation Dentaire Internationale*<sup>25</sup> e o índice proposto por Thylstrup e Fejerskov,<sup>54, 58</sup> e portanto, não se considerou a gravidade da opacidade difusa.

O acesso aos dados de dois estudos (Hong, 2009; Paixão-Gonçalves, 2019) permitiram a análise quantitativa da presença ou ausência de lesões cáries em relação a DDE, considerando-se o dente como unidade de medida. Ambos os estudos apresentaram como metodologia a avaliação longitudinal e prospectiva. O estudo Paixão-Gonçalves et al. (2019),<sup>7</sup> realizado no Brasil, examinou crianças de dois a cinco anos no baseline com um período de acompanhamento de dois anos. Já Hong et al (2009)<sup>39</sup> propuseram um estudo de coorte com

crianças recém-nascidas recrutadas de 1992 a 1995 em hospitais de Iowa, e examinadas aos cinco e nove anos de idade. Corroborando o resultado que utilizou a criança como unidade de avaliação, dentes decíduos com DDE apresentam duas vezes mais chances de lesões cariosas quando comparados aos dentes sem a alteração. Embora o estudo de Paixão-Gonçalves (2019)<sup>7</sup> tenha discriminado os diferentes tipos de DDE (opacidade difusa, opacidade demarcada e hipoplasia), os dados foram agrupados para facilitar a comparação com o grupo de dentes sem os defeitos. Ambos os estudos utilizaram a classificação da FDI (1992)<sup>77</sup> para os defeitos de esmalte e os critérios da OMS (1997)<sup>78</sup> para a avaliação da cárie dentária.

A relação entre DDE e as consequências clínicas da cárie dentária não tratada também foi o objetivo deste estudo. O índice pufa classifica as consequências de lesões cariosas não tratadas, a partir da presença de polpa visível (p), ulceração da mucosa oral devido a fragmentos de raiz (u), fístula (f) ou abscesso (a).<sup>9</sup> As diferentes formas de apresentação dos resultados e as diferentes exposições observadas nos estudos que incluíram este índice como desfecho impossibilitaram a realização da análise quantitativa. Cerqueira-Silva et al. (2021)<sup>10</sup> avaliou as consequências clínicas da cárie não tratada em segundos molares decíduos com hipomineralização (HSPM) em pré-escolares com 5 anos de idade e observaram que, das crianças com HSPM, apenas 15,8% apresentaram pelo menos uma das condições do índice pufa. Um estudo realizado na Austrália<sup>4</sup> avaliou as consequências clínicas da cárie não tratada em crianças entre 6 e 12 anos de idade com hipomineralização em dentes decíduos e não observou diferença significativa entre as médias do índice pufa comparando-se crianças afetadas ou não. Gambetta-Tessini et al. (2019)<sup>14</sup> avaliaram o índice pufa em crianças de 6 a 12 anos de idade com HSPM e HMI em dentes permanentes. Embora os autores assegurem uma maior prevalência de consequências de cáries não tratadas em crianças afetadas pela hipomineralização, a análise foi realizada considerando HSPM e HMI conjuntamente. Assim, a avaliação qualitativa dos estudos sugere que as consequências clínicas da cárie em dentes decíduos afetados por DDE e seus subtipos é um assunto que necessita de maiores investigações.

A análise quantitativa dos estudos que avaliaram a associação entre a cárie em dentes decíduos e DDE e HSPM revelou uma alta heterogeneidade entre os estudos (> 51%), que pode estar atribuída à natureza dos artigos primários localizados na literatura, os quais são estudos observacionais. Estudos não-experimentais, muitas vezes, são metodologicamente diferentes entre si, principalmente em relação ao desenho de estudo, recrutamento e tamanho e agrupamento amostral.<sup>79</sup> A diversidade dos estudos observacionais incluídos, mesmo com a tentativa de controle através da utilização do efeito randômico nas metanálises, corroborou para a presença da alta heterogeneidade. Outro aspecto importante em metanálises é a certeza da

evidência, contudo estudos observacionais apresentam uma baixa certeza da evidência devido a sua própria natureza, já que muitas vezes não são passíveis de randomização da amostra ou controle total dos fatores de confusão.<sup>80</sup>

Embora a presente revisão sistemática apresente limitações, os seus resultados podem auxiliar na tomada de decisões clínicas quanto à identificação de grupos com maiores chances de desenvolver lesões cariosas em dentes decíduos, que é o caso de crianças com DDE. Ainda, a associação entre os subtipos de DDE e a cárie dentária evidencia a importância do diagnóstico diferencial dos diferentes tipos de DDE como medida adicional na prevenção de lesões cariosas em crianças. Além disso, os resultados desta revisão ressaltam a importância da consulta odontológica logo após a erupção do primeiro dente decíduo, sendo que crianças diagnosticadas com DDE devem ser acompanhadas com maior frequência uma vez que os defeitos no esmalte dentário podem ser importantes preditores para o desenvolvimento de lesões cariosas.

## 10. Conclusão

Defeitos de desenvolvimento do esmalte e seus subtipos, incluindo a opacidade demarcada, a hipoplasia e hipomineralização de segundos molares decíduos estão associados a maior experiência de cárie em dentes decíduos. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à alta heterogeneidade dos estudos primários. Estudos longitudinais são necessários para um melhor estabelecimento da associação entre DDE e a cárie dentária, bem como suas consequências clínicas.

## 11. Referências bibliográficas

1. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res* 2015;94(5):650-8.
2. Boeira GF, et al. Caries is the main cause for dental pain in childhood: findings from a birth cohort. *Caries Res*. 2012;46(5):488-95.
3. Sheiham A. Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. *Br Dent J*. 2006 Nov 25;201(10):625-6.
4. Gambetta-tessini K, Mariño R, Ghanim A, Calache H, Manton DJ. Carious lesion severity and demarcated hypomineralized lesions of tooth enamel in schoolchildren from Melbourne, Australia. *Aust Dent J*. 2018.
5. Costa FS, Silveira ER, Pinto GS, Nascimento GG, Thomson WM, Demarco FF. Developmental defects of enamel and dental caries in the primary dentition: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2017;(60):1-7.

6. Lynch RJ. The primary and mixed dentition, post-eruptive enamel maturation and dental caries: a review. *Int Dent J.* 2013; 63(2):3-13.
7. Paixão-Gonçalves S, Corrêa-Faria P, Ferreira FM, Ramos-Jorge ML, Paiva SM, Pordeus IA. Risk of Dental Caries in Primary Teeth with Developmental Defects of Enamel: A Longitudinal Study with a Multilevel Approach. *Caries Res.* 2019;53(6):667-674.
8. Seow WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J.* 2014;59(1):143-54.
9. Monse B, Heinrich-Weltzien R, Benzian H, Holmgren C, van Palenstein Helder W. PUFA--an index of clinical consequences of untreated dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010;38(1):77-82.
10. Cerqueira Silva RN, et al. Impact of hypomineralised second primary molar on preschoolers; oral health-related quality of life-A hierarchical approach. *Int J Paediatr Dent.* 2022;32(2):194-203.
11. Amend S, et al. Prevalence of molar-incisor-hypomineralisation (MIH) among 6-12-year-old children in Central Hesse (Germany). *Clin Oral Investig.* 2021;25(4):2093-100.
12. Costa-Silva CM, Ambrosano GM, Mialhe FL. Association between demarcated enamel hypomineralization on second primary molars and dental caries in childhood. *Acta Odontol Latinoam.* 2020;33(3):181-6.
13. Silva CMC, Ambrosano GMB, Mialhe FL. Impact of hypomineralized teeth and sociobehavioral aspects on caries development: a prospective cohort study. *Braz J Oral Sci.* 2015;14(04) 299-305.
14. Gambetta-Tessini K, Mariño R, Ghanim A, Calache H, Manton DJ. The impact of MIH/HSPM on the carious lesion severity of schoolchildren from Talca, Chile. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2019;20(5):417-23.
15. Ghanim A, Manton D, Mariño R, Morgan M, Bailey D. Prevalence of demarcated hypomineralisation defects in second primary molars in Iraqi children. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(1):48-55.
16. Petrou MA, et al. Prevalence of Molar-Incisor-Hypomineralisation among school children in four German cities. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(6):434-40.
17. Clarkson, J.; O'mullane, D. A modified DDE Index for use in epidemiological studies of enamel defects. *Journal of Dental Research*, Chicago, v. 68, n. 3, p. 445-450, 1989.
18. Massignan C, Ximenes M, da Silva Pereira C, Dias L, Bolan M, Cardoso M. Prevalence of enamel defects and association with dental caries in preschool children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016;17(6):461-6.

19. Opydo-szymaczeka J, Gerreth K, Borysewicz-lewicka M, Pawlaczyk-kamieńska T, Torlińska-walkowiak N, Śniatała R. Enamel defects and dental caries among children attending primary schools in Poznań, Poland. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Nov;27(11):1535-1540.
20. Gadhia, K.; McDonald, S.; Arkutu, N.; Malik, K. Amelogenesis imperfecta: an introduction. *British Dental Journal*, London, v. 12, n. 8, p. 377- 379, 2012.
21. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Aust Dent J*. 2013;58(2):133-40; quiz 266.
22. SB BRASIL 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
23. Casanova-Rosado AJ, Medina-Solís CE, Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sánchez AA, Maupomé G, Avila-Burgos L. Dental caries and associated factors in Mexican schoolchildren aged 6-13 years. *Acta Odontol Scand*. 2005;63(4):245-51.
24. Corrêa-Faria P, Paixão-Gonçalves S, Paiva SM, Pordeus IA, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Association between developmental defects of enamel and early childhood caries: a cross-sectional study. *Int J Paediatr Dent*. 2015;25(2):103-9.
25. Corrêa-Faria P, Paixão-Gonçalves S, Ramos-Jorge ML, Paiva SM, Pordeus IA. Developmental enamel defects are associated with early childhood caries: Case-control study. *Int J Paediatr Dent*. 2020;30(1):11-7.
26. Costa-silva CM, Ambrosano GM, Mialhe FL. Impact of hypomineralized teeth and sociobehavioral aspects on caries development: a prospective cohort study. *Brazilian Journal of Oral Sciences* . 2015, v. 14, n. 04, pp. 299-305.
27. Elfrink ME, Schuller AA, Veerkamp JS, Poorterman JH, Moll HA, ten Cate BJ. Factors increasing the caries risk of second primary molars in 5-year-old Dutch children. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20(2):151-7.
28. Folayan MO, El Tantawi M, Oginni AB, Alade M, Adeniyi A, Finlayson TL. Malnutrition, enamel defects, and early childhood caries in preschool children in a sub-urban Nigeria population. *PLoS One*. 2020;15(7):e0232998.
29. Grossi JA, Cabral RN, Leal SC. Caries Experience in Children with and without Molar-Incisor Hypomineralisation: A Case-Control Study. *Caries Res*. 2017;51(4):419-424.
30. Hoffmann RH, de Sousa Mda L, Cypriano S. Prevalence of enamel defects and the relationship to dental caries in deciduous and permanent dentition in Indaiatuba, São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(2):435-44.

31. Jeremias F, de Souza JF, Silva CM, Cordeiro Rde C, Zuanon AC, Santos-Pinto L. Dental caries experience and Molar-Incisor Hypomineralization. *Acta Odontol Scand.* 2013;71(3-4):870-6.
32. Li Y, Navia JM, Bian JY. Caries experience in deciduous dentition of rural Chinese children 3-5 years old in relation to the presence or absence of enamel hypoplasia. *Caries Res.* 1996;30(1):8-15.
33. Milgrom P, Riedy CA, Weinstein P, Tanner AC, Manibusan L, Bruss J. Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6- to 36-month-old children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(4):295-306.
34. Oliveira AF, Chaves AM, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries Res.* 2006;40(4):296-302.
35. Ribeiro AG, Oliveira AF, Rosenblatt A. Cárie precoce na infância: prevalência e fatores de risco em pré-escolares, aos 48 meses, na cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública.* 2005;21(6):1695-700.
36. Segovia-Villanueva A, Estrella-Rodríguez R, Medina-Solís CE, Maupomé G. Caries severity and associated factors in preschool children aged 3-6 years old in Campeche City, Mexico. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2005;7(1):56-69.
37. Segovia-Villanueva A, Estrella-Rodríguez R, Medina-Solis CE, Maupomé G. Dental caries experience and factors among preschoolers in southeastern México: a brief communication. *J Public Health Dent.* 2006;66(2):88-91.
38. Seow WK, Clifford H, Battistutta D, Morawska A, Holcombe T. Case- control study of early childhood caries in Australia. *Caries Res.* 2009;43(1):25-35.
39. Tagliaferro EP, Ambrosano GM, Meneghim Mde C, Pereira AC. Risk indicators and risk predictors of dental caries in schoolchildren. *J Appl Oral Sci.* 2008;16(6):408-13.
40. Targino AG, Rosenblatt A, Oliveira AF, Chaves AM, Santos VE. The relationship of enamel defects and caries: a cohort study. *Oral Dis.* 2011;17(4):420-6.
41. Yadav PK, Saha S, Jagannath GV, Singh S. Prevalence and Association of Developmental Defects of Enamel with, Dental- Caries and Nutritional Status in Pre-School Children, Lucknow. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):ZC71-4.
42. Montero MJ, Douglass JM, Mathieu GM. Prevalence of dental caries and enamel defects in Connecticut Head Start children. *Pediatr Dent.* 2003 May-Jun;25(3):235-9.
43. Heitmüller D, Thiering E, Hoffmann U, Heinrich J, Manton D, Kühnisch J, Neumann C, Bauer CP, Heinrich-weltzien R, Hickel R; GINIplus Study Group. Is there a positive

relationship between molar incisor hypomineralisations and the presence of dental caries? *Int J Paediatr Dent.* 2013 Mar;23(2):116-24.

44. Mann J, Mahmoud W, Ernest M, Sgan-Cohen H, Shoshan N, Gedalia I. Fluorosis and dental caries in 6-8-year-old children in a 5 ppm fluoride area. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1990;18(2):77-9.

45. Olivares-Keller D, Arellano-Valeria MJ, Cortés J, Cantín M. Prevalencia y Severidad de Fluorosis Dental y su Asociación con Historia de Caries em Escolares que Consumen Agua Potable Fluorurada en Temuco, Chile. *Int. J. Odontostomat.* 2013;7( 3 ):447-454.

46. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: a cohort study. *Caries Res.* 2009;43(5):345-53.

47. Matee MI, Mikx FH, Maselle SY, Van Palenstein Helderma WH. Rampant caries and linear hypoplasia (short communication). *Caries Res.* 1992;26(3):205-8.

48. Nota A, Palumbo L, Pantaleo G, Gherlone EF, Tecco S. Developmental Enamel Defects (DDE) and Their Association with Oral Health, Preventive Procedures, and Children's Psychosocial Attitudes towards Home Oral Hygiene: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 5;17(11):4025.

49. Wells G, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Canada: The Ottawa Hospital Research Institute; 2019.

50. Detsis TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Borges- Oliveira AC. Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127484.

51. Higgins JPT, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022.

52. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; 2013.*

53. *GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software].* McMaster University; 2020.

54. Adair SM, Hanes CM, Russell CM, Whitford GM. Dental caries and fluorosis among children in a rural Georgia area. *Pediatr Dent.* 1999;21(2):81-5.

55. Almeida LKY, Carvalho TS, Bussaneli DG, Jeremias F. Congenital and acquired defects in enamel of primary teeth: prevalence, severity and risk factors in Brazilian children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2021;22(4):715-723.

56. Carvalho JC, Silva EF, Gomes RR, Fonseca JA, Mestrinho HD. Impact of enamel defects on early caries development in preschool children. *Caries Res.* 2011;45(4):353-60.

57. Carvalho P. Estudo epidemiológico dos defeitos de desenvolvimento do esmalte em crianças de 2 a 4 anos de idade do município de Santa Isabel, SP. 2020. Tese (Doutorado em Odontopediatria e Ortodontia) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.
58. Cavalheiro, JP. Fluorose dentária em Araraquara-SP: prevalência, severidade e associação com fatores de risco. Araraquara: [s.n.], 2016.
59. Halal F, Raslan N. Prevalence of hypomineralised second primary molars (HSPM) in Syrian preschool children. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2020;21(6):711-7.
60. Li Y, Chen X, Chen S, Janal MN, Sarnat H. Developmental defects of enamel increase caries susceptibility in Chinese preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018;46(5):500-10.
61. Naidu RS, Nunn JH. Prevalence of Enamel Developmental Defects and Relationship with Early Childhood Caries in Trinidad. *J Dent Child (Chic)*. 2016;83(3):108-113.
62. Onyejaka NK, Olatosi OO, Ndukwe NA, Amobi EO, Okoye LO, Nwamba NP. Prevalence and Associated Factors of Dental Caries among Primary School Children in South-East Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2021;24(9):1300-1306.
63. Gutiérrez-Salazar M, Morales RJ. Validación de un indicador predictivo de riesgo de aparición de caries en dientes permanentes. *Rev Med Distr Fed Mex*. 1987; 4:183-7.
64. Radike AW. Criteria for diagnosis of dental caries. *Proceedings of the Conference on Clinical Testing of Cariostatic Agents*. Chicago: Am Dent Assoc. 1972; 87-8.
65. Fisher-Owens SA, et al. Influences on children's oral health: a conceptual model. *Pediatrics*. 2007;120:e510-e520.
66. The Global burden of disease 2017
67. Farsi N. Developmental enamel defects and their association with dental caries in preschoolers in Jeddah, Saudi Arabia. *Oral Health Prev Dent*. 2010;8(1):85-92.
68. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016;44(4):342-53.
69. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update*. 2004;31(1):9-12.
70. A review of developmental defects of the enamel dental index (DDE Index). Commission on Oral Health Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J* 1992; 42: 411-26.

71. Weerheijm KL, 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 Sep;4(3):110-3.
72. Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2015;16(3):235-46.
73. Bronckers AL, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res*. 2009;88(10):877-93.
74. Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1978;6(6):315-28.
75. Livia Maria Andaló Tenuta, Silvia José Chedid, Jaime Aparecido Cury. Uso de fluoretos em Odontopediatria: mitos e evidências. In: Lucianne Cople Maia, Laura Guimarães Primo. *Odontologia integrada na infância*. São Paulo: Santos, 2012. p. 153-177.
76. Vieira AP, Mousny M, Maia R, Hancock R, Everett ET, Grynblas MD. Assessment of teeth as biomarkers for skeletal fluoride exposure. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1576-82.
77. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J*. 1992 Dec;42(6):411-26.
78. WHO. *Basic methods*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
79. Mulrow C, Langhorne P, Grimshaw J. Integrating heterogeneous pieces of evidence in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997;127(11):989-95.
80. Schünemann HJ, et al. GRADE Working Group. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:105-114.