



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

**FATORES PRÉ-NATAIS MATERNOS NA ETIOLOGIA
DA HIPOMINERALIZAÇÃO INCISIVO-MOLAR:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Maternal prenatal factors in the etiology of molar-incisor
hypomineralization: Systematic Review**

Beatriz Figueiredo Coutinho

MONOGRAFIA DE INVESTIGAÇÃO

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Porto, 2024

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Norton, por amavelmente ter aceitado acompanhar-me nesta tarefa desafiadora da minha vida. Por todo o apoio e simpatia. Por ter cultivado a minha paixão por esta área.

Ao meu coorientador, Professor Doutor José António Pereira, por toda a disponibilidade, prontidão e auxílio prestado. As suas dicas foram essenciais.

À Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, quero expressar a minha gratidão pelo enorme contributo para o meu futuro enquanto Médica Dentista. Por me ter dado a oportunidade de conhecer pessoas que vou levar para o resto da vida.

Ao corpo docente e não docente, pelos ensinamentos e o contributo para o meu crescimento pessoal e profissional. A todos o que cruzaram o meu caminho, o meu sincero obrigada.

Aos meus pais, Margarida e Rui, por me permitirem concretizar o meu sonho. Apesar da turbulência, chegámos à meta. Esta monografia é a prova que os vossos esforços valeram a pena. Devo-vos tudo o que sou hoje.

À minha irmã Inês, por estar sempre ao meu lado. Cúmplice, confidente e melhor amiga. És uma fonte de inspiração. **E ao Pedro**, o meu exemplo de determinação e coragem. Ainda que longe, estiveste sempre perto.

Aos meus avós, Luísa e Zé António, não podia estar mais feliz por me verem chegar até aqui. Possa eu ser sempre motivo de orgulho para vocês.

Aos meus tios, Cristina e Bruno, por me terem dado a mão nesta cidade desconhecida. Sei que posso sempre recorrer a vocês. **E à minha prima Matilde**, agradeço todo o carinho. Espero poder ser um exemplo para o teu futuro.

Ao meu André, agradeço todo o amor, companheirismo e paciência. Por compreender a falta de tempo e as ausências. Por acreditar em mim. Que este seja o fim de um grande início.

À minha binómia Rita, pela amizade e apoio incansável. Por juntas termos vivido a mais árdua e incrível jornada das nossas vidas.

Aos grandes amigos que o Porto me deu. Um agradecimento especial à Ângela, Carolina, Inês, Isabel, Francisco e Mafalda. Por me acolherem tão bem e me fazerem sentir em casa, mesmo estando a quilómetros de distância. Levo-vos para sempre.

Aos amigos que já faziam parte da minha vida, não podia deixar de vos agradecer. Sem perceberem, deram-me força e ânimo para continuar.

A todos aqueles que fizeram parte do meu percurso e tornaram possível a realização deste trabalho,
Muito Obrigada!

Índice

Agradecimentos	V
Índice de tabelas	IX
Índice de figuras	IX
Lista de abreviaturas.....	IX
Resumo	1
Abstract	3
INTRODUÇÃO	5
• Amelogénese.....	6
• Hipomineralização incisivo-molar	6
• Prevalência.....	7
• Características clínicas.....	7
• Etiologia.....	8
OBJETIVOS.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS	12
• Formulação da questão de investigação	14
• Localização e seleção dos estudos	15
• Critérios de elegibilidade	17
• Avaliação crítica da evidência	17
• Extração e seleção dos dados.....	18
RESULTADOS.....	21
DISCUSSÃO	28
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

Índice de tabelas

Tabela 1 - Desenvolvimento da questão de investigação	15
Tabela 2 - Fórmula de pesquisa nas bases de dados científicas	16
Tabela 3 - Identificação dos artigos finais	23
Tabela 4 - Síntese dos resultados dos estudos incluídos	25

Índice de figuras

Figura 1 – Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 (Page et al., 2021)	19
--	----

Lista de abreviaturas

MIH	<i>Molar-incisor hypomineralization</i> (Hipomineralização incisivo-molar)
EAPD	<i>European Academy of Paediatric Dentistry</i> (Academia Europeia de Odontopediatria)
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
MeSH	<i>Medical subject headings</i>
OR	Razão de possibilidade ajustada
DMH	Hipomineralização de molares decíduos

Resumo

Introdução: A hipomineralização incisivo-molar (MIH) é uma condição com apresentação clínica específica cuja etiologia permanece ainda desconhecida.

Objetivos: Mapear sistematicamente evidências científicas para verificar a associação entre a exposição materna aos fatores ambientais/sistêmicos durante a gravidez e o maior risco de terem filhos com hipomineralização incisivo-molar, em comparação com filhos de mães não expostas.

Métodos: Revisão sistemática da literatura, orientada pela estratégia de pesquisa PECOD, com extração dos artigos apoiada pelo software Rayyan, com revisores independentes, que procederam à avaliação da relevância dos artigos. Foram tidos em conta os artigos escritos em inglês e/ou português, publicados nos últimos 20 anos, pesquisados nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, com inclusão de seis artigos.

Resultados: A análise das evidências dos estudos demonstrou os seguintes fatores de risco etiológicos pré-natais associados à hipomineralização incisivo-molar: hipertensão, varicela, vômitos excessivos, mãe com história de aborto anterior e episódios frequentes de febre (mais de três vezes). Estes foram considerados fatores estatisticamente significativos no grupo de crianças com a doença. Patologia tiroideia, presença de infecções durante a gravidez (predominantemente do trato urinário), toma de fármacos para a diabetes gestacional e hipertensão arterial, défice de vitamina D e hipocalcemia apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de crianças de observação/teste e as dos grupos de controlo. Assim como pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, parto prematuro, toma de antibióticos e consumo de tabaco ou drogas por parte da mãe durante a gravidez.

Conclusões: Os fatores de risco pré-natais para a hipomineralização incisivo-molar permanecem pouco claros devido à falta de dados de qualidade. Como tal, mais investigadores nacionais e internacionais da área da Medicina Dentária devem ser encorajados a comunicar dados epidemiológicos sobre esta condição para preencher esta lacuna no conhecimento.

Palavras-chave: Hipomineralização incisivo-molar; gravidez; fatores de risco; exposição ambiental.

Abstract

Introduction: Molar-incisor hypomineralization (MIH) is a condition with specific clinical presentation whose etiology remains unknown until today.

Objective: Systematically map scientific evidence to verify the association between maternal exposure to environmental/systemic factors during pregnancy and the increased risk of having children with molar-incisor hypomineralization, compared to children of unexposed mothers.

Materials and Methods: Systematic literature review, guided by the PECOD search strategy, with article extraction supported by the Rayyan software, involving independent reviewers who assessed the relevance of the articles. Articles written in english and/or portuguese, published in the last 20 years, were considered, searched through the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, resulting in the inclusion of six articles.

Results: The analysis of evidence from studies has shown the following prenatal etiological risk factors associated with molar-incisor hypomineralization: hypertension, chickenpox, excessive vomiting, mother with history of previous abortion and frequent episodes of fever (more than three times). These were considered statistically significant factors in the group of children with this condition. Thyroid disorders, presence of infections during pregnancy (predominantly urinary tract infection), medication for gestational diabetes and hypertension, vitamin D deficiency and hypocalcemia showed statistically significant differences between the observation/test groups and the control groups of children. Additionally, pre-eclampsia, low birth weight, preterm birth, use of antibiotics, and maternal consumption of tobacco or drugs during pregnancy were also noted.

Conclusion: The prenatal risk factors for molar incisor-hypomineralization remain unclear due to a lack of quality data. Therefore, more national and international researchers in the field of Dentistry should be encouraged to report epidemiological data on this condition to fill this knowledge gap.

Keywords: Molar-incisor hypomineralization; pregnancy; risk factors; environmental exposure.

INTRODUÇÃO

1. Amelogénese

A formação do esmalte dentário ocorre através de um processo fisiológico regulado por ameloblastos, denominado amelogénese. Alterações que ocorram durante a primeira fase, a fase de secreção, poderão conduzir à redução da espessura do esmalte, um defeito quantitativo intitulado hipoplasia. Por sua vez, alterações durante a fase de maturação, poderão dar origem a um defeito qualitativo do esmalte, por sua vez designado hipomineralização. Neste caso, a mineralização insuficiente da matriz reflete-se na alteração da translucidez do esmalte.^(1, 2)

2. Hipomineralização incisivo molar- definição

No final dos anos 90, surgiram vários casos de hipomineralização do esmalte em primeiros molares permanentes e incisivos permanentes. A “Hipomineralização incisivo molar” (MIH) foi aceite pela primeira vez, em 2001, tornando-se um tema com elevada relevância na área da Odontopediatria. Define-se como a mineralização insuficiente de, pelo menos, um primeiro molar permanente, podendo afetar também os incisivos permanentes.^(3, 4) Ainda que menos frequente, também segundos molares decíduos, segundos molares permanentes e caninos permanentes podem estar afetados.⁽⁵⁾

A MIH entende-se como uma alteração qualitativa que tem como causa a mineralização insuficiente da matriz de esmalte, sendo provocada por um distúrbio que afeta os ameloblastos, durante a fase final da amelogénese.^(1, 6) Esta perturbação dá origem a esmalte morfológicamente saudável, mas estruturalmente afetado.⁽¹⁾

Geralmente, o esmalte hipomineralizado apresenta uma menor concentração de componentes inorgânicos, tais como cálcio e fosfato, o que se traduz numa densidade inferior de estrutura prismática. A dureza fica comprometida, uma vez que as suas propriedades físicas e mecânicas se revelam inferiores às do esmalte saudável. A presença de um elevado teor de carbono e carbonato torna o esmalte mais poroso e frágil, estando sujeito a um maior risco de desgaste e fratura.⁽¹⁾ Uma vez que a dentina fica desprotegida, o risco de cárie dentária aumenta.⁽⁵⁾

3. Prevalência

A MIH é bastante frequente, com uma prevalência global média de cerca de 12,8%.⁽³⁾ A prevalência da doença varia consoante a idade e a região geográfica, não havendo diferenças significativas entre géneros. Como tal, tem vindo a ser alvo de um cuidado crescente por parte dos médicos dentistas, dadas as consequências que acarreta para a criança, principalmente nos casos mais graves.⁽⁷⁾ O diagnóstico da MIH é desafiante, uma vez que pode facilmente ser confundido com outros defeitos que afetam o desenvolvimento do esmalte, como amelogenese imperfeita, fluorose dentária ou hipoplasia do esmalte.⁽⁸⁾

4. Características clínicas

Clinicamente, caracteriza-se pela presença de opacidades, podendo variar desde uma tonalidade branca a amarela-acastanhada, consoante a extensão e severidade da doença.^(1, 9) O limite entre o esmalte hipomineralizado e o esmalte saudável é bem perceptível.^(10, 11)

Estas lesões podem ser classificadas como leves, moderadas e graves. As lesões graves de MIH, clinicamente apresentadas como opacidades amarelas-acastanhadas, estão associadas a rutura pós-eruptiva do esmalte. Na origem, está a porosidade aumentada do esmalte e a ação das forças mastigatórias.⁽¹⁰⁾ Os primeiros molares permanentes são habitualmente mais afetados devido à sua maior contribuição no processo da mastigação. Os incisivos, por sua vez, são menos vulneráveis à fratura.^(6, 9)

Normalmente, a MIH apresenta-se de forma assimétrica. Na grande maioria dos casos, afeta 2/3 da coroa dos primeiros molares permanentes e/ou incisivos permanentes.⁽⁹⁾ Quando afeta os incisivos, torna-se esteticamente desagradável e potencialmente comprometedor da qualidade de vida da criança.^(6, 9, 12)

Em 2003, a Academia Europeia de Odontopediatria (EAPD), definiu os seguintes critérios para o diagnóstico de MIH: presença de opacidades demarcadas no esmalte (descolorações brancas ou amarelas-acastanhadas, localizadas nas faces vestibulares e oclusais das coroas de primeiros molares e incisivos permanentes, com pelo menos 1 milímetro de diâmetro); rutura pós

eruptiva do esmalte; presença de hipersensibilidade, restaurações atípicas e necessidade de extração de molares permanentes. O exame clínico para despiste deve ser efetuado com os dentes relativamente húmidos, idealmente em crianças com pelo menos 8 anos (idade em que os primeiros molares permanentes e incisivos permanentes já erupcionaram na cavidade oral).⁽⁷⁾

Além do comprometimento estético, o aumento da porosidade do esmalte pode contribuir para o desenvolvimento de hipersensibilidade dentária.^(12, 13) A dentina exposta favorece a entrada de bactérias que facilmente alcançam a polpa dentária e provocam uma inflamação pulpar crónica. O limiar de excitabilidade torna-se inferior ao normal, aumentando a sensibilidade dentária.^(10, 13) Consequentemente, existe uma dificuldade acrescida em anestesiar adequadamente estes dentes, o que constitui um motivo de dor e desconforto para o paciente pediátrico.^(2, 10, 12) Nos casos mais graves, pode mesmo obrigar à extração dos dentes afetados. Para além disso, a fraca adesão dos materiais restauradores ao esmalte hipomineralizado e a necessidade de múltiplas intervenções (muitas vezes, retratamentos) provocam problemas psicológicos e comportamentais na criança, motivando o medo pelo médico dentista. Como tal, um diagnóstico precoce é essencial para evitar o aparecimento destas consequências.^(2, 14)

5. Etiologia

Apesar dos inúmeros estudos e teorias, a sua etiologia ainda não está totalmente compreendida.⁽⁴⁾ A MIH é uma doença multifatorial, que resulta da influência de fatores sistémicos e ambientais no processo de maturação do esmalte, com a possibilidade de existir uma predisposição genética.^(6, 8)

Fatores ambientais incluem a exposição a poluentes, nomeadamente dioxinas, durante o último trimestre da gestação e/ou durante os primeiros três anos de vida da criança.⁽⁸⁾ Relativamente aos fatores sistémicos, a literatura sugere que fatores pré, peri e pós-natais estejam implicados na etiologia desta doença.⁽¹⁵⁾ Mães que apresentam problemas de saúde ou complicações médicas durante a gestação, enfrentam um risco acrescido de terem filhos com MIH.^(1, 11) Os vários fatores de risco poderão incluir febre durante a gestação, diabetes gestacional, hipoxia e hipocalcemia.⁽¹⁶⁾

OBJETIVOS

O principal objetivo desta revisão sistemática é identificar a possível associação etiológica da MIH com eventos pré-natais em crianças.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado de acordo com as normas de revisão sistemática da literatura da *Cochrane* e do *Joanna Briggs Institute* (JBI). Seguiu as seguintes etapas: na primeira fase, foi formulada a questão de investigação, que deve ser respondida através dos resultados; na segunda fase, procuraram-se evidências, tendo sido realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente para identificar os estudos relevantes; na terceira fase, foram selecionados os estudos; na quarta fase teve lugar a avaliação crítica da qualidade dos estudos; na quinta fase procedeu-se à extração dos dados; e na sexta fase apresentou-se uma síntese dos mesmos.⁽²⁸⁾

Tendo em conta os autores supracitados, a presente revisão sistemática da literatura caracteriza-se por ser uma meta-síntese, ou seja, consiste num “processo interpretativo” que exige que os “revisores categorizem os achados dos estudos; agreguem as categorias para desenvolver achados pertinentes”.⁽²⁸⁾

Formulação da questão de investigação

Esta revisão sistemática foi realizada através da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), tendo por base o acrónimo PECOD: Population (P), Exposure (E), Comparison (C), Outcome (O), Study Design (D). A partir da mesma podemos definir como “População” (P) grávidas e como “Exposição” (E) os fatores maternos pré-natais, incluindo condições médicas e hábitos de vida durante a gravidez. Em “Comparação” filhos de mães não expostas a estes fatores pré-natais, o “Outcome” (O) é a incidência e gravidade da hipomineralização incisivo-molar nos seus filhos; Desenho dos estudos (D) – Estudos primários.

Tabela 1: Desenvolvimento da questão de investigação

População (P)	Filhos de mães com exposição a fatores de risco ambientais/sistêmicos durante a gravidez
Exposição (E)	Fatores maternos pré-natais, incluindo condições médicas e hábitos de vida durante a gravidez
Comparação (C)	Filhos de mães não expostas aos fatores de risco pré-natais
Outcomes (O)	Incidência e gravidade da MIH nos seus filhos
Desenho dos estudos (D)	Estudos primários (estudos transversais com grupo de controlo vs. grupo de observação/teste; estudos controlados randomizados)

Questão de investigação:

“Qual a associação entre crianças cuja mãe esteve exposta aos fatores ambientais/sistêmicos durante a gravidez e o maior risco de terem filhos com hipomineralização incisivo-molar, em comparação com filhos de mães não expostas?”

Decorrente da questão de pesquisa, objetiva-se, assim, mapear sistematicamente evidências científicas para verificar a associação entre a exposição materna aos fatores ambientais/sistêmicos durante a gravidez e o maior risco de terem filhos com hipomineralização incisivo-molar, em comparação com filhos de mães não expostas.

Localização e seleção dos estudos

Foram selecionadas bases de dados científicas: PubMed, Web of Science e Scopus, cuja data de realização da pesquisa ocorreu no dia 13 de março de 2024. Optou-se pela terminologia dos descritores Mesh (*Medical Subject Headings*) em ciências da saúde. Assim, foram definidos os descritores Mesh para a pesquisa, conjugados com os operadores booleanos AND e OR, nas diferentes bases de dados, como demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Fórmula de pesquisa nas bases de dados científicas

Bases de Dados	Fórmula de Pesquisa
Scopus	"mothers" OR maternal AND "pregnancy" AND "environmental exposure" AND "risk factors" AND "environment" AND "molar hypomineralization" Critérios de inclusão: Data 01/01/2004 – 31/03/2024 Idioma: português, inglês N=147
PubMed	("mothers"[MeSH Terms] OR maternal[Text Word] AND "pregnancy"[MeSH Terms] OR pregnancy[Text Word] AND "environmental exposure"[MeSH Terms] OR environmental exposures[Text Word] AND "risk factors"[MeSH Terms] OR risk factors[Text Word] AND A"environment"[MeSH Terms] OR environmental[Text Word] OR effects[All Fields] AND "molar hypomineralization"[MeSH Terms]) Critérios de inclusão: Data 01/01/2004 – 31/03/2024 Idioma: português, inglês N=62
Web of Science	("mothers"[MeSH Terms] OR maternal[Text Word] AND "pregnancy"[MeSH Terms] OR pregnancy[Text Word] AND "environmental exposure"[MeSH Terms] OR environmental exposures[Text Word] AND "risk factors"[MeSH Terms] OR risk factors[Text Word] AND A"environment"[MeSH Terms] OR environmental[Text Word] OR effects[All Fields] AND "molar hypomineralization"[MeSH Terms]) Critérios de inclusão: Data 01/01/2004 – 31/03/2024 Idioma: português, inglês N=23
Total	N= 232

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos científicos publicados nos últimos 20 anos, escritos em português e inglês, cuja leitura integral estivesse disponível. Para além destes critérios, também foram incluídos estudos relativos a dados sobre hipomineralização incisivo-molar em crianças e que relacionassem a exposição a determinados fatores durante a gravidez e o desenvolvimento da doença.

Como critérios de exclusão, foram excluídos todos os artigos que não estavam de acordo com os critérios referidos anteriormente. Relatos de casos isolados que não oferecessem dados relevantes, artigos publicados há mais de 20 anos e sem ligação com o objetivo estabelecido e estudos secundários.

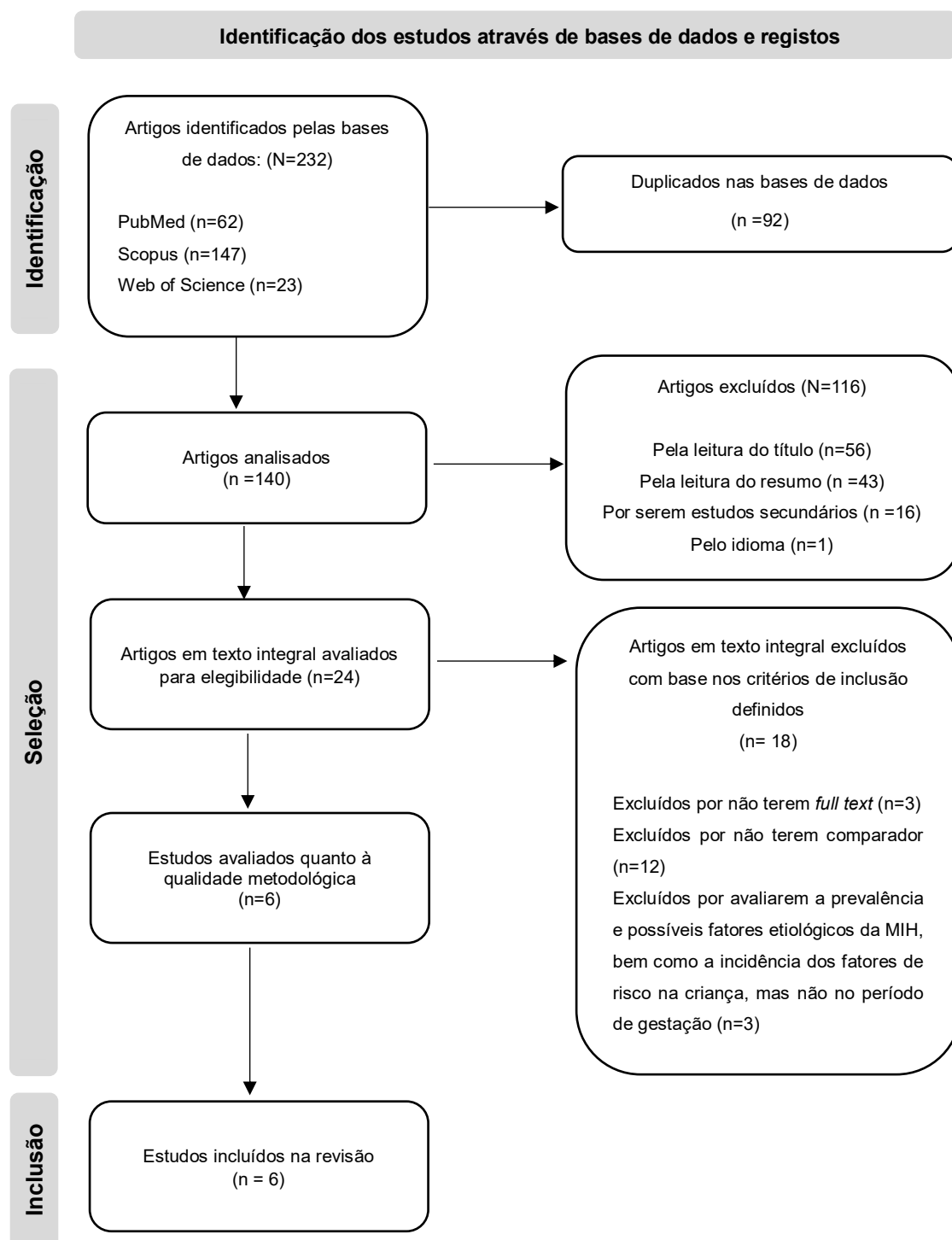
Apreciação crítica da evidência

O objetivo da apreciação crítica (avaliação do risco de enviesamento) é avaliar a qualidade metodológica de um estudo e determinar até que ponto este excluiu ou minimizou a possibilidade de enviesamento na sua conceção, condução e análise. ⁽²⁹⁾ O viés refere-se a erros sistemáticos na conceção, realização e análise de estudos quantitativos que podem afetar a validade das inferências desses estudos. A avaliação crítica dos estudos incluídos numa revisão sistemática é realizada com o objetivo explícito de identificar o risco de diversos enviesamentos. O JBI (2022) utiliza ferramentas de avaliação crítica padronizadas para a avaliação do risco de diversos enviesamentos encontrados em estudos quantitativos. Trata-se de ferramentas de avaliação padronizadas do JBI, baseadas no desenho do estudo, apropriadas para as revisões de eficácia. Assim, para este estudo, foram utilizadas as ferramentas de avaliação padronizadas do JBI, de acordo com o tipo de estudo de cada artigo a ser incluído. ⁽²⁹⁾ No caso dos 6 artigos incluídos na presente revisão sistemática da literatura, todos apresentaram qualidade metodológica, com scores a variar entre os 95% e os 97%.

Extração e seleção dos dados

Os registos obtidos nas bases de dados, apresentadas na tabela 2, foram exportados para o *software Rayyan* (N=232). Os artigos que se encontravam duplicados foram excluídos (n=92). Posteriormente, os revisores reuniram-se, com o intuito de realizarem a seleção dos estudos, para formar grupos e passar para a fase da seleção dos artigos, tendo como base os critérios de inclusão. Deste modo, iniciou-se a leitura dos artigos. Em primeiro lugar, por título (n=56), resumo (n=43), desenho de estudo (n=16) e por idioma (n=1), tendo sido excluídos n=116. Seguiu-se a leitura do texto integral de 24 artigos. Com exclusão de n=18: por não terem *full text* (n=3), por não terem comparador (n=12) e por avaliarem a prevalência e possíveis fatores etiológicos da MIH, bem como a incidência dos fatores de risco na criança, mas não no período de gestação (n=3). Assim, foram incluídos 6 artigos, os quais foram objeto de avaliação da qualidade metodológica, tendo os mesmos obtido scores a variar entre os 95% e os 97%. Este processo de seleção foi sempre realizado pelos dois grupos de revisores, encontrando-se representado no diagrama *PRISMA*.

Figura 1. Diagrama de fluxo do PRISMA 2020 (Page et al., 2021)



RESULTADOS

Características dos estudos

De seguida, apresentam-se os resultados dos estudos a serem incluídos na presente revisão sistemática da literatura. Em primeiro lugar, apresentar-se-á uma síntese descritiva dos principais aspetos de cada um dos estudos, tendo em conta a identificação do artigo, autor, ano, país, título e desenho de estudo (de acordo com a tabela 3).

Tabela 3. Identificação dos artigos finais

Artigo	Autor/ano/país	Título	Desenho do estudo
E1	Venugopal M, Thankappan N, Chandran V, et al. (2024) - Índia ⁽¹⁷⁾	Prenatal, Natal, and Postnatal Risk Factors Associated with Molar Incisor Hypomineralization: Case-control Study	Estudo de caso-controlo
E2	Teixeira, R. J. P. B., Andrade, N. S., Queiroz, L. C. C., Mendes, F. M., Moura, M. S., Moura, L. de F. A. de D., & Lima, M. D. M. (2017) – Brasil ⁽¹⁸⁾	Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study.	Estudo transversal com grupo de controlo vs. grupo de observação/teste
E3	Mohamed RN, Basha S, Al-Thomali Y, Al Zahrani FS, Ashour AA, Al Shamrani AS, Almutair NE. (2021) – Arábia Saudita ⁽⁶⁾	Frequency of molar incisor hypomineralization and associated factors among children with special health care needs.	Estudo descritivo transversal com grupo de controlo vs. grupo de observação/teste
E4	Rai A, Singh A, Menon I, Singh J, Rai V, Aswal GS. (2018) – Bangladesh ⁽¹⁹⁾	Molar Incisor Hypomineralization: Prevalence and Risk Factors Among 7-9 Years Old School Children in Muradnagar, Ghaziabad.	Estudo transversal com grupo de controlo vs. grupo de observação/teste

E5	Berenstein Ajzman, G.; Dagon, N.; Iraqi, R.; Blumer, S.; Fadela, S. (2023). – Israel ⁽²⁰⁾	The Prevalence of Developmental Enamel Defects in Israeli Children and Its Association with Perinatal Conditions: A Cross-Sectional Study	Estudo transversal com grupo de controlo vs. grupo de observação/teste
E6	Giuca MR, Cappè M, Carli E, Lardani L, Pasini M. (2018)- Itália ⁽²¹⁾	Investigation of Clinical Characteristics and Etiological Factors in Children with Molar Incisor Hypomineralization	Estudo transversal com grupo de controlo vs. grupo de observação/teste

Legenda: E- estudo

De seguida, apresentam-se os resultados dos estudos incluídos, tendo em conta o objetivo, a amostra, a metodologia e os principais resultados, no sentido de se encontrarem respostas à questão de pesquisa, o que será apresentado na tabela 4.

Tabela 4. Síntese dos resultados dos estudos incluídos

Artigo	Amostra	Grupos	Objetivo	Resultados
E1. Venugopal et al. ⁽¹⁷⁾ (2024)	254 crianças no grupo etário dos 7-12 anos.	Grupo de estudo: 127 crianças com MIH. Grupo de controlo: 127 crianças sem MIH. De entre o total da amostra, 129 eram raparigas (50,8%) e 125 eram rapazes (49,2%).	Investigar a associação da MIH com fatores pré-natais, natais e pós-natais em crianças dos 7 aos 12 anos de idade.	Dos vários fatores de risco pré-natais avaliados, a análise de regressão mostrou que a hipertensão (8,7% vs. 1,6%, $p<0,010$), o consumo prolongado de medicamentos durante a gravidez (15,0% vs. 1,6%, $p<0,029$) e a varicela (15% vs 2%, $p<0,001$) eram muito elevados no grupo de crianças com MIH; mãe com história de aborto anterior (17,3% vs. 3,9%, $p<0,001$), sofrer de patologia tiroideia (12,6% vs. 3,1%, $p<0,005$), vômitos excessivos (26,0% vs. 15%, $p<0,001$) durante a gravidez e episódios frequentes de febre (mais de três vezes) foram considerados fatores estatisticamente significativos no grupo de crianças com MIH.
Qualidade Metodológica (JBI) 97,0%				
E2. Teixeira et al. ⁽¹⁸⁾ (2017)	167 pares de gémeos (8-15 anos de idade).	94 gémeos monozigóticos e 73 gémeos dizigóticos.	Avaliar a MIH entre pares de gémeos monozigóticos e dizigóticos e a associação com fatores ambientais a que a mãe esteve exposta durante a gravidez.	A prevalência de MIH foi de 29,3%, com maior predomínio entre gémeos monozigóticos (28,2%; $p=0,012$). Associação significativa entre a MIH e hemorragia gestacional e febre durante a gravidez ($p=0,032$). Outros fatores associados à sua prevalência e os gémeos filhos de mães com outras intercorrências durante o período gestacional, comparativamente aos cujas mães não apresentaram intercorrências, foram: tempo de gestação, infeções regulares do trato urinário, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e consumo de drogas. Do total de dentes afetados pela MIH, 21,7% dos gémeos foram diagnosticados com a forma severa da condição (perda estrutural).
Qualidade Metodológica (JBI) 95,0%				

E3. Mohamed et al. ⁽⁶⁾ (2021)	400 crianças (180 meninos e 220 meninas)	Comparadas as crianças com fatores pré-natais (histórico médico da mãe, infecção durante a gravidez, histórico de medicação, déficit de vitamina D ou hipocalcemia, diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia) e sem a presença destes fatores.	Avaliar a frequência de MIH e fatores de risco associados entre crianças com necessidades especiais de saúde.	De entre as 400 crianças, 98 apresentaram MIH (24,5%). As crianças com deficiência múltipla tiveram um risco 3,89 vezes superior de MIH (IC 95%: 1,91-6,19, p =0,002). As crianças com fatores pré-natais positivos tiveram uma razão de possibilidade ajustada (OR) de 2,31 vezes para MIH (IC 95%: 1,22-4,73, p= 0,012). Fatores pré-natais: histórico médico positivo da mãe durante a gravidez (infecção, toma de fármacos para a diabetes gestacional, hipertensão arterial, déficit de vitamina D ou hipocalcemia, diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, parto prematuro).
Qualidade Metodológica (JBI) 97,0%				
E4. Rai et al. ⁽¹⁹⁾ (2018)	992 crianças, das quais 311 com 7-8 anos (31,35%) e 681 com 8-9 anos (68,65%). 532 rapazes (53,6%) e 460 raparigas (46,4%).	Crianças cujas mães tiveram problemas de saúde durante a gravidez e crianças de mães com gravidez normal (sem risco).	Investigar a prevalência e os fatores de risco da MIH entre crianças de 7 a 9 anos de idade, em Muradnagar.	A taxa de prevalência global de MIH foi de 21,4%, com incidências no grupo de crianças cujas mães tiveram problemas durante a gravidez. As variáveis pré-natais preditoras de MIH foram: diabetes gestacional, com as crianças deste grupo a apresentar risco acrescido de MIH (OR=1,291; IC 95%) em comparação com aquelas cujas mães não desenvolveram esta patologia durante a gravidez; crianças cujas mães, durante a gravidez, foram diagnosticadas com hipertensão (OR=1.304; IC 95%) em comparação com aquelas cujas mães não foram; crianças cujas mães iniciaram a toma de fármacos anti-hipertensores durante a gravidez (OR=1,297; IC 95%); crianças cujas mães sofreram de hipocalcemia durante a gravidez (OR=1,292; IC 95%); crianças cujas mães apresentaram déficit de vitamina D durante a gravidez (OR=1.292; IC 95%).
Qualidade Metodológica (JBI) 97,0%				

E5. Berenstein et al. ⁽²⁰⁾ (2023)	1.209 crianças dos 3 aos 13 anos (média de idade de 5,5 anos)	72 crianças com MIH. 68 crianças com hipomineralização de molares decíduos (DMH) e 15 crianças com MIH + DMH	Avaliar a prevalência e os fatores de risco de MIH e DMH entre crianças	As variáveis perinatais e as variáveis relacionadas com os primeiros 3 anos de vida das crianças mostraram que apenas a gravidade da MIH e DMH, a idade da criança quando uma destas condições foi diagnosticada e os fármacos tomados pela mãe durante a gravidez foram significativamente diferentes entre os tipos de condições. A percentagem de crianças com MIH, cuja mãe não tomou qualquer fármaco durante a gravidez, foi estatisticamente menor em comparação com aquelas com DMH ou DMH + MIH (3,0% vs. 8,5% e 7,7%, respetivamente, $p=0,04$).
Qualidade Metodológica (JBI) 97,0%				
E6. Giuca et al. ⁽²¹⁾ (2018)	120 crianças, selecionadas numa clínica dentária universitária de Pisa	Grupo teste: 60 crianças com MIH (25 meninos e 35 meninas; idade média: $9,8 \pm 1,8$ anos); Grupo de controlo: 60 crianças sem MIH (27 meninos e 33 meninas; idade média: $10,1 \pm 2$ anos).	Avaliar os defeitos clínicos e os fatores etiológicos potencialmente envolvidos no aparecimento da MIH, numa amostra pediátrica.	A prevalência das variáveis etiológicas pré-natais associadas à MIH nos dois grupos: correlação estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre a MIH e a toma de antibióticos pela mãe durante a gravidez. Outros fatores etiológicos pré-natais foram a diabetes gestacional (grupo de teste 27% vs. grupo controlo 13%); consumo de drogas durante a gravidez (grupo de teste 22% vs. grupo controlo 13%); fumar durante a gravidez (grupo de teste 11% vs. grupo controlo 13%).
Qualidade Metodológica (JBI) 97,0%				

Legenda: E- estudos

DISCUSSÃO

Tal como referido anteriormente, o termo hipomineralização incisivo-molar refere-se à aparência clínica do esmalte que afeta um ou mais primeiros molares permanentes, estando frequentemente associado a incisivos afetados⁽²²⁾. A condição é também conhecida como opacidades do esmalte não fluoretadas, hipoplasia interna do esmalte, opacidades idiopáticas do esmalte, e hipomineralização idiopática do esmalte.⁽²³⁾ Existe uma grande variação na prevalência relatada de MIH com taxas que variam de 3,6% a 37,5%.^(20, 24)

Face a estes pressupostos, a presente revisão sistemática da literatura deu resposta à seguinte questão de investigação: *“Qual a associação entre crianças cuja mãe esteve exposta aos fatores ambientais/sistémicos durante a gravidez e o maior risco de terem filhos com hipomineralização incisivo-molar, em comparação com filhos de mães não expostas?”*

Todos os estudos de fatores associados/fatores de risco para a MIH tinham um desenho de caso-controlo, estudos transversais, e eram de natureza observacional. Os estudos foram realizados com o propósito de investigar diversas exposições, através de entrevistas ou questionários aos pais, elaborados para determinar a sua possível associação com a ocorrência de MIH. Apesar dos estudos não serem controlados randomizados, possuíam qualidade metodológica e, como tal, foram incluídos na presente revisão sistemática da literatura. Os critérios de diagnóstico, enunciados pela EAPD em 2003, foram utilizados na maioria dos estudos aqui incluídos. Contudo, os mesmos desenvolveram os seus próprios instrumentos de diagnóstico. Os critérios utilizados nos diferentes estudos foram comparáveis, com exceção de pequenas diferenças.

Ficou demonstrado que a idade ideal para a avaliação da MIH é entre os 8 e os 11 anos. Todos os primeiros molares permanentes e incisivos centrais permanentes estão presentes na cavidade oral aos 8 anos de idade. Por conseguinte, é mais fácil observar o estado inicial dos defeitos do esmalte e o tempo disponível para o desenvolvimento de cárie dentária é mais curto. Depois dos 11 anos de idade, a extensão da MIH pode ser suficientemente grave ao ponto de exigir a extração do dente, o que pode afetar negativamente o exame intra-oral e resultar num registo incompleto da prevalência da doença. Estas evidências estão em conformidade com a literatura encontrada, onde se sugere

que a avaliação da MIH a partir dos 9 anos de idade será mais precisa, uma vez que os incisivos laterais serão incluídos no exame intra-oral.^(8, 25, 26)

A análise dos 6 estudos incluídos indica que fatores de risco etiológicos pré-natais associados à MIH como a hipertensão, varicela, vômitos excessivos, mãe com história de aborto anterior e episódios frequentes de febre (mais de três vezes) foram considerados fatores estatisticamente significativos no grupo de crianças com MIH. Patologia tireoideia, presença de infecções durante a gravidez (predominantemente do trato urinário), toma de fármacos para a diabetes gestacional e hipertensão arterial, déficit de vitamina D e hipocalcemia apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de crianças de observação/teste e as dos grupos de controle. Assim como pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, parto prematuro, toma de antibióticos e consumo de tabaco ou drogas por parte da mãe durante a gravidez.^(6, 17-21)

Estes resultados corroboram evidências de uma revisão sistemática da literatura recente, que também avaliou os fatores associados/fatores de risco da MIH, tendo em conta a exposição materna durante o processo gravídico. Ficou demonstrado que os fatores pré-natais acima referidos e as complicações do parto são fatores de risco estatisticamente associados ao aparecimento desta condição.⁽²⁷⁾ No seu estudo, os mesmos autores verificaram que a MIH também foi significativamente associada a episódios de infecções do trato respiratório superior da mãe durante a gestação. A hipoventilação e os baixos níveis de oxigénio, associados a infecções do trato respiratório superior, podem prejudicar a estrutura da proteína da matriz. A corticoterapia suprime a formação de osteoclastos e leva a uma formação óssea inadequada. Um efeito semelhante poderá ocorrer com os ameloblastos, levando a uma formação inadequada do esmalte. Febre elevada e a prematuridade afetaram igualmente a matriz do esmalte e podem degenerar os prismas do esmalte, que, por sua vez, estão associados ao desenvolvimento da MIH.⁽²⁷⁾ Estes resultados estão de acordo com os relatados nos 6 estudos incluídos na presente revisão sistemática da literatura.

CONCLUSÃO

Esta revisão teve algumas limitações. O número de estudos incluídos foi reduzido e a maioria foi transversal, o que fornece um baixo nível de evidência relativamente aos fatores associados/fatores de risco da MIH. Apesar de terem sido utilizados diferentes métodos e ferramentas de diagnóstico, os estudos utilizaram a EAPD 2003, recorrendo a ferramentas com apenas pequenas diferenças. São necessários mais estudos com grandes amostras representativas da população em geral e realizados em conjunto com inquéritos nacionais de saúde oral para melhor determinar a prevalência e os fatores de risco pré-natais da MIH. Além disso, com base na qualidade e heterogeneidade dos estudos apresentados na meta-síntese, são necessários estudos de coorte observacionais, longitudinais e controlados randomizados que tirem partido da disponibilidade de registos médicos e da recordação das mães, para determinar possíveis fatores etiológicos da MIH. Nenhum dos estudos se centrou em potenciais associações genéticas.

Por fim, os fatores de risco pré-natais para a MIH permanecem pouco claros devido à falta de dados de qualidade. Como tal, mais investigadores nacionais e internacionais da área da Medicina Dentária devem ser encorajados a comunicar dados epidemiológicos sobre a doença para preencher esta lacuna no conhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sundfeld D, da Silva L, Kluppel OJ, Santin GC, de Oliveira R, Pacheco RR, et al. Molar Incisor Hypomineralization: Etiology, Clinical Aspects, and a Restorative Treatment Case Report. *Oper Dent*. 2020;45(4):343-51.
2. Juárez-López MLA, Salazar-Treto LV, Hernández-Monjaraz B, Molina-Frechero N. Etiological Factors of Molar Incisor Hypomineralization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dent J (Basel)*. 2023;11(5).
3. Sluka B, Held U, Wegehaupt F, Neuhaus KW, Attin T, Sahrman P. Is there a rise of prevalence for Molar Incisor Hypomineralization? A meta-analysis of published data. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):127.
4. Şen Yavuz B, Sezer B, Kaya R, Tuğcu N, Kargül B. Is there an association between molar incisor hypomineralization and developmental dental anomalies? A case-control study. *BMC Oral Health*. 2023;23(1):776.
5. Damares Lago J, Restrepo M, Girotto Bussaneli D, Patrícia Cavaleiro J, Feltrin de Souza J, Santos-Pinto L, et al. Molar-Incisor Hypomineralization: Prevalence Comparative Study in 6 Years of Interval. *ScientificWorldJournal*. 2022;2022:4743252.
6. Mohamed RN, Basha S, Al-Thomali Y, Al Zahrani FS, Ashour AA, Al Shamrani AS, et al. Frequency of molar incisor hypomineralization and associated factors among children with special health care needs. *Ann Saudi Med*. 2021;41(4):238-45.
7. Saitoh M, Shintani S. Molar incisor hypomineralization: A review and prevalence in Japan. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021;57:71-7.
8. Ahmadi R, Ramazani N, Nourinasab R. Molar incisor hypomineralization: a study of prevalence and etiology in a group of Iranian children. *Iran J Pediatr*. 2012;22(2):245-51.
9. Almulhim B. Molar and Incisor Hypomineralization. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2021;59(235):295-302.
10. Padavala S, Sukumaran G. Molar Incisor Hypomineralization and Its Prevalence. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(Suppl 2):S246-s50.
11. Fragelli CM, Souza JF, Jeremias F, Cordeiro Rde C, Santos-Pinto L. Molar incisor hypomineralization (MIH): conservative treatment management to restore affected teeth. *Braz Oral Res*. 2015;29.

12. Nisii F, Mazur M, De Nuccio C, Martucci C, Spuntarelli M, Labozzetta S, et al. Prevalence of molar incisor hypomineralization among school children in Rome, Italy. *Sci Rep.* 2022;12(1):7343.
13. Linner T, Khazaei Y, Bücher K, Pfisterer J, Hickel R, Kühnisch J. Hypersensitivity in teeth affected by molar-incisor hypomineralization (MIH). *Sci Rep.* 2021;11(1):17922.
14. Acosta E, Cortes O, Guzman S, Catala M, Lorente M, Arense JJ. Author Correction: Relationship between molar incisor hypomineralization, intrapartum medication and illnesses in the first year of life. *Sci Rep.* 2022;12(1):3983.
15. Elhennawy K, Schwendicke F. Managing molar-incisor hypomineralization: A systematic review. *J Dent.* 2016;55:16-24.
16. Goswami M, Bhushan U, Pandiyan R, Sharma S. Molar Incisor Hypomineralization-An Emerging Burden: A Short Study on Prevalence and Clinical Characteristics in Central Delhi, India. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;12(3):211-4.
17. Thankappan N, Venugopal M, Chandran V, Radhakrishna R, Kartha N, Anand L, et al. Prenatal, Natal, and Postnatal Risk Factors Associated with Molar Incisor Hypomineralization: Case–control Study. *World Journal of Dentistry.* 2024.
18. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura LdFAdD, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2018;28(2):198-206.
19. Rai A, Singh A, Menon I, Singh J, Rai V, Aswal GS. Molar Incisor Hypomineralization: Prevalence and Risk Factors Among 7-9 Years Old School Children in Muradnagar, Ghaziabad. *Open Dent J.* 2018;12:714-22.
20. Berenstein Ajzman G, Dagon N, Iraqi R, Blumer S, Fadela S. The Prevalence of Developmental Enamel Defects in Israeli Children and Its Association with Perinatal Conditions: A Cross-Sectional Study. *Children (Basel).* 2023;10(5).
21. Giuca MR, Cappè M, Carli E, Lardani L, Pasini M. Investigation of Clinical Characteristics and Etiological Factors in Children with Molar Incisor Hypomineralization. *Int J Dent.* 2018;2018:7584736.
22. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res.* 2001;35(5):390-1.

23. Weerheijm K. Molar Incisor Hypomineralization (MIH): Clinical Presentation, Aetiology and Management. Dental update. 2004;31:9-12.
24. Elfrink ME, Moll HA, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Hofman A, ten Cate JM, et al. Pre- and postnatal determinants of deciduous molar hypomineralisation in 6-year-old children. The generation R study. PLoS One. 2014;9(7):e91057.
25. Ghanim A, Bagheri R, Golkari A, Manton D. Molar-incisor hypomineralisation: a prevalence study amongst primary schoolchildren of Shiraz, Iran. Eur Arch Paediatr Dent. 2014;15(2):75-82.
26. Poureslami H, Shojaiepour R, Abbaspour S, Aminizadeh M, Khademi M, Abbaspour S, editors. Prevalence of the molar incisor hypomineralization in seven to twelve-year-old students of Kerman, Iran, in 2015-20162017.
27. Bukhari ST, Alhasan HA, Qari MT, Sabbagh HJ, Farsi NM. Prevalence and risk factors of molar incisor hypomineralization in the Middle East: A systematic review and meta-analysis. J Taibah Univ Med Sci. 2023;18(4):696-710.
28. Cunha, M., & Santos, E. (2021). *Revisão sistemática da literatura com meta-análise: um guia prático para iniciantes*. Lisboa, Porto, Viseu Aveiro: Edições Esgotadas.
29. JBI (2022). Resources <https://jbi.global/scoping-review-network/resources>