



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ÂNGELA MARIA CARDOSO DOS ANJOS

GENÉTICA E EXPERIÊNCIA DE CÁRIE DENTÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS COM GÊMEOS

Teresina-PI

2022

ANGELA MARIA CARDOSO DOS ANJOS

**GENÉTICA E EXPERIÊNCIA DE CÁRIE DENTÁRIA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE ESTUDOS COM GÊMEOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Piauí como requisito para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Ciências Odontológicas

Linha de Pesquisa: Epidemiologia, etiologia e controle de doenças bucais

Orientadora: Prof^a Dr^a Marcoeli Silva de Moura

Coorientadora: Prof^a Dr^a Marina de Deus Moura de Lima

Teresina-PI

2022

COMISSÃO EXAMINADORA:

1. Profa. Dra. Marcoeli Silva de Moura - Universidade Federal do Piauí
Titulação: Doutora em Odontopediatria (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho)

Assinatura: _____

2. Profa. Dra. Tathiane Larissa Lenzi
Titulação: Doutora em Ciências Odontológicas pela Universidade de São Paulo

Assinatura: _____

3. Prof. Dra. Anelise Fernandes Montagner
Titulação: Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Pelotas

Assinatura: _____

Suplente:

Profa. Dra. Lúcia de Fátima Almeida de Deus Moura
Titulação: Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente aos meus amigos, colegas e professores, foi gigantesco o que eu aprendi nesses dois anos. Um agradecimento em especial à minha mãe e aos meus familiares por acreditarem em mim, proporcionando todo o suporte e incentivo necessário mesmo diante do cenário atual.

Ao meu grupo de pesquisa que conta com profissionais eficientes, competentes e prestativos e que se fez presente diariamente em tempos remotos. À Laiane e Raíssa que mais do que colegas de pesquisa e de mestrado serão amigas para toda a vida.

À minha querida orientadora, Prof^a Dr^a Marcoeli Silva de Moura e à minha coorientadora, Prof^a Dr^a Marina de Deus Moura de Lima, pela disponibilidade, paciência, conhecimento concedido e, acima de tudo, por me guiarem diante das adversidades.

Aos professores, Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing e, Prof. Dr. Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz pela parceria, que enriqueceu muito o trabalho, pela gentileza em participar durante todo processo e pelo tempo e conhecimento dedicado à contribuição desta dissertação.

À Universidade Federal do Piauí - UFPI, na pessoa do Magnífico Reitor Prof. Dr. Gildásio Guedes e Vice-Reitor Dr. Viriato Campelo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio e financiamento concedido, fundamental para o desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPI e aos professores que contribuíram com minha formação e aperfeiçoamento profissional.

Enfim, deixo aqui meu muito obrigada a todos que tornaram esse sonho possível.

RESUMO

Introdução: A cárie dentária é uma doença biofilme-açúcar dependente modulada por múltiplos fatores, porém existem discordâncias na literatura sobre influência genética em seu desenvolvimento. **Objetivo:** Esta revisão sistemática e metanálise objetivou avaliar a concordância da experiência de cárie dentária entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ). **Métodos:** A pesquisa foi realizada por dois revisores em seis bases de dados: *Embase, MEDLINE-PubMed, Scopus, Web of Science, Google Acadêmico® e Opengray*. O *software* EndNote Web® foi utilizado para remoção de artigos duplicados e gerenciar as referências. A seleção dos artigos iniciou pela leitura de títulos e resumos e, posteriormente, texto na íntegra. Um terceiro revisor avaliou as discordâncias. A extração de dados foi realizada utilizando planilha Excel®. Quaisquer estudos observacionais, que avaliaram cárie dentária em gêmeos MZ e DZ dentados, foram incluídos. O risco de viés foi analisado utilizando-se *JBICritical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. Metanálises foram realizadas avaliando a concordância de experiência de cárie dentária e índice CPO entre os pares de gêmeos ($p < 0,05$). Para análise da certeza de evidência utilizou-se a escala Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Resultados:** Um total de 1776 estudos foram encontrados e após exclusão de duplicatas e leitura na íntegra, dezenove estudos foram incluídos na síntese qualitativa e seis estudos na síntese quantitativa, com a realização de 2 meta-análises. Foi observada associação entre genética e o desenvolvimento da doença na maioria dos estudos. Na análise de viés nos estudos, 47,4% apresentaram moderado risco de viés. A metanálise que avaliou a concordância de experiência de cárie dentária, incluindo as dentições decídua e permanente, demonstrou maior chance de concordância de cárie dentária em gêmeos MZ (OR: 5,94; IC 95%: 2,00–17,57). Os estudos apresentaram heterogeneidade moderada (I^2 : 53%). Entretanto, não houve diferença entre os grupos de gêmeos MZ e DZ na análise comparando concordância de CPO (OR: 2,86; IC95%: 0,25– 32,79). A certeza de evidência foi considerada baixa e muito baixa para todos os estudos incluídos nas duas metanálises. **Conclusão:** Com certeza da evidencia muito baixa, o fator genético parece influenciar na concordância da experiência de carie.

Palavras Chave: Cárie dentária. Gêmeos. Genética. Doenças em Gêmeos. Odontologia Baseada em Evidências. Revisão Sistemática. Metanálise.

ABSTRACT

Introduction: Dental caries is a sugar-dependent biofilm disease determined by multiple factors, but there are disagreements in the literature about the genetic influence on its development. **Objective:** This systematic review and meta-analysis aimed to assess the concordance of dental caries experience between monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins. **Methods:** The research was carried out by two reviewers in six databases: Embase, PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar® and Opengray. EndNote Web® software was used to remove duplicate articles and manage references. The selection of articles started by reading the titles and abstracts and, later, the full text. A third reviewer assessed disagreements. Data extraction was performed using an Excel® spreadsheet. Any observational studies, which evaluated dental caries in dentate MZ and DZ twins, were included. The risk of bias was analyzed using the JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Meta-analyses were performed evaluating the agreement of dental caries experience and CPO index between the twin pairs ($p < 0.05$). **Results:** Nineteen studies were included, and six were included in at least one meta-analysis. An association between genetics and the development of the disease was observed in most studies. Most studies (47.4%) had a moderate risk of bias. A meta-analysis that assessed agreement on dental caries experience, including primary and permanent dentition, showed a greater chance of agreement on dental caries in MZ twins (OR: 5.94; 95% CI: 2.00–17.57). The studies showed moderate heterogeneity (I^2 : 53%). However, there was no difference between the MZ and DZ twin groups in the analysis comparing DMFT agreement (OR: 2.86; 95%CI: 0.25–32.79). **Conclusion:** A higher agreement of dental caries experience was observed in MZ twins than in DZ twins.

Keywords: Dental caries. Twins. Genetics. Diseases in Twins. Evidence-Based-Dentistry. Systematic review. Meta-Analysis.,

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ceod	Índice de dentes decíduos cariados, extraídos devido a cárie e obturados
CPO	Índice de Cariados, Perdidos e Obturados
CPOD	Índice de dentes permanentes cariados, perdidos devido à cárie e obturados
CPOS	Índice de superfícies permanentes cariadas, perdidas devido à cárie e obturadas
DZ	Dizigóticos
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
ICDAS	International Caries Detection and Assessment System
MZ	Monozigóticos
NIDCR	The National Institute of Dental and Craniofacial Research
PECO	P: População, E: Exposição, C: Comparação, O: Desfecho
PPGO	Programa de Pós-Graduação em Odontologia
PNU	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
PRISMA-P	<i>PRISMA for systematic review protocols</i>
PROSPERO	International Prospective Register

SUMÁRIO

RESUMO

REVISÃO DE LITERATURA	09
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	19
ARTIGO FORMATADO DE ACORDO COM AS NORMAS DO PERIÓDICO.....	21
RESUMO.....	22
INTRODUÇÃO.....	24
MATERIAL E MÉTODOS.....	25
RESULTADOS.....	29
DISCUSSÃO.....	43
CONCLUSÃO.....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
APÊNDICE.....	53
A. Estratégia de busca nas bases de dados.....	53
B. Artigos excluídos.....	55
ANEXOS.....	56
A. <i>Checklist</i> PRISMA para Revisão sistemática ou meta-análise.....	56
B. <i>JBI Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies</i> ..	60
C. Normas de publicação do Periódico “ <i>Caries Research</i> ”	62

2. REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada revisão de literatura até fevereiro de 2022 nas bases de dados Embase, PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science de artigos publicados sobre cárie dentária em gêmeos, sem delimitação de espaço temporal, em qualquer idioma. Foram utilizados os descritores “dental caries”, “twins” e “genetics” individualmente e combinados, que resultou em 1138 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos artigos duplicados e os não relacionados diretamente ao tema, resultando em 20 artigos. A revisão foi elaborada de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI). A Tabela 1 sumariza os estudos que avaliaram possíveis associações entre genética e cárie dentária.

Horowitz *et al.*, (1958) estudaram 49 pares de gêmeos do mesmo sexo, com idades entre 18 a 55 anos, nascidos na cidade de Nova York, EUA para avaliar as contribuições genéticas no desenvolvimento da cárie dentária. A avaliação da zigosidade foi realizada por meio de análise sorológica e morfológica. A cárie foi mensurada pelo índice de superfícies cariadas, perdidas por cárie e obturadas (CPOS) e calculadas as variâncias entre pares de gêmeos. A variância entre pares de gêmeos foi maior nos pares dizigóticos (78,8%) que em monozigóticos (29,1%), corroborando a hipótese que existe fator hereditário na suscetibilidade e desenvolvimento da cárie dentária.

Mansbridge (1959) examinou 96 pares de gêmeos monozigóticos (MZ) e 128 pares de gêmeos dizigóticos (DZ) do mesmo sexo, de cinco a 17 anos de idade, com média de 9,5 anos, com o objetivo de avaliar a importância da hereditariedade e do meio ambiente como fatores etiológicos da cárie dentária. A determinação da zigosidade foi realizada por meio de exame morfológico (determinação da similaridade) e exame das impressões digitais. O dente foi utilizado como a unidade de medida e a comparação foi realizada dente a dente. Foi observada uma discordância de 24,3% (com variação $\pm 2,3$) em gêmeos MZ, e 33,3% (com variação $\pm 2,2$) em gêmeos DZ. Concluiu-se que a semelhança na experiência de cárie foi maior entre gêmeos MZ que entre DZ.

Finn & Caldwell (1963), em estudo coorte, estudaram gêmeos de sete a 15 anos de idade (31 pares MZ, 29 pares DZ) com o objetivo de contribuir para a compreensão sobre herdabilidade da cárie dentária. Foram realizados dois exames para diagnóstico da doença em intervalo de dois anos e exame sorológico e comparação física para determinação da zigosidade. O número médio de dentes e superfícies cariados, perdidos e obturados (CPOD e CPOS, respectivamente) e as diferenças médias intra-pares em cada exame foram calculadas. As variações médias intra-pares do CPOD durante o período de dois anos foram duas vezes maiores para pares de gêmeos DZ que para gêmeos MZ, em ambas as dentições decíduas e permanentes, admitindo a suposição da contribuição genética para o desenvolvimento da cárie dentária.

Gedda *et al.*, (1977) avaliaram estimativas de herdabilidade para cárie dentária por meio de análise cronogenética realizada em amostra de 64 pares de gêmeos (19 MZ e 23 DZ) com idade de três a oito anos. Foram considerados o número de dentes cariados e severidade da doença. A evidência de herdabilidade de cárie dentária na dentição decídua foi calculada com base na concordância entre pares de gêmeos. Concluíram que a contribuição genética na ocorrência de cárie na dentição decídua é de 50%, e os demais fatores como alimentação, higiene, família e suporte social compõem os outros 50%.

Fairpo (1979) realizou estudo transversal com 220 pares de gêmeos caucasóides (100 MZ e 120 DZ), com idade entre cinco a 15 anos para avaliar possíveis variâncias entre os pares com relação à cárie dentária e influência genética. A determinação da zigosidade foi realizada por meio da análise morfológica e teste com questões referentes a semelhança entre os gêmeos. A cárie dentária foi mensurada utilizando o índice CPOD. Os dados foram analisados por meio do cálculo da variância de dentes afetados entre pares de gêmeos. Em ambas as dentições, decídua e permanente, foram observadas associações positivas entre menor variação em gêmeos monozigóticos quando comparados a gêmeos dizigóticos. O autor concluiu que esses resultados indicavam a presença de fator genético no processo de desenvolvimento da cárie dentária.

Percac *et al.*, (1984) avaliaram a prevalência e severidade de cárie dentária em 96 pares de gêmeos (38 MZ e 58 DZ) para determinar o papel dos fatores genéticos e ambientais no surgimento da doença. Foi realizado exame clínico intra-

oral para diagnóstico de cárie e testes fenotípicos e dermatoglíficos (estudo das impressões digitais) para determinação da zigosidade nos gêmeos. Diferenças na ocorrência de cárie entre gêmeos MZ e DZ foram avaliadas por meio do CPOD e a hereditariedade foi calculada em ambos os grupos. De acordo com os dados obtidos, os autores concluíram que a herdabilidade influenciou menos na ocorrência de cárie dentária e os fatores ambientais foram determinantes.

Boraas *et al.*, (1988) estudaram uma coorte de gêmeos vivendo em ambientes separados, com o objetivo de determinar a contribuição genética para cárie dentária, oclusão e morfologia dentária. A amostra foi constituída de 44 pares de gêmeos e três conjuntos de trigêmeos (64 MZ e 33 DZ) com idade média de 40,6 anos e zigosidade determinada sorologicamente. Os gêmeos viviam em nove cidades diferentes e foram examinados ao longo de seis anos em Minnessota por meio de exames clínicos/radiográficos, modelos de estudo, histórico dentário e questionários. Os autores concluíram que apesar da separação dos irmãos no início da vida, do convívio social em ambientes separados, e de serem submetidos a dietas, higiene bucal e acompanhamento odontológico diferentes, os gêmeos MZ demonstraram maiores semelhanças para morfologia dentária, experiência de cárie e tratamento restaurador quando examinados em vida adulta quando comparados aos gêmeos DZ.

Conry *et al.*, (1993) compararam prevalência de cárie dentária em 46 pares de gêmeos MZ e 22 pares de gêmeos DZ separados ao nascer e reunidos em fase adulta, com média de idade de 42,2 anos. A zigosidade foi determinada por teste sorológico com 99,8% de precisão. A coleta de dados incluiu exame clínico (índice CPOD), avaliação de radiografias panorâmicas e interproximais, modelos de estudo e questionário referentes aos hábitos familiares, dieta e condições de higiene bucal. Os gêmeos MZ apresentaram maior similaridade para todas as características, incluindo prevalência de cárie dentária, sugerindo influência genética na etiologia da doença.

Benítez *et al.*, (2005) realizaram estudo transversal, com o objetivo de identificar as possíveis concordâncias das principais afecções bucais em 30 pares de gêmeos menores de 19 anos, do município de Bauta, Havana. Foram avaliados 12 pares MZ e 18 DZ, por meio de exame clínico utilizando-se o índice CPOD. Os autores observaram que os gêmeos monozigóticos apresentaram maior

concordância em todas as patologias estudadas e a cárie dentária teve concordância de 83,3% em gêmeos MZ e 61,1% em gêmeos DZ.

Lovelina *et al.*, (2012) conduziram estudo transversal com 30 pares de gêmeos (9 MZ e 21 DZ), com idades entre 13 e 24 anos (média de $18,5 \pm 5,5$ anos), que foram criados no mesmo ambiente familiar. Os autores avaliaram a saúde bucal e concordância entre pares de gêmeos. Os dados foram coletados por meio de questionário que avaliou as condições sociodemográficas e de higiene bucal, associado ao exame clínico utilizando-se o índice CPOD. Os autores observaram correlação e concordância mais alta entre os pares de gêmeos MZ para cárie dentária, doença periodontal e maloclusão quando comparados aos gêmeos DZ, sugerindo influência genética na etiologia da cárie dentária. No entanto, com base no número limitado de participantes, os autores consideram que conclusões definitivas devem ser realizadas com cautela.

Ooi G *et al.* (2014), através de estudo coorte desenvolvido na Austrália, compararam a concordância de colonização de *Streptococcus mutans* (SM) e lactobacilos (LB), defeitos de esmalte e cárie em 34 crianças gêmeas monozigóticas e 50 dizigóticas na faixa de quatro a seis anos. Os dados foram coletados por meio de questionário, exame clínico dentário e cultura de bactérias coletadas da cavidade oral por meio de um cotonete esterilizado. Dados de concordância de gêmeos MZ e DZ não demonstraram nenhuma diferença significativa na suscetibilidade para defeitos de esmalte e colonização de SM e LB. A prevalência de cárie observada para todos os gêmeos foi muito menor em comparação com crianças com idades semelhantes na comunidade em geral. Os autores concluíram que não há nenhuma diferença significativa na concordância para prevalência de defeitos de esmalte e colonização de MS e LB em gêmeos MZ e DZ.

Bretz *et al.*, (2005a, 2005b, 2006) realizaram estudo de coorte com 314 pares de gêmeos (112 MZ e 202 DZ) na faixa etária de 18 meses a oito anos de idade, que residiam juntos, para determinar a contribuição hereditária para a variação de cárie dentária e produção de ácido microbiano. O diagnóstico da zigosidade foi determinado por meio de coleta de DNA e extração e comparação de marcadores de nucleotídeos. O diagnóstico de atividade de cárie dentária foi realizado utilizando os critérios NIDCR (The National Institute of Dental and Craniofacial Research), baseados no índice CPOD. A presença de lesões de mancha branca não cavidadas

e lesões cavitadas foram avaliadas por transiluminação de fibra óptica e a produção de ácido microbiano medida pelo Clinpro[™] Cario-LN-Pop[™]. Os autores calcularam a herdabilidade e concluíram comparando exames clínicos realizados no período de 18 meses a oito anos de idade que a herdabilidade contribuiu com pelo menos 50% da variação na frequência e severidade da cárie dentária entre gêmeos MZ e DZ.

Kurushima *et al.*, (2015) estudaram as contribuições genéticas para doenças bucais, por meio de estudo transversal com 116 pares de gêmeos MZ e 16 pares de gêmeos DZ japoneses do mesmo sexo e média de 66 anos de idade. Foram avaliados prevalência de cárie dentária, força oclusal, desempenho mastigatório e condições periodontais. O exame clínico foi realizado por dois periodontistas cegos para a zigosidade dos gêmeos. O índice CPOD foi utilizado para avaliar a experiência de cárie, a profundidade de sondagem foi avaliada em seis locais (mesiovestibular, médio-vestibular, distovestibular, mesiolingual, médio-lingual e distolingual), e a profundidade máxima de bolsa de todos os locais foi registrada. Concluíram que o fator genético contribuiu de forma mais expressiva para a experiência de cárie e funções mastigatórias, enquanto fatores ambientais contribuíram em doenças periodontais.

Kuppan *et al.*, (2016), em estudo transversal, examinaram 150 pares de gêmeos indianos (34 pares MZ e 116 pares DZ) para avaliar a possível contribuição genética no desenvolvimento da cárie na primeira infância. A média de idade dos gêmeos foi de seis meses a três anos. A coleta de dados foi realizada por meio de exame clínico, utilizando o índice ceos e questionário validado respondido pelos pais referente à semelhança física entre os gêmeos, para determinação de zigosidade. Quanto à estimativa de herdabilidade, os autores relataram influência genética relativamente baixa para cárie na primeira infância entre gêmeos.

Subramaniam *et al.*, (2017) analisaram amostra aleatória de 129 pares de gêmeos MZ e DZ, com idades entre seis a 15 anos em Bangalore, Índia, com o objetivo de avaliar as contribuições genéticas e não-genéticas nas características dentais. A zigosidade foi determinada por meio de testes que avaliavam as impressões digitais e morfologia facial. Foi realizada a avaliação dos parâmetros bucais como ph salivar, estado de higiene bucal, cárie dentária (CPOD), oclusão e medidas da arcada dentária. Os autores concluíram que as características dentárias

e as condições de higiene e saúde bucal observadas foram semelhantes em ambos os pares MZ e DZ.

Anu *et al.*, (2018), em estudo transversal, examinaram 30 pares de gêmeos (17 MZ e 13 DZ) na faixa etária de 15 a 30 anos com o objetivo de estimar as contribuições da influência genética e ambiental para variações observadas em características dentais. A zigosidade foi determinada por meio dos registros médicos, que continham detalhes sobre corionicidade e número de cordões placentários. Foi analisada presença ou ausência de cárie dentária utilizando-se o índice CPOD, anomalias dento-oclusais e largura dos caninos. Os autores observaram maior correlação em gêmeos MZ que em gêmeos DZ para cárie dentária, irregularidade mandibular, mordida aberta e largura mesiodistal dos caninos direito e esquerdo. De acordo com os autores a morfologia dos caninos pode ser utilizada como critério para diagnóstico de zigosidade. A cárie dentária apresentou maior índice de concordância (87,5%), correlação (71,6%) e herdabilidade (87,8%) em gêmeos monozigóticos quando comparados aos pares de gêmeos dizigóticos.

Silva *et al.*, (2019) conduziram estudo de coorte com 172 pares de gêmeos (101 DZ e 71 MZ) e suas mães desde a gestação até os seis anos de idade, para comparar cárie dentária nas crianças e detectar possíveis associações e fatores de risco. Questionários sobre dados da gestante, alimentação e higiene bucal foram aplicados em dois momentos: durante a gestação e aos 18 meses de vida do bebê e exame clínico foi realizado nas crianças aos seis anos de idade. Foi utilizado o índice ICDAS para o exame dentário e coletados dados sobre ingestão de açúcar na dieta, higiene bucal e acesso a água fluoretada. Os autores concluíram que a contribuição dos fatores genéticos foi baixa, sugerindo que fatores ambientais são determinantes quanto ao risco de cárie.

Haworth *et al.*, (2020) com o objetivo de explorar a importância relativa dos genes e do meio ambiente e testar como os fatores genéticos influenciam os escores de cárie dentária, conduziram estudo longitudinal com gêmeos pertencentes ao registro nacional de gêmeos suecos. O grupo de estudo incluiu 20.839 pares de gêmeos, entre sete a 97 anos, com dados completos de experiência de cárie e zigosidade. Os dados referentes aos exames clínicos da cavidade bucal foram realizados a cada 18 meses. Na análise longitudinal, dando seguimento a coorte, os

autores observaram que as estimativas de herdabilidade para os parâmetros da trajetória da cárie dentária comparando gêmeos MZ e DZ variaram entre 50,0% a 70%, concluindo, portanto, que existe influência genética na ocorrência de cárie dentária.

Tabela 1. Estudos sobre possíveis associações entre genética e cárie dentária.

Autor, ano	Tipo de estudo	Amostra	Critério para diagnóstico de cárie	Resultados Principais
Horowitz (1958)	Transversal	49 pares de gêmeos do mesmo sexo	Índice CPOS	A variância de CPOD entre pares de gêmeos DZ (78,8) foi maior que em MZ (29,1).
Mansbridge (1959)	Transversal aninhado a Caso-controle	96 pares de gêmeos MZ e 128 DZ do mesmo sexo	Índice CPOD	Semelhança na experiência de cárie entre gêmeos MZ foi maior que entre gêmeos fraternos.
Finn & Caldwell (1963)	Transversal aninhado a Coorte	31 pares MZ e 29 pares DZ	CPOD	As diferenças médias intra-pares do CPOD durante o período de dois anos foram duas vezes maiores para pares de gêmeos DZ do que para gêmeos MZ
Gedda <i>et al.</i> , (1977)	Transversal	19 pares MZ e 23 pares DZ	Não relatado	A contribuição genética na ocorrência da cárie na dentição decídua foi de 50%, e os demais fatores como alimentação, higiene, família e suporte social compuseram os outros 50%.
Fairpo (1979)	Transversal	100 MZ e 120 DZ	CPOD	Em ambas as dentições, decídua e permanente, foram observadas associações positivas entre menor variação de CPOD em gêmeos MZ quando comparados a gêmeos DZ.
Percac <i>et al.</i> , (1984)	Transversal	38 pares MZ e 58 DZ	CPOD	A herdabilidade influenciou menos na ocorrência de cárie dentária e os fatores

				ambientais foram determinantes.
Boraas <i>et al.</i> , (1988)	Transversal aninhado a Coorte	64 MZ e 33 DZ	CPOD	Forte semelhança observada em MZ, mas não em DZ para morfologia dentária e experiência de cárie mesmo convivendo em ambientes separados.
Conry <i>et al.</i> (1993)	Transversal	46 MZ e 22 DZ	CPOD	Para todas as características, os pares de gêmeos MZ apresentaram maior similaridade que os pares DZ.
Benítez <i>et al.</i> (2005)	Transversal	12 pares MZ e 18 pares DZ	CPOD	Maior concordância de cárie, maloclusões e gengivite em pares de gêmeos MZ que DZ.
Lovelina <i>et al.</i> (2012)	Transversal	09 pares MZ e 21 pares DZ	Critério OMS	Gêmeos MZ mostraram uma taxa de correlação mais alta do que DZ, na etiologia da cárie dentária, doença periodontal e má oclusão.
Ooi <i>et al.</i> , (2014)	Coorte	34 pares de crianças gêmeas	ceod	Associação das variáveis de higiene bucal e consumo de açúcar com a prevalência de cárie.
Bretz <i>et al.</i> , (2005a, 2005b, 2006)	Transversal aninhado a Coorte	388 pares de gêmeos	NIDCR	A herdabilidade contribuiu com pelo menos 50-70% da variação na frequência e severidade da cárie dentária em gêmeos comparando MZ com DZ.
Kurushima <i>et al.</i> (2015)	Transversal	116 MZ e 16 pares DZ	CPOD	O fator genético contribuiu de forma mais expressiva para a experiência de cárie e funções mastigatórias, enquanto fatores ambientais influenciaram doenças periodontais

Kuppan <i>et al.</i> (2016)	Transversal	34 pares MZ e 116 pares DZ	CPOS	Maior correlação para cárie dentária entre os gêmeos MZ que DZ.
Subramaniam (2017)	Transversal	71 pares de gêmeos MZ e 58 pares de gêmeos DZ.	CPOD	Não houve diferença significativa nos escores do CPOD entre pares de gêmeos MZ e DZ.
Anu <i>et al.</i> (2018)	Transversal	17 pares MZ e 13 pares DZ	CPOD	Maior correlação observada em gêmeos MZ que em DZ para cárie e CPOD, mordida aberta e largura mesiodistal dos caninos.
Silva <i>et al.</i> (2019)	Transversal aninhado a Coorte	71 pares MZ e 101 pares DZ	ICDAS	A contribuição dos fatores genéticos foi baixa, sugerindo que fatores ambientais são os determinantes quanto ao risco de cárie.
Haworth <i>et al.</i> , (2020)	Transversal aninhado a Coorte	20.839 pares de gêmeos	CPOS	Os parâmetros da trajetória da cárie dentária comparando gêmeos MZ e DZ variaram entre 50% a 70%, concluindo, portanto, que existe influência genética na ocorrência de cárie dentária.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. ANU, V; ARSHEYA, GS; ANJANA, V; *et al.* Dental caries experience, dental anomalies, and morphometric analysis of canine among monozygotic and dizygotic twins. *Contemporary Clinical Dentistry*.9(6):S314-S7; 2018.
2. BENÍTEZ, PPF; YBARRÍA, MEQ; CASTAÑEDA, NT; *et al.* Agreement of dental cavity, malocclusions and gingivitis in an infant gemelar population. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*.v.4, n.5, 2005.
3. BORAAS, JCM; MESSER LB; TILL MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. *Journal Dental Research* v. 67 n.9, p.1150-1155, 1988.
4. BRETZ, WA; CORBY, PMA; HART, TC; *et al.* Dental caries and microbial acid production in twins. *Caries Research*. V.39, n.3, p.168-172, 2005.
5. BRETZ, WA; CORBY PM; SCHORK NJ; *et al.* Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits. *Journal Dental Research*. V. 84, n.11, p.1047-1051, 2005.
6. BRETZ, WA; CORBY, PM; MELO, MR; *et al.* Heritability estimates for dental caries and sucrose sweetness preference. *Archives of Oral Biology*. V 51, n.12, p.1156-1160, 2006.
7. CONRY, JP; MESSER, LB; BORAAS, JC; *et al.* Dental caries and treatment characteristics in human twins reared apart. *Archives of Oral Biology*. V. 38, n.11, p.937-943, 1993.
8. FAIRPO, CG. Total caries experience in monozygotic and like-sexed dizygotic twins of caucasoid origin aged 5 to 15 years. *Arch. oral Biologic*. V. 24. p. 491-494;1979.
9. FINNN, SB; CALDWELL, RC. Dental caries in twins I: A comparison of the caries experience of monozygotic twins, dizygotic twins and unrelated children. *Arch. oral Bid*. V1, n.8, p-71-585, 1963.
10. GEDDA, G; BRENCI, G. ODDI. The chronogenetics of caries in primary dentition. *Acta Genet. Med. Gemellol*. V. 26, p.17-20; 1977.
11. HAWORTH S, ESBERG A, LIF HOLGERSON P, KUJA-HALKOLA R, *et al.* Heritability of Caries Scores, Trajectories, and Disease Subtypes. *Journal Dental Research*. V.99, N.3, p.264-270; 2020.

12. HOROWITZ, SL; OSBORNE, RH; DEGEORGE, FV. Caries experience in twins. *Science*. V. 128, N. 3319, p.300-301, 1958.
13. KURUSHIMA, Y; IKEBE, K; MATSUDA, K; *et al.* Influence of genetic and environmental factors on oral diseases and function in aged twins. *Journal Oral Rehabil*. V.42, n.1, p. 49-56, 2015.
14. KUPPAN, A; RODRIGUES, S; SAMUEL, V; *et al.* Prevalence and Heritability of Early Childhood Caries Among Monozygotic and Dizygotic Twins. *Twin Research Human Genetic*. V.20, n.1, p.43-52, 2017.
15. LOVELINA FD, SHASTRI SM, KUMAR PD. Assessment of the oral health status of monozygotic and dizygotic twins - a comparative study. *Oral Health Prev Dent.*; V.10, n.2, p.135-139, 2012.
16. MANSBRIDGE. Heredity and dental caries. *J. D. Res.*, V.38, n.2, 1959.
17. OOI, G; TOWNSEND, G; SEOW, WK. Bacterial colonization, enamel defects and dental caries in 4-6-year-old mono and dizygotic twins. *International Journal Paediatric Dental*. V. 24, n. 2, p.152-160, 2014.
18. PERCAC. The differences in the frequency and intensity of caries in twins. *Acta stomatologica croatica*. V.18, n.1, 1984.
19. SILVA, MJ; KILPATRICK, NM; CRAIG, JM; *et al.* Genetic and Early-Life Environmental Influences on Dental Caries Risk: A Twin Study. *Pediatrics*. V.143, n.5, p.e20183499, 2019.
20. SUBRAMANIAN P, Babu K L G, Vardhana, B. Assessment of Dental Caries and Oral Hygiene Status among twins. *Journal Forensic Science and Medicine*; V.4, p-18-22, 2018.

ARTIGO FORMATADO DE ACORDO COM AS NORMAS DO PERIÓDICO

“Caries Research” (ISSN: 0008-6568 (Print)/ e-ISSN: 1421-976X (Online)

DOI: 10.1159/issn.0008-6568) www.karger.com/CRE

Genética e experiência de cárie dentária: revisão sistemática e metanálise de estudos com
gêmeos

Ângela Maria Cardoso dos Anjos¹, Marina de Deus Moura de Lima², Francisco Wilker
Mustafa Gomes Muniz³, Marcoeli Silva de Moura^{4*}

Ângela Maria Cardoso dos Anjos (Anjos, AMC)

Cirurgiã-dentista. Especialista em Saúde da Família e Comunidade pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI). Mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Piauí. (UFPI)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3075-4650>

Marina de Deus Moura Lima (Lima, MDM)

Doutora em Patologia Bucal– Faculdade de Odontologia da USP
Professora Associada do Departamento de Patologia e Clínica Odontológica da UFPI

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7641-6331>

Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz (Muniz, FWMG)

Doutor em Clínica Odontológica/Periodontia - UFRGS
Professor Adjunto do Curso de Odontologia - Área: Periodontia
Departamento de Periodontia - UFPel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3945-1752>

Marcoeli Silva de Moura (Moura, MS)

Doutora em Odontopediatria- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

Professora Titular do Departamento de Patologia e Clínica Odontológica da UFPI

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9044-9025>

Autor Correspondente: Marcoeli Silva de Moura

Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brazil.

Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Bloco SG-5 – telefone:
(086) 3237-1517. E-mail: marcoeli-moura@uol.com.br

CEP 64.049-550 - Teresina – PI

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram que não houve conflito de

interesses e financiamento na concepção deste trabalho.

Introdução: A cárie dentária é uma doença biofilme-açúcar dependente modulada por múltiplos fatores, porém existem discordâncias na literatura sobre influência genética em seu desenvolvimento. **Objetivo:** Esta revisão sistemática e metanálise objetivou avaliar a concordância da experiência de cárie dentária entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ). **Métodos:** A pesquisa foi realizada por dois revisores em seis bases de dados: *Embase, MEDLINE-PubMed, Scopus, Web of Science, Google Acadêmico® e Opengray*. Foram incluídos estudos observacionais que avaliaram cárie dentária em gêmeos MZ e DZ dentados, sem restrição de idade e sexo. O risco de viés foi analisado utilizando-se checklist Joanna Briggs. Metanálises foram realizadas para avaliar a *Odds Ratio* (OR) agrupada para estimar os valores de concordância de experiência de cárie dentária e índice CPO entre os pares de gêmeos ($p < 0,05$). Para avaliação da certeza de evidência utilizou-se a escala Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). **Resultados:** Foram identificados 1776 estudos, dos quais 19 foram incluídos na análise qualitativa e desses, seis na síntese quantitativa, com a realização de duas metanálises. Foi observada associação entre genética e o desenvolvimento da doença na maioria dos estudos. Na análise de risco de viés dos estudos, 47,4% apresentaram moderado risco. Foi observada maior concordância de experiência de cárie dentária em gêmeos MZ que DZ em ambas dentições (OR: 5,94; IC 95%: 2,00–17,57). Entretanto, não houve diferença entre os grupos de gêmeos MZ e DZ na análise comparando concordância de CPO (OR: 2,86; IC95%: 0,25– 32,79). A certeza de evidência foi considerada baixa e muito baixa para todos os estudos incluídos nas duas metanálises. **Conclusão:** Com certeza da evidencia muito baixa, o fator genético parece influenciar na concordância da experiência de carie.

Palavras Chave: Cárie dentária. Gêmeos. Genética. Doenças em Gêmeos. Odontologia Baseada em Evidências. Revisão Sistemática. Metanálise.

INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença crônica, biofilme açúcar-dependente, modulada por múltiplos fatores e representa desafio de saúde pública global com altas taxas de incidência e prevalência [Kassebaum *et al.*, 2017]. A doença atinge indivíduos de todas as idades independente de origem étnica ou sexo, todavia está associada com desigualdades sociais, mantendo-se com alta prevalência em indivíduos que vivem em condições de vulnerabilidade social [Kassebaum *et al.*, 2017; Pertesen, 2008]. As consequências da doença podem afetar a qualidade de vida imediata e, em longo prazo, do indivíduo e seus familiares, e ter efeitos prejudiciais social e econômico [Peres *et al.*, 2019].

Embora os fatores ambientais e do hospedeiro que contribuem para o risco de cárie sejam conhecidos há muitos anos [Sheiham e James, 2015], indivíduos expostos aos mesmos fatores de risco são mais ou menos suscetíveis, sugerindo influência genética [Opal *et al.*, 2015; Cavallari *et al.*, 2019; Meng *et al.*, 2019], porém não há consenso sobre o tema [Silva *et al.*, 2019]. Alguns estudos relataram associação entre experiência de cárie dentária e genética e mencionaram que genes podem atuar como fatores de risco e/ou proteção [Conry *et al.*, 1993; Kurushima *et al.*, 2015; Abbasoğlu *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2018]. Por outro lado, outros estudos demonstram que fatores ambientais se sobrepõem à genética desde a vida pré-natal [Kuppan *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019]. Muito das evidências de uma contribuição genética para o risco de cárie vêm de estudos de gêmeos criados separadamente [Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993].

Ao se considerar que gêmeos monozigóticos (MZ) têm códigos genéticos idênticos, enquanto dizigóticos (DZ) apresentam, em média, metade de seus genes iguais, estudos comparativos entre eles tornaram-se relevantes para estimar a participação do genótipo e do ambiente na ocorrência da cárie dentária na população [Mansbridge 1959; Kurushima *et al.*, 2015; Anu *et al.*, 2018]. O entendimento desses fatores tem potencial de aumentar as possibilidades de planejamento, prevenção e tratamento odontológico com maiores chances de

sucesso, além de contribuir para o desenvolvimento de estudos que possam, por exemplo, utilizar biotecnologias para seu controle [Cavallari *et al.*, 2019].

Esta revisão sistemática com metáanálise objetivou sumarizar e avaliar criticamente os resultados de estudos observacionais que avaliaram a concordância da experiência de carie dentária entre gêmeos monozigóticos (MZ) e dizigóticos (DZ).

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo, protocolo e registro

Trata-se de revisão sistemática da literatura, partindo da seguinte pergunta norteadora: “Existe maior concordância de experiência de cárie dentária entre gêmeos monozigóticos que em dizigóticos, em qualquer faixa etária?”. O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42021251750. Esta revisão foi redigida de acordo com *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) *Statement* [Page *et al.*,2021] (ANEXO 1)

Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade foram selecionados de acordo com o acrônimo PECOS:

P (População) = Gêmeos dentados de todas as faixas etárias

E (Exposição) = Gêmeos monozigóticos

C (Controle) = Gêmeos dizigóticos

O (Desfecho) = Concordância de experiência de cárie dentária

S (Design do estudo) = Estudos observacionais (transversal, caso-controle e coorte).

Foram incluídos estudos que utilizaram quaisquer formas de avaliação da zigosidade. Foram incluídos estudos observacionais de qualquer natureza (transversal, caso-controle e coortes prospectivas e retrospectivas), que comparam gêmeos MZ e DZ dentados de todas as faixas etárias, que avaliaram cárie dentária. Foram excluídos estudos com ausência de grupo de comparação e cujo diagnóstico de cárie dentária não foi realizado clinicamente e por profissional de saúde bucal. Quaisquer formas de avaliação foram consideradas.

Estratégia de busca dos estudos

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: *Embase (Elsevier)*, *MEDLINE-PubMed (National Library of Medicine)*, *Scopus (Elsevier)*, *Web of Science (Clarivate Analytics)*. A estratégia de busca utilizada no *MEDLINE-PubMed* descrita abaixo foi adaptada para as demais bases de dados, e estão disponíveis no apêndice 1.

#1 – Dental Caries [Mesh Terms] OR Caries [Text word] OR DMF Index [MeSH Terms] OR ICDAS [Text word] OR Dental decay [Text word] OR Dental Caries Susceptibility [Mesh Terms] OR tooth loss [Text Word]

#2 – Genetics[Mesh Terms] OR Genetics[Text word] OR Genetic[Text word] OR Genome-Wide Association Study[Mesh Terms] OR Genetic Loci[Mesh Terms] OR Genetic Variation[Mesh Terms] OR Polymorphism[Text word] OR Genetic Techniques[Mesh Terms] OR Mutagenicity Tests[Mesh Terms] OR Genes[Mesh Terms] OR Genes[Text word] OR Genetic Epidemiology [MeSH Terms] OR Genetic profile[Mesh Terms] OR Genetic Testing[Mesh Terms] OR Gene frequency[Mesh Terms] OR Genetic Associations [MeSH Terms] OR Heritability[Text Word]

#3 – Twins [Mesh Terms] OR Twins [Text word] OR Twin [Text word] OR Twin Study [Mesh Terms] OR Twin Studies as Topic [Mesh Terms] OR Diseases in Twins [Mesh

Terms] OR *Siblings* [Mesh Terms] OR *Siblings* [Text word] OR *Sibling* [Text word] OR *Brothers* [Text word] OR *Brother* [Text word] OR *Sisters* [Text word] OR *Sister* [Text word] OR *Family* [Mesh Terms] OR *Family* [Text word] OR *familial* [Text word] OR *Monozygotic* [Text word] OR *Dizygotic* [Text word]

#4 – #1 AND #2 AND #3

Foram realizadas buscas sem restrição para data de publicação ou idioma. Realizou-se também busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e em revisões sistemáticas [Opal *et al.*, 2015; Cavallari *et al.*, 2019] publicadas sobre o tema. Buscas nos índices dos periódicos que mais publicam sobre o tema relativo aos últimos cinco anos (*Archives of Oral Biology*, *Caries Research*, *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, *International Journal of Paediatric Dentistry*, *Journal of Dental Research* e *Pediatric Dentistry*) foram realizadas.

As buscas foram realizadas até setembro de 2021 e em fevereiro de 2022 foram atualizadas. Com o objetivo de minimizar a possibilidade de viés de publicação, a literatura cinzenta foi pesquisada. No Google Acadêmico®, foram avaliados os 300 primeiros artigos localizados [Haddaway *et al.*, 2015], utilizando os descritores “*dental caries*” AND “*genetics*” AND “*twins*”. A base de literatura cinzenta *Opengray* também foi pesquisada, utilizando os mesmos descritores. Nessa base de dados, todos os registros localizados foram examinados quanto à elegibilidade.

Seleção dos estudos

Após realização das buscas, o software EndNoteWeb® (versão X7; Clarivate Analytics) foi utilizado para excluir duplicatas e gerenciar as referências. Inicialmente, duas pesquisadoras (A.M.C.A. e M.S.M.) selecionaram os artigos de forma independente, em duplicata a partir da leitura de título e resumo (*Kappa* interexaminadoras de 0,70). Em seguida, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra pelas mesmas pesquisadoras de forma independente, em duplicata, elaborando planilha Excel®, destacando as razões para exclusão de cada estudo (*Kappa*

interexaminadoras de 0,80). Em casos de discordâncias em ambas as etapas, reunião de consenso foi realizada e na permanência, um terceiro pesquisador foi consultado (F.W.M.G.M.).

Extração de dados

A extração dos dados foi realizada por duas pesquisadoras (A.M.C.A. e M.S.M.) de forma independente e em duplicata, sendo assessoradas por um terceiro pesquisador (F.W.M.G.M.), em casos de discordâncias. Os seguintes dados foram extraídos dos artigos elegíveis e registrados em planilha eletrônica do Microsoft Excel® (versão 2104, EUA): (1) Identificação do estudo: nome do primeiro autor, localização/país do autor correspondente, ano de publicação, título do periódico, idioma e desenho do estudo; (2) Amostra: número de sujeitos incluídos (n), n por sexo (em cada grupo exposto e de comparação), n por grupo, idade (em cada grupo exposto e de comparação); (3) Resultado: cárie dentária (em cada grupo exposto e de comparação), índice utilizado para o diagnóstico de cárie dentária; (4) Critérios utilizados para avaliar a zigosidade; (5) Principais resultados dos estudos (incluindo eventuais ajustes e análises de subgrupos); (6) Número de participantes com cárie dentária; número de participantes sem cárie dentária; número de participantes gêmeos monozigóticos com e sem cárie dentária; número de participantes gêmeos dizigóticos com e sem cárie dentária; (7) Valor da concordância da cárie dentária entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos; (8) Declaração de conflitos de interesse; (9) Patrocínios relatados. Em situações que houve falta de informações, os autores correspondentes foram contatados por *e-mail*.

Análise de risco de viés e Certeza da evidência

Duas pesquisadoras (A.M.C.A. e M.S.M.) avaliaram de forma independente o risco de viés nos estudos selecionados e a certeza da evidência. A avaliação do risco de

viés foi realizada por meio do checklist Joanna Briggs [Moola *et al.*, 2017], que preconiza a avaliação de: (1) clareza nos critérios de inclusão; (2) apresentação em detalhes da amostra e local de realização do estudo; (3) medida de exposição válida e confiável; (4) critérios para mensuração da condição; (5) identificação de fatores de confusão; (6) controle de fatores de confusão; (7) critérios para mensuração do desfecho; (8) análise estatística. Cada item apresenta quatro opções de resposta: “sim” (sem risco de viés), “não” (alto risco de viés), “não está claro” (risco de viés não está claro) e não aplicável [Moola *et al.*, 2017]. Os estudos foram classificados em baixo (mais de 70% dos itens com respostas “sim”), moderado (entre 50% e 69% “sim”) e alto risco de viés (menor que 49% “sim”) [Melo *et al.*, 2018].

A escala *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) foi utilizada para avaliação da certeza da evidência [Guyatt *et al.*, 2011]. Os critérios para baixar a certeza da evidência foram: análise do risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Para aumentar a certeza da evidência, magnitude do efeito, variáveis de confusão subestimando o efeito da intervenção e gradiente dose resposta foram analisados [Guyatt *et al.*, 2011].

Em ambas as análises, discordâncias foram discutidas em reunião de consenso, e na permanência, um terceiro pesquisador foi consultado (F.W.M.G.M.)

Síntese de dados e Análise Estatística

Para avaliação da cárie dentária, foram considerados tanto estudos que analisaram a condição dicotomicamente (presença ou ausência de cárie dentária) quanto aqueles que avaliaram a severidade da doença medida pela quantidade de dentes acometidos. Os valores de concordância geral e concordância de grau de severidade foram incluídos nas metanálises. Concordância de experiência de cárie dentária foi considerada quando os pares de gêmeos concordavam quanto à presença ou ausência da doença e concordância quanto ao grau de severidade.

Foram realizadas duas metanálises. A primeira foi realizada com os estudos que avaliaram a concordância geral da experiência de cárie dentária entre gêmeos MZ e DZ. Nessa metanálise foi realizada análises de subgrupo considerando estudos que

avaliaram concordância de cárie dentária entre os pares de gêmeos MZ e DZ com dentição decídua e/ou permanente. Apenas um estudo avaliou somente a dentição decídua e quatro estudos avaliaram dados das duas dentições. A segunda metanálise foi realizada incluindo dois estudos que avaliaram a concordância de CPO entres os pares de gêmeos. Para avaliar o efeito de cada estudo na estimativa combinada, foi realizada análise de sensibilidade para todas as metanálises.

Odds Ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram calculados para cada estudo. Para avaliação da heterogeneidade, foi realizado o teste Q e quantificado pelo I^2 . Modelo de efeito randômico foi aplicado em casos de alta heterogeneidade [Higgins *et al.*, 2021]. O software RevMan® (Cochrane Collaboration, versão 5.0, Reino Unido) foi utilizado para realizar essas análises. O nível de significância foi de 5%.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Após a exclusão das duplicatas, foram recuperados 1.138 estudos, desses, 20 foram considerados elegíveis. Dois estudos elegíveis apresentaram dados incompletos [Ooi *et al.*, 2014, Vardhana *et al.*, 2017], e mesmo após contato com os autores não foi possível a inclusão. Entretanto, os dados de Vardhana *et al.*, 2017 foram recuperados da literatura cinza (Google Acadêmico®) com o nome de outro autor [Subramanian *et al.*, 2018]. Dessa forma, 19 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. Fluxograma de seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

Características dos estudos

As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1. Os estudos desta revisão foram conduzidos em 11 países: Austrália, Brasil, Croácia, Cuba, Escócia, EUA, Índia, Itália, Japão, Reino Unido e Suécia, publicados de 1958 a 2020, com total de 42.536 participantes, de 18 meses a 97 anos de idade (Tabela 1).

Dezenove estudos foram incluídos nesta revisão; desses, 11 apresentaram delineamento transversal, sete longitudinal e um caso-controle. Porém, os estudos longitudinais apresentaram dados de estudos transversais aninhados a coortes. Um estudo de caso-controle comparou indivíduos gêmeos a controles não gêmeos [Mansbridge, *et al.*, 1959], porém nesta revisão foram considerados somente os dados relativos aos gêmeos, também caracterizando estudo transversal. Nesse contexto, o risco de viés e a análise da evidência dos estudos longitudinais e caso-controle incluídos foi realizada da mesma forma que dos estudos transversais.

Os estudos incluídos nesta revisão avaliaram a influência da genética na cárie dentária por meio da comparação de dados de concordância da presença da doença [Gedda, *et al.*, 1977; Percac, *et al.*, 1984; Benítez, *et al.*, 2005; Lovelina, *et al.*, 2012; Kuppan *et al.*, 2017; Anu *et al.*, 2018, Subranamian, *et al.*, 2019], correlação [Booras, *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993; Kurushima *et al.*, 2015; Kuppan *et al.*, 2017; Anu, *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019; Haworth *et al.*, 2020], variância [Horowitz *et al.*, 1958; Finn e Cadwell *et al.*, 1963; Fairpo *et al.*, 1979] e herdabilidade [Percac *et al.*, 1984; Booras, *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993; Bretz *et al.*, 2005a, 2005 b, 2006; Haworth *et al.*, 2020] (Tabela 1).

No presente estudo, considerou-se herdabilidade de moderada a alta a partir de 50% [Bretz *et al.*, 2005a, 2005b, 2006]. Dos sete estudos que incluíram essa análise [Percac *et al.*, 1984; Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993; Bretz *et al.*, 2005a, 2005 b, 2006; Haworth *et al.*, 2020], quatro apresentaram herdabilidade alta [Bretz, *et al.*, 2005Aa, 2005b, 2006; Haworth *et al.*, 2020]. Entre os estudos que avaliaram correlação entre pares de gêmeos [Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993;

Kurushima *et al.*, 2015; Kuppan *et al.*, 2017; Anu, *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019; Haworth *et al.*, 2020], todos apresentaram maior correlação para cárie dentária entre MZ que DZ, com exceção de um estudo que não observou diferença entre os grupos [Silva *et al.*, 2019] (Tabela 1).

A análise de concordância geral de cárie dentária incluiu cinco estudos [Gedda *et al.*, 1977; Percac *et al.*, 1984; Benítez *et al.*, 2005; Lovelina *et al.*, 2012; Anu *et al.*, 2018], com análises de subgrupos incluindo dentição decídua apenas e dentições decídua e permanente (Figura 3). A análise da concordância de CPO incluiu dois estudos [Kuppan *et al.*, 2017; Anu *et al.*, 2018] (Figura 4).

Risco de viés em cada estudo

A Figura 2 descreve a análise do risco de viés dos estudos incluídos. Dos estudos incluídos, 47,4% apresentaram moderado risco de viés [Anu, *et al.*, 2018; Bretz *et al.*, 2005a, 2005b, 2006; Finn e Cadwell, 1963; Haworth, *et al.*, 2020; Horowitz, 1958; Kurushima *et al.*, 2015; Mansbridge, 1959], 31,3 % apresentaram baixo risco [Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993; Kuppan *et al.*, 2017; Lovelina *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2019; Subramaniam *et al.*, 2019] e 21% alto risco de viés [Benítez, *et al.*, 2005; Fairpo, *et al.*, 1979; Gedda, *et al.*, 1977; Percac, *et al.*, 1984] (Figura 2).

Estudos identificados em base de dados

Estudos identificados por outros métodos

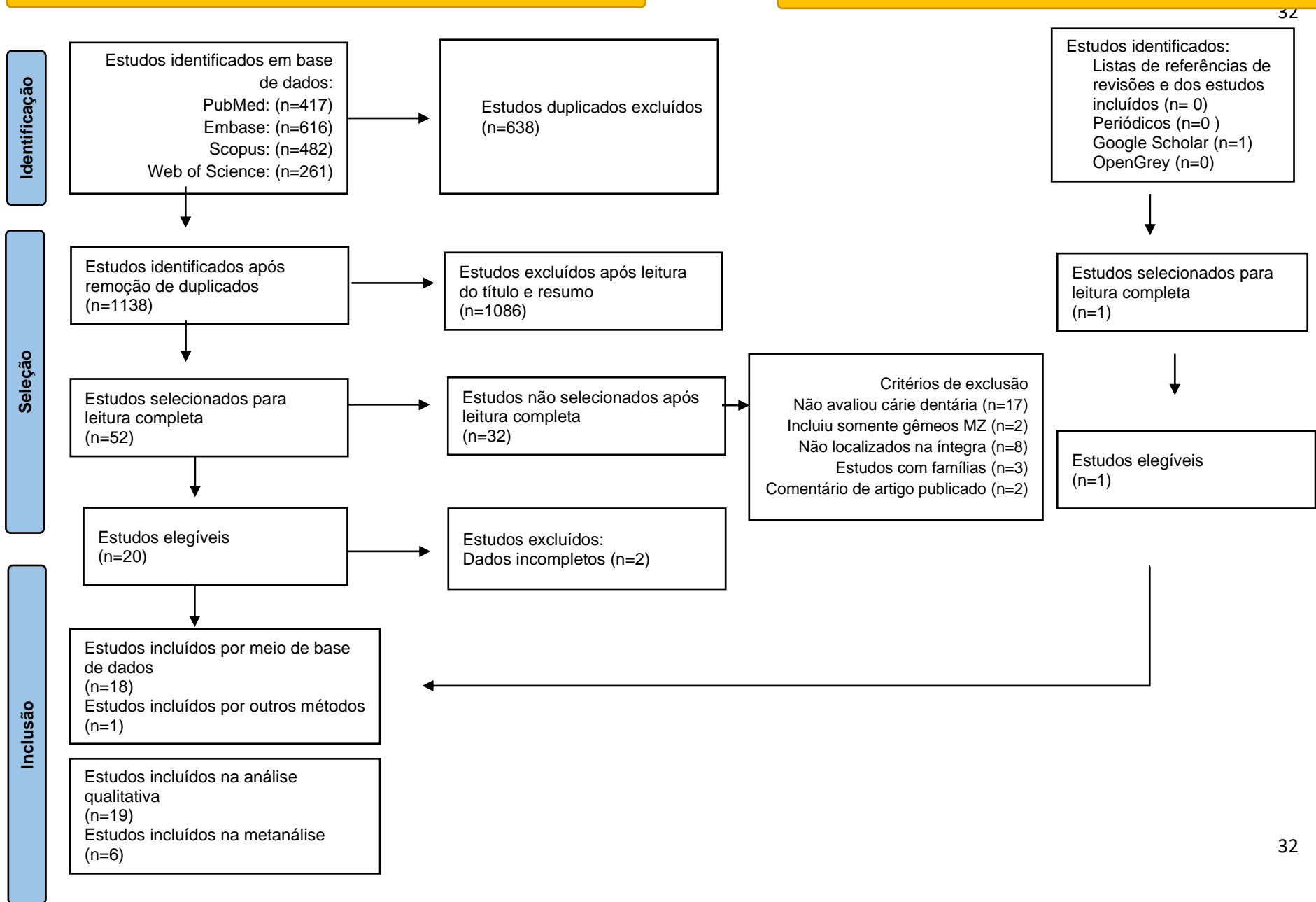


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Tabelas 1. Características gerais e resultados principais dos estudos incluídos.

Autor, ano/ País	Desenho do estudo	Diagnóstico Zigosidade	Amostra (n) Idade	Índice utilizado	Comparação entre gêmeos	Concordância OU Correlação OU Variância OU Herdabilidade	Principais achados
1. Horowitz, 1958 EUA	Transversal	Exame sorológico e características fenotípicas	49 pares de gêmeos 18 a 55 anos	CPOS	Variância	MZ - 29,11 DZ - 78,81	A variância entre pares de gêmeos foi maior DZ que em MZ.
2. Mansbridge, 1959 Escócia	Análise Transversal comparativa de subgrupos de gêmeos MZ e DZ em estudo caso-controlado	Características fenotípicas e impressões digitais	224 pares de gêmeos (96 MZ e 128 DZ) 5 -17 anos	CPOD	Concordância entre pares de dentes em subgrupos de gêmeos MZ e DZ	MZ- 72 (75,7%) DZ- 85 (66,7%)	A experiência de cárie foi maior entre gêmeos MZ que DZ.
3. Finnn & Caldwell, 1963 Reino Unido	Transversal aninhado a uma Coorte	Exame sorológico e características fenotípicas	60 pares de gêmeos (31 MZ e 29 DZ) 7-15 anos	CPOD	Variância	MZ-0,60 dentição decídua/ 1,16 dentição permanente DZ-1,00 dentição decídua/ 3,22 dentição permanente	As diferenças médias intra-pares do CPOD foram duas vezes maiores para pares de gêmeos DZ que para MZ.

4.	Gedda, 1977 Itália	Transversal	Não relatado	83 pares de gêmeos (19 pares MZ e 64 pares DZ e 3 conjuntos de trigêmeos) 3 - 8 anos	Não relatado	Concordância	MZ- 25 (89,5%) DZ - 44 (60,9%)	A cárie na dentição decídua apresenta componente genético de até 50%.
5.	Fairpo, 1979 Inglaterra	Transversal	Características fenotípicas	220 pares de gêmeos (100 MZ e 120 DZ) 5 - 15 anos	CPOD	Variância	MZ-1,21 dentição decídua /1,90 dentição permanente DZ-4,17 dentição decídua / 5,19 dentição permanente	Baixa influência genética observada na suscetibilidade a cárie tanto na dentição decídua quanto na permanente.
6.	Percac, 1984 Cróacia	Transversal	Características fenotípicas e impressões digitais	96 pares de gêmeos (37 MZ e 58 DZ) 6 - 15 anos	CPOD	Concordância	MZ – 9 (45,95%) DZ – 8 (31,03%)	Baixa contribuição genética para desenvolvimento da cárie dentária.
					Herdabilidade	Herdabilidade (0,212 e 0,216)		
7.	Booras, 1988 EUA	Transversal aninhado a uma Coorte	Coleta e extração de marcadores de DNA por método PCR	100 pares de gêmeos (64 MZ e 33 DZ) e três trigêmeos 12-68 anos	CPOD	Correlação	MZ- 0,79/ IC95%=0,60-0,90 DZ- 0,34/ IC95%=-0,31-0,77	Forte semelhança observada em MZ, mas não em DZ para morfologia dentária e experiência de cárie mesmo convivendo em ambientes separados.
					Herdabilidade entre os pares de gêmeos	0,9		
8.	Conry, 1993 EUA	Transversal	Coleta e extração de marcadores de DNA por método	68 pares de gêmeos (46 MZ e 22 DZ)	CPOD	Correlação	MZ- 0,58 IC= 0,34-0,74 DZ- 0,26 IC= -0,16-0,61	Gêmeos MZ apresentaram maior similaridade de cárie

			PCR	Média de 42,2 anos		Herdabilidade entre os pares de gêmeos	0,64	dentária que DZ.
9. Benítez, 2005 Cuba	Transversal	Não detalhou o método utilizado		30 pares de gêmeos (12 MZ e 18 DZ) Menores que 19 anos	CPOD	Concordância	MZ - 10 pares (83,3%) DZ - 11 pares (61,1%)	Maior concordância de presença de cárie em pares de gêmeos MZ que DZ.
10. Bretz, 2005 Brasil	Transversal	Coleta e extração de marcadores de DNA por método PCR		388 pares de gêmeos (142 MZ e 246 DZ) 18 meses a 8 anos	Critérios NIDCR	Herdabilidade entre os pares de gêmeos	76,3%	Mais de 70% da variação na frequência e severidade da cárie dentária pode ser explicada por uma contribuição genética.
11. Bretz, 2005.b Brasil	Transversal aninhado a uma Coorte	Coleta e extração de marcadores de DNA por método PCR		314 pares de gêmeos (112 MZ e 202 DZ) 18 meses a 8 anos	Critérios NIDCR	Herdabilidade entre os pares de gêmeos	30,0%	Proporção significativa da variância da cárie em crianças é hereditário indicando uma baixa contribuição genética.
12. Bretz, 2006 Brasil	Transversal aninhado a uma Coorte	Coleta e extração de marcadores de DNA por método PCR		115 pares de gêmeos (44 pares MZ e 71 pares DZ) 4 a 7 anos	Critérios NIDCR	Herdabilidade entre os pares de gêmeos	64,6%	As estimativas de herdabilidade para características clínicas de cárie dentária foram altas e significativas, indicando que os padrões de ocorrência e severidade da doença são influenciados pelo genoma do hospedeiro.

13. Lovelina, 2012 Índia	Transversal	Prontuários médicos, dermatoglíficos e detalhes sobre corionicidade e número de cordões placentários	30 pares de gêmeos (9 MZ e 21 DZ) 13 a 24 anos	CPOD	Concordância	MZ- 8 (88,9%) DZ- 2 (9,5%)	Gêmeos MZ demonstraram taxa de correlação mais alta que DZ para cárie dentária.
14. Kurushima, 2015 Japão	Transversal	Teste de DNA por método PCR	132 pares de gêmeos (116 MZ e 16 DZ) média de 66 anos	CPOD	Correlação	MZ- 0,52 IC95% (0,38- 0,66) DZ - 0,48 IC95% (0,34-0,62)	O fator genético demonstrou contribuir para a presença de cárie dentária, características morfológicas dentárias e função mastigatória.
15. Kuppan, 2017 Índia	Transversal	Exame sorológico e características fenotípicas (teste validado)	150 pares de gêmeos (34 MZ e 116 DZ) 6 meses a 3 anos	ceos	Concordância de ceos Correlação	MZ- 31 (91,2%) DZ-107 (92,2%) MZ- 0,657 p= <0,001 DZ- 0,592 p = <0,001	Maior correlação para cárie dentária entre MZ que os DZ.
16. Anu, 2018 Índia	Transversal	Registros médicos, detalhes sobre corionicidade e número de cordões placentários	30 pares de gêmeos (17 MZ e 13 DZ) 15- 30 anos	CPOD	Concordância Correlação	Presença de cárie MZ - 15 (87,5%) DZ - 5 (40%) CPOD MZ - 14 (84,2%) DZ - 4 (28,6%) Presença de cárie MZ - 0,716/ p = 0,001 DZ - 0,277 / p= 0,36 CPOD MZ - 0,763 / p=0 DZ - 0,058/ p=0,85	Maior concordância de presença de cárie e CPOD em gêmeos MZ que DZ.

17. Silva, 2019 Austrália	Transversal aninhado a Coorte prospectiva	Teste de DNA	172 pares de gêmeos (71 MZ e 101 DZ) Desde a gestação até os 6 anos	ICDAS	Correlação	MZ-0,74 IC95% (0,58-0,89) DZ-0,69 IC95% (0,56-0,81)	Não houve diferença de concordância em gêmeos MZ em comparação com DZ.
18. Subramaniam, 2018 Índia	Transversal	Características fenotípicas e impressões digitais	129 pares de gêmeos (71 MZ e 58 DZ) 6 - 15 anos	CPOD	Comparação das médias de ceod e CPOD entre os pares de gêmeos	MZ ceod p= 0,94 CPOD p = 0,258 DZ ceod p=0,216 CPOD p = 0,659	Não houve diferença significativa nos escores médios de ceod/CPOD nos gêmeos MZ e DZ.
19. Haworth, 2020 Súécia	Transversal aninhado a uma Coorte	Coleta e extração de marcadores de DNA por método PCR	20.839 pares de gêmeos 7-97 anos	CPOS	Correlação Herdabilidade	MZ - 0,54 DZ - 0,28 MZ e DZ- 50,7 % IC95% (47.5, 53.9) p= 0,015	Os parâmetros comparando cárie dentária entre gêmeos MZ e DZ variaram entre 50% a 70%, demonstrando influência genética na ocorrência de cárie dentária.

ceod - índice de dentes decíduos cariados, extraídos devido a cárie e obturados; CPOD – Índice de dentes permanentes cariados, perdidos devido à cárie e obturados; CPOS- Índice de superfícies permanentes cariadas, perdidas devido à cárie e obturadas; ICDAS- *International Caries Detection and Assessment System*; Critérios NIDCR- *The National Institute of Dental Research*.

	Clareza nos critérios de inclusão	Apresentação em detalhes da amostra e local de realização do estudo	Medida de exposição válida e confiável	Critérios para mensuração da condição	Identificação de fatores de confusão	Controle de fatores de confusão	Critérios para mensuração do desfecho	Análise estatística	Risco de viés (%SIM)
Anu, 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	50% (Moderado)
Benítez, 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	37,5% (Alto)
Booras, 1988	+	+	+	+	+	+	+	+	75,0% (Baixo)
Bretz, 2005a	+	+	+	+	+	+	+	+	62,5% (Moderado)
Bretz, 2005b	+	+	+	+	+	+	+	+	62,5% (Moderado)
Bretz, 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	62,5% (Moderado)
Conry, 1993	+	+	+	+	+	+	+	+	75,0% (Baixo)
Fairpo, 1979	+	?	+	+	+	+	+	+	37,5% (Alto)
Finn & Caldwell, 1963	+	+	+	+	+	+	+	+	62,5% (Moderado)
Gedda, 1977	+	+	+	?	+	+	+	+	25,0% (Alto)
Haworth, 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	62,5% (Moderado)
Horowitz, 1958	+	+	+	+	+	+	+	+	50,0% (Moderado)
Kuppan, 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	75,0% (Baixo)
Kurushima, 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	50,0% (Moderado)
Lovelina, 2012	+	+	+	+	+	+	+	+	75,0% (Baixo)
Mansbridge, 1959	+	+	+	+	+	+	+	+	50,0% (Moderado)
Percac, 1984	+	+	+	+	+	+	+	+	37,5% (Alto)
Silva, 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Subramaniam, 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	75,0% (Baixo)

Legenda

 Sim

 Não


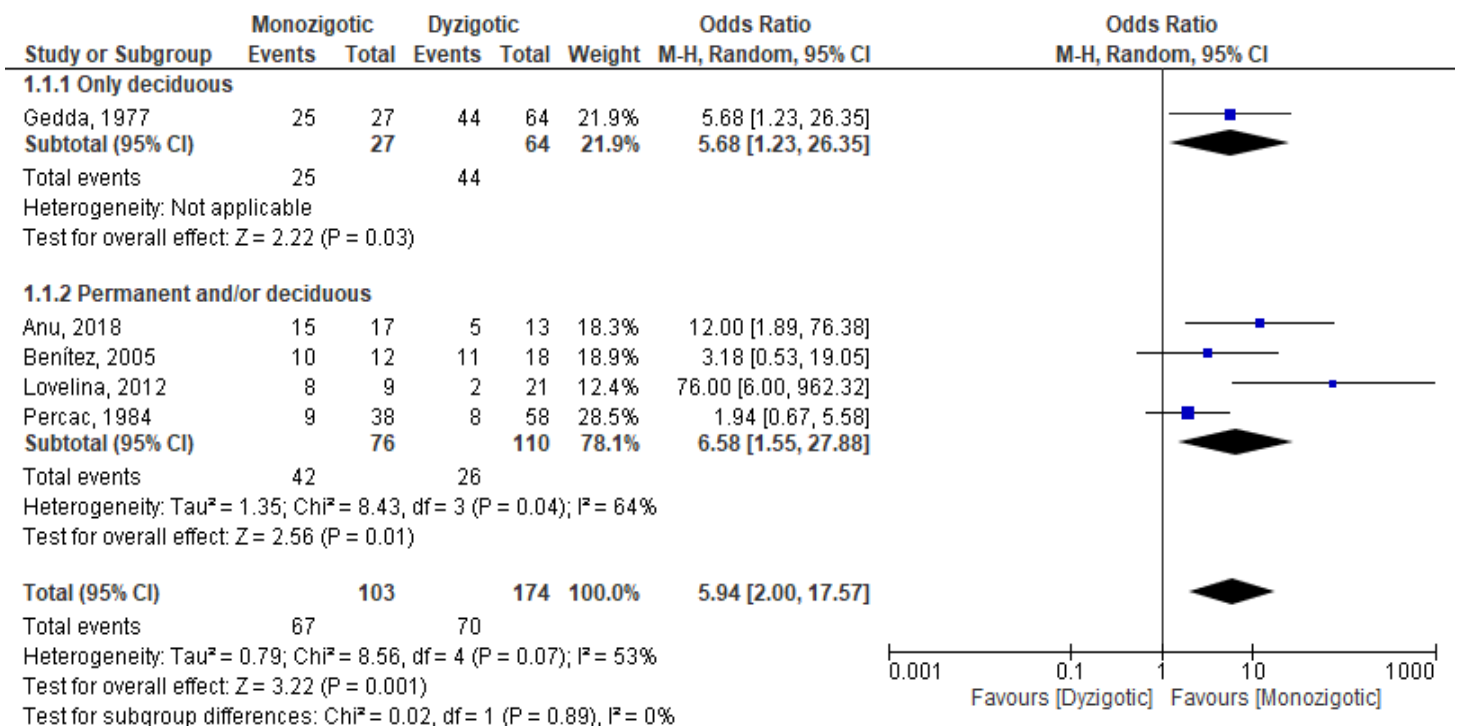
 Não está claro

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos com base no *checklist JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*.

Metanálise de concordância geral de cárie dentária

A Figura 3 mostra o gráfico de floresta que incluiu os cinco estudos que avaliaram a concordância da experiência de cárie dentária em pares de gêmeos MZ e DZ com dentição decídua e/ou permanente. Apenas um estudo avaliou dentição decídua isoladamente, demonstrando maiores chances de concordância entre gêmeos MZ (OR: 5,68; IC95%:1,23–26,35; $p=0,03$). Os quatro estudos que avaliaram as duas dentições também demonstraram maiores chances de concordância para gêmeos MZ (OR: 6,58; IC95%: 1,55–27,88; I^2 : 64%; $p= 0,01$). Na análise total, observou-se que gêmeos MZ apresentaram 5,94 maior chance de concordância de cárie dentária em relação aos gêmeos DZ (OR: 5,94; IC95%: 2,00–17,57; I^2 : 53%; $p= 0,001$).

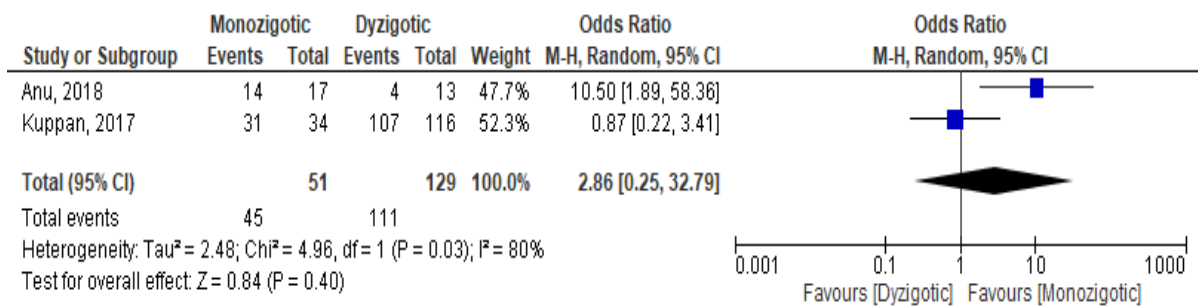
Figura 3. Gráfico de floresta da análise da concordância de cárie dentária em pares de gêmeos MZ e DZ com dentição decídua e/ou permanente.



Metanálise de concordância de cárie aferida por CPO

A Figura 4 descreve a análise quantitativa da comparação do CPO em pares de gêmeos MZ e DZ. Dois estudos avaliaram a concordância de CPO entre os pares de gêmeos, um avaliou em dentição decídua [Kuppan *et al.*, 2017] e outro em dentição permanente [Anu *et al.*, 2018]. De acordo com o gráfico de floresta não houve diferença entre os grupos de gêmeos MZ e DZ (OR: 2,86; IC95%:0,25– 32,79; I²: 80%; p=0,40).

Figura 4- Gráfico de floresta da análise da concordância de CPO em pares de gêmeos MZ e DZ.



Análise de sensibilidade para a concordância geral de cárie dentária

A análise de sensibilidade, para concordância de cárie dentária descrita nos estudos apresentada na Tabela 2, demonstrou que a exclusão do artigo de Lovelina *et al.*, 2012 (RC: 3,63, IC95%:1,68–7,84); I²= 10% e p=0,35) e do artigo de Percac *et al.*, 1984 (RC: 8,90, IC95%: 2,86 – 27,68); I²= 32% e p= 0,22) alteravam a heterogeneidade dos estudos, reduzindo-a significativamente. Todavia, em geral, não houve alteração na direção e significância dos resultados obtidos na metanálise (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de sensibilidade. Influência de cada estudo na concordância de cárie dentária entre os pares de gêmeos MZ e DZ.

Estudos	Concordância geral OR (IC95%)	Heterogeneidade I² – valor de p
Todos os estudos	5,94 (2,00 – 17,57)	53% - p=0,07
Estudos removidos		
Gedda, 1977	6,58 (1,55 – 27,88)	64% - p=0,04
Anu, 2018	5,22 (1,46 – 18,60)	59% - p=0,06
Benítez, 2005	7,41 (1,87 – 29,40)	64% - p=0,04
Lovelina, 2012	3,63 (1,68 – 7,84)	10% - p=0,35
Percac, 1984	8,90 (2,86 – 27,68)	32% - p=0,22

Risco de viés entre os estudos

Devido ao número reduzido de estudos incluídos na metanálise (menos de 10), não foi possível realizar o *Funnel Plot* e o teste de *Egger*.

Certeza da evidência

A certeza de evidência foi baixa na análise de concordância geral de cárie dentária devido ao achado de risco de viés, e muito baixa para concordância de CPO devido ao achado de inconsistência (Tabela 3).

Tabela 3. Certeza da evidência dos estudos de acordo com o GRADE.

<i>Certainty assessment</i>							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Gêmeos monozigóticos	Gêmeos dizigóticos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Concordância geral de cárie dentária												
5	estudo observacional	muito grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	associação muito forte	67/103 (65,0%)	70/174 (40,2%)	RC 5,94 (2,00 para 17,57)	398 mais por 1.000 (de 171 mais para 520 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
CPO												
2	estudo observacional	grave ^c	muito grave ^d	não grave	grave ^e	forte associação	45/51 (88,2%)	11/129 (8,5%)	RC 2,39 (0,84 para 6,78)	97 mais por 1.000 (de 13 menos para 302 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; **RC:** Razão de chances; **a-** A maioria dos estudos apresenta alto risco de viés, único estudo incluído com baixo risco de viés teve um baixo peso na metanálise; **b-** Moderada heterogeneidade foi observada, $I^2 = 53\%$; **c-** Ambos os estudos incluídos apresentaram risco de viés baixo, entre 50 a 70%; **d-** A heterogeneidade observada foi alta, $I^2 = 80\%$; **e-** Apresenta resultado significativo, $p = 0,03$ e amostra final de 156 participantes; **f-** Maioria dos estudos apresentou alto risco de viés.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise foi pioneira ao avaliar a concordância de cárie dentária entre gêmeos MZ e DZ. A revisão sistemática demonstrou que a maioria dos estudos comparando gêmeos observou associação entre genética e o desenvolvimento da cárie dentária [Horowitz, 1958; Mandsbrige, 1959; Finn e Cadwell *et al.*, 1963; Gedda *et al.*, 1977; Fairpo *et al.*, 1979; Percac *et al.*, 1984; Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993; Benítez *et al.*, 2005; Bretz *et al.*, 2005a, 2005b, 2006; Lovelina *et al.*, 2012; Kurushima *et al.*, 2015; Kuppan *et al.*, 2017; Anu *et al.*, 2018; Haworth *et al.*, 2020], entretanto alguns estudos não observaram essa associação [Silva *et al.*, 2019; Subramaniam *et al.*, 2019]. Essa discordância de resultados enseja que os mesmos, na medida do possível, sejam agrupados por meio de metanálise. Observou-se na metanálise maior concordância da experiência de cárie em gêmeos MZ, demonstrando possível influência genética.

Estudos demonstraram que fatores genéticos sobrepõem o meio ambiente ou compõem um maior percentual no desenvolvimento da cárie dentária [Gedda *et al.*, 1977; Anu *et al.*, 2018]. Alguns fatores são descritos na literatura para explicar a influência da genética na doença. A morfologia dos dentes em gêmeos MZ é semelhante e quando apresenta sulcos e fissuras mais profundos favorece acúmulo de biofilme, que na ausência/deficiência de higiene bucal contribui para o desenvolvimento da doença [Anu *et al.*, 2018]. Fluxo salivar menor e saliva mais espessa, composição da estrutura do esmalte dentário e resposta imunológica também são fatores determinantes da cárie dentária e podem ser considerados geneticamente importantes [Conry *et al.*, 1993; Silva *et al.*, 2019; Chisini *et al.*, 2020]. A época da erupção dentária e a colonização microbiana coincidentes nos gêmeos são fatores contribuintes no desenvolvimento da doença [Conry *et al.*, 1993]. Níveis mais altos de uma combinação de certos microorganismos orais, como *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus fermentum* e *Actinomyces israelii*, foram observados em maior similaridade em gêmeos MZ quando comparados a gêmeos DZ [Zheng *et al.*, 2018].

A associação entre experiência de cárie dentária e genes específicos que podem atuar como fatores de risco (genótipos variados de rs4786370 ou rs1539849, rs11003125 no gene MBL2, GT de rs11003125G e rs7501477T e GT de rs7096206G e rs7501477T) ou proteção (genes do haplotipo AG de rs17576A e rs7501477G) e juntos contribuem para a presença e severidade da doença [Abbasoğlu *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2018]. Polimorfismo de nucleotídeo único (SPN) relacionados aos genes TFIP11, AMBN, e AMELX demonstraram associação com cárie dentária [Chisini, *et al.*, 2019] e SPNs associados aos genes gustativos (TAS1R2, TAS2R38, TAS1R3 e GLUT2) também foram associados à doença [Chisini, *et al.*, 2021]. Esse conjunto de fatores é descrito na literatura para explicar a maior concordância da experiência de cárie dentária entre gêmeos MZ.

A avaliação da maior similaridade de experiência de cárie entre gêmeos MZ foi avaliada ao longo do tempo de diversas formas. A variância ou razão de variância foi citada pela primeira vez por Horowitz (1958) e foi utilizada em mais dois estudos incluídos na presente revisão [Finn e Cadwell *et al.*, 1963; Fairpo *et al.*, 1979]. Trata-se de uma fórmula que calcula a variação dentro dos pares de gêmeos MZ e DZ sobre a presença ou ausência de cárie dentária e foi observado que houve uma maior variação em todos os estudos para pares de gêmeos DZ quando comparados a pares de gêmeos MZ [Horowitz *et al.*, 1958; Finn e Cadwell *et al.*, 1963; Fairpo *et al.*, 1979]. A Herdabilidade (h^2) é um conceito teórico que estima a correlação entre as medições do fenótipo entre parentes [Vieira *et al.*, 2018]. Nos estudos incluídos nesta revisão, a estimativa da herdabilidade foi realizada comparando os pares gêmeos MZ e DZ e os resultados foram heterogêneos.

No presente estudo, a metanálise que avaliou a concordância geral da experiência de cárie dentária demonstrou diferença significativa, com maiores chances de concordância nas duas dentições (decídua e/ou permanente) para gêmeos MZ. No entanto, na análise comparando a concordância de CPO entre os pares de gêmeos, não houve diferença entre MZ e DZ. Nessa análise, foram utilizados somente dois estudos e com amostras inferiores a 200 participantes [Kuppan *et al.*, 2017; Anu *et al.*, 2018], o que pode explicar o resultado, constituindo-se em uma limitação. A comparação do CPO entre pares de gêmeos foi realizada

pelo escore total do índice, e, portanto, uma análise mais acurada de concordância que a simples presença ou ausência da doença.

Dentre os índices utilizados para avaliação da cárie dentária predominou o CPOD que quantifica a presença da doença por meio da soma dos dentes acometidos: cariados, perdidos e obturados [WHO, 2013]. Três estudos utilizaram modificação do CPOD incluído a análise de manchas brancas por transiluminação com fibra ótica, os critérios do *The National Institute of Dental and Craniofacial Research* (NIDCR) [Bretz *et al.*, 2005a, 2005b, 2006]. Em um estudo foi utilizado o ICDAS como critério de diagnóstico de cárie, índice que avalia com maior precisão os estágios iniciais e a severidade da doença [Silva *et al.*, 2009]. A cárie dentária por ser uma doença crônica de evolução lenta, a simples avaliação de presença e ausência pode não mensurar de forma precisa a concordância entre os gêmeos. Assim, as mensurações mais adequadas utilizam índices que indiquem a severidade como, por exemplo, o CPO.

Fatores de confusão como dieta rica em açúcares, higiene bucal e acesso ao cirurgião-dentista foram relatados em sete dos 19 estudos incluídos [Finn e Cadwell, 1963; Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993; Lovelina *et al.*, 2012; Kuppan *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019; Subramaniam *et al.*, 2019], entretanto, somente um estudo mencionou estratégias para minimizá-los [Silva *et al.*, 2019]. Fatores ambientais têm papel importante na ocorrência da cárie dentária e podem influenciar na possível determinação genética da doença [Fejerskov *et al.*, 2014]. Entretanto, estudos com gêmeos que viveram por décadas em ambientes separados, com hábitos de dieta e higiene diferentes, apresentaram similaridade na experiência de cárie [Booras *et al.*, 1988; Conry *et al.*, 1993]. Fatores salivares [Zheng *et al.*, 2018], composição da microbiota [Silva *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2018], morfologia dentária [Anu *et al.*, 2018] e tipo e forma das arcadas dentárias [Conry *et al.*, 1993] foram descritas para explicar tais observações.

As limitações potenciais dos estudos estão relacionadas à ausência de menção à seleção dos participantes [Horowitz *et al.*, 1958], período de realização [Anu *et al.*, 2018], ausência de critério de avaliação da zigossidade [Gedda *et al.*, 1977; Benítez *et al.*, 2005], e de mensuração da cárie dentária [Gedda *et al.*, 1977].

Ademais, houve grande variabilidade da faixa etária dos participantes incluídos, variando de 18 meses [Silva *et al.*, 2019] a 97 anos de idade [Haworth *et al.*, 2020]. A maioria dos estudos incluídos apresentou moderado risco de viés. O risco de viés foi analisado de acordo com os desenhos dos estudos, dos objetivos e da forma como foram realizadas as análises estatísticas, não necessariamente os mesmos desfechos propostos pela presente revisão. Alta variabilidade metodológica dos estudos incluídos foi observada e essa limitação foi investigada por análises de subgrupos considerando dentição decídua e dentição decídua ou permanente para minimizar o fator idade na metodologia dos estudos.

O presente estudo possui atributos positivos que merecem destaque. Um grande número de estudos foi incluído nesta revisão que foi pioneira em estudar genética comparando gêmeos e foi possível realizar duas meta-análises com estudos incluídos, fornecendo uma ampla revisão da literatura atualmente disponível. Além disso, a análise foi realizada levando-se em consideração diferentes análises (Variância, herdabilidade, correlação e concordância) proporcionando uma robustez nos presentes achados.

Todos os estudos incluídos nas metanálises demonstraram certeza da evidência considerado baixa, por se tratar de estudos transversais, que apresentam apenas um recorte temporal. Além disso, os estudos apresentaram heterogeneidade de moderada a alta e alto risco de viés o que influenciou no valor baixo observado na certeza de evidência. Somente um dos estudos incluídos apresentou baixo nível no risco de viés em todos os domínios avaliados, justificando o nível de certeza de evidência observada ter sido baixo [Lovelina *et al.*, 2012].

A cárie dentária apresenta etiologia biofilme açúcar-dependente e determinada por múltiplos fatores [Sheiham e James, 2015; Tinanoff *et al.*, 2019]. Diante disso, são necessários estudos que acompanhem indivíduos na mesma faixa etária por um maior período, em amostras representativas e controle dos fatores de confusão. Tais dados descreveriam a importância relativa das influências genéticas e ambientais para diferentes padrões de apresentação da doença. Essas evidências possibilitariam cirurgiões-dentistas mapearem com antecedência quem está sob

maior risco e mais cuidados poderiam ser utilizados na prevenção da cárie dentária nesses pacientes [Wendell *et al.*, 2010].

CONCLUSÃO

Nesta revisão sistemática com metanálise observou-se maior concordância de cárie dentária em gêmeos monozigóticos que em dizigóticos, ressaltando a influência potencial da genética no desenvolvimento da doença. Estudos com maior acompanhamento temporal, amostras representativas e rigor metodológico são necessários, tendo em vista a alta heterogeneidade e risco de viés observados nesta revisão.

Contribuições dos Autores

Todos os autores contribuíram com a concepção, análise e interpretação dos dados; eles também redigiram e revisaram criticamente o manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final e são responsáveis pelo trabalho.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Universidade Federal do Piauí e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) (código 001). O pesquisador recebeu uma bolsa do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico, nº 88887.603948).

REFERÊNCIAS

1. Abbasoğlu Z, Tanboğa İ, Küchler EC, Deeley K, Weber M, Kaspar C, Korachi M, Vieira AR. Early childhood caries is associated with genetic variants in enamel formation and immune response genes. *Caries Res.* 2015;49(1):70-7.
2. Anu V, Arsheya GS, Anjana V, Annison GK, Lakshmi Aruna MR, Alice AP, Aishwarya BA. Dental Caries Experience, Dental Anomalies, and Morphometric

Analysis of Canine among Monozygotic and Dizygotic Twins. *Contemp Clin Dent*. 2018 Sep;9(Suppl 2):S314-S317.

3. Benítez PPF, Ybarría MEQ, Castañeda NT *et al*. Agreement of dental cavity, malocclusions and gingivitis in an infant gemelar population. *Revista Habanera de Ciencias Medicas*. 2005; 4(5).
4. Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. *J Dent Res*. 1988 Sep;67(9):1150-5.
5. Bretz WA, Corby PM, Hart TC, Costa S, Coelho MQ, Weyant RJ, Robinson M, Schork NJ. Dental caries and microbial acid production in twins. *Caries Res*. 2005 May-Jun;39(3):168-72.
6. Bretz WA, Corby PM, Schork NJ, Robinson MT, Coelho M, Costa S, Melo Filho MR, Weyant RJ, Hart TC. Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits. *J Dent Res*. 2005 Nov;84(11):1047-51.
7. Bretz WA, Corby PM, Melo MR, Coelho MQ, Costa SM, Robinson M, Schork NJ, Drewnowski A, Hart TC. Heritability estimates for dental caries and sucrose sweetness preference. *Arch Oral Biol*. 2006 Dec;51(12):1156-60.
8. Cavallari T, Arima LY, Ferrasa A, Moysés SJ, Tetu Moysés S, Hirochi Herai R, Iani Werneck R. Dental caries: Genetic and protein interactions. *Arch Oral Biol*. 2019 Dec; 108:104522.
9. Chisini LA, Cademartori MG, Conde MCM, Tovo-Rodrigues L, Correa MB. Genes in the pathway of tooth mineral tissues and dental caries risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2020 Nov;24(11):3723-3738.
10. Chisini LA, Cademartori MG, Conde MCM, Costa FDS, Tovo-Rodrigues L, Carvalho RV, *et al*. Genes and SNPs in the pathway of immune response and caries risk: a systematic review and meta-analysis. *Biofouling*. 2020 Oct;36(9):1100-1116.
11. Chisini LA, Cademartori MG, Conde MCM, Costa FDS, Salvi LC, Tovo-Rodrigues L, *et al* . Single nucleotide polymorphisms of taste genes and caries:

- a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontol Scand.* 2021 Mar;79(2):147-155.
12. Conry JP, Messer LB, Boraas JC, Aeppli DP, Bouchard TJ Jr. Dental caries and treatment characteristics in human twins reared apart. *Arch Oral Biol.* 1993 Nov;38(11):937-43.
 13. Fairpo CG. Total caries experience in monozygotic and like-sexed dizygotic twins of caucasoid origin aged 5 to 15 years. *Arch Oral Biol.* 1979;24(7):491-4.
 14. Fejerskov O. Changing paradigms in concepts on dental caries: consequences for oral health care. *Caries Res.* 2004 May-Jun;38(3):182-91.
 15. Finn SB, Caldwell RC. Dental caries in twins--i. A comparison of the caries experience of monozygotic twins, dizygotic twins and unrelated children. *Arch Oral Biol.* 1963 Jul;8:571-85.
 16. Freire M, Moustafa A, Harkins DM, Torralba MG, Zhang Y, Leong P, Saffery R, Bockmann M, Kuelbs C, Hughes T, Craig JM, Nelson KE. Longitudinal Study of Oral Microbiome Variation in Twins. *Sci Rep.* 2020 May 14;10(1):7954.
 17. Gedda L, Brenci G, Oddi G. The chronogenetics of caries in primary dentition. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1977;26(1):17-20.
 18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):383-94.
 19. Haddaway NR, Collins AM, Coughlin D, Kirk S. The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138237.
 20. Haworth S, Esberg A, Lif Holgerson P, Kuja-Halkola R, Timpson NJ, Magnusson PKE, Franks PW, Johansson I. Heritability of Caries Scores, Trajectories, and Disease Subtypes. *J Dent Res.* 2020 Mar;99(3):264-270.
 21. Horowitz SI, Osborne RH, DeGeorge FV. Caries experience in twins. *Science.* 1958; 128(3319):300-301.
 22. Kaste LM, Selwitz RH, Oldakowski RJ, Brunelle JA, Winn DM, Brown LJ. Coronal caries in the primary and permanent dentition of children and

- adolescents 1-17 years of age: United States, 1988-1991. *J Dent Res.* 1996 Feb;75 Spec No:631-41.
23. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res.* 2017;96(4):380-387.
24. Kuppan A, Rodrigues S, Samuel V, Ramakrishnan M, Halawany HS, Abraham NB, Jacob V, Anil S. Prevalence and Heritability of Early Childhood Caries Among Monozygotic and Dizygotic Twins. *Twin Res Hum Genet.* 2017 Feb;20(1):43-52.
25. Kurushima Y, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, Ogata S, Yamashita M, Murakami S, Hayakawa K, Maeda Y. Influence of genetic and environmental factors on oral diseases and function in aged twins. *J Oral Rehabil.* 2015 Jan;42(1):49-56.
26. Lovelina FD, Shastri SM, Kumar PD. Assessment of the oral health status of monozygotic and dizygotic twins - a comparative study. *Oral Health Prev Dent.* 2012;10(2):135-9.
27. Mansbridge. Heredity and dental caries. *J. D. Res.*, 1959; 38(2).
28. Melo G, Dutra KL, Rodrigues Filho R, Ortega AOL, Porporatti AL, Dick B, Flores-Mir C, De Luca Canto G. Association between psychotropic medications and presence of sleep bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil.* 2018 Jul;45(7):545-554.
29. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, *et al.*, Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute, 2017. Disponível em: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
30. Meng Y, Wu T, Billings R, Kopycka-Kedzierawski DT, Xiao J. Human genes influence the interaction between *Streptococcus mutans* and host caries susceptibility: a genome-wide association study in children with primary dentition. *Int J Oral Sci.* 2019 May 30;11(2):19.

31. Ooi G, Townsend G, Seow WK. Bacterial colonization, enamel defects and dental caries in 4-6-year-old mono- and dizygotic twins. *Int J Paediatr Dent.* 2014 Mar;24(2):152-60.
32. Opal S, Garg S, Jain J, Walia I. Genetic factors affecting dental caries risk. *Aust Dent J.* 2015 Mar;60(1):2-11.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):89.
34. Percac H, Lapter V, Skrinjarić L, Muretić Z. The differences in the frequency and intensity of caries in twins. *Acta Stomatol Croat.* 1984;18(1):15-21.
35. Peres Ma, Macpherson Lmd, Weyant Rj, Daly B, Venturelli R, Mathur Mr, *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet.* 2019 Jul 20; 394(10194):249-260.
36. Petersen, PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003;31(1)3-23.
37. Sheiham A, James WP. Diet and Dental Caries: The Pivotal Role of Free Sugars Reemphasized. *J Dent Res.* 2015 Oct;94(10):1341-7.
38. Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM, Manton DJ, Leong P, Burgner DP, Scurrah KJ. Genetic and Early-Life Environmental Influences on Dental Caries Risk: A Twin Study. *Pediatrics.* 2019 May;143(5):e20183499.
39. Subramanian P, Babu KLG, Vardhana, B. Assessment of Dental Caries and Oral Hygiene Status among twins. *Journal Forensic Science and Medicine;* 2018;4: 18-22.
40. Tinanoff N, Baez Rj, Diaz Guillory C, Donly Kj, Feldens Ca, Mcgrath C, *et al.* Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: Global perspective. *Int J Paediatr Dent.* 2019 May;29(3):238-248.
41. Vieira AR, Modesto A, Marazita ML. Caries: review of human genetics research. *Caries Res.* 2014;48(5):491-506.

42. Wells, G; Shea, B; O'connell, D; Robertson, J; Peterson, J; Welch, V; Losos, M; Tugwell, P. The Newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2012. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 26 jun. 2021.
43. Wendell S, Wang X, Brown M, Cooper ME, DeSensi RS, Weyant RJ, Crout R, McNeil DW, Marazita ML. Taste genes associated with dental caries. *J Dent Res*. 2010 Nov;89(11):1198-202.
44. World Health Organization (WHO). Geneva: World Health Organization; 2013.
45. Zheng Y, Zhang M, Li J, Li Y, Teng F, Jiang H, Du M. Comparative Analysis of the Microbial Profiles in Supragingival Plaque Samples Obtained From Twins With Discordant Caries Phenotypes and Their Mothers. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Oct 16;8:361.

APÊNDICE A. Estratégia de busca nas bases

<p>Embase</p>	<p>#1'dental caries'/exp OR 'dental caries' OR 'caries'/exp OR caries OR 'dmf index'/exp OR 'dmf index' OR icdas OR 'dental decay'/exp OR 'dental decay' OR 'dental caries susceptibility'/exp OR 'dental caries susceptibility' OR 'tooth loss'/exp OR 'tooth loss'</p> <p>#2genetics OR 'genome-wide association study' OR 'genetic loci' OR 'genetic variation' OR polymorphism OR 'genetic techniques' OR 'mutagenicity tests' OR genes OR 'genetic epidemiology' OR 'genetic profile' OR 'genetic testing' OR 'gene frequency' OR 'genetic associations' OR heritability</p> <p>#3 twins OR 'twin study' OR 'twin studies as topic' OR 'diseases in twins' OR siblings OR sibling OR brothers OR brother OR sisters OR sister OR family OR familial</p> <p>#1, #2 e #3 = 616 artigos encontrados</p>
<p>Pubmed</p>	<p>#1 (desfecho) - Dental Caries [Mesh Terms] OR Caries [Text word] OR DMF Index[MeSH Terms] OR ICDAS[Text word] OR Dental decay[Text word] OR Dental Caries Susceptibility[Mesh Terms] OR tooth loss[Text Word]</p> <p>#2 (exposição) –Genetics[Mesh Terms] OR Genetics[Text word] OR Genetic[Text word] OR Genome-Wide Association Study[Mesh Terms] OR Genetic Loci[Mesh Terms] OR Genetic Variation[Mesh Terms] OR Polymorphism[Text word] OR Genetic Techniques[Mesh Terms] OR Mutagenicity Tests[Mesh Terms] OR Genes[Mesh Terms] OR Genes[Text word] OR Genetic Epidemiology [MeSH Terms] OR Genetic profile[Mesh Terms] OR Genetic Testing[Mesh Terms] OR Gene frequency[Mesh Terms] OR Genetic Associations [MeSH Terms] OR Heritability[Text Word]</p> <p>#3 (a população) – Twins[Mesh Terms] OR Twins[Text word] OR Twin[Text word] OR Twin Study [Mesh Terms] OR Twin Studies as Topic[Mesh Terms] OR Diseases in Twins[Mesh Terms] OR Siblings[Mesh</p>

	<p>Terms] OR Siblings[Text word] OR Sibling[Text word] OR Brothers[Text word] OR Brother[Text word] OR Sisters[Text word] OR Sister[Text word] OR Family[Mesh Terms] OR Family[Text word] OR familial[Text word] OR Monozygotic [Text word] OR Dizygotic [Text word]</p> <p>#4 - #1 AND #2 AND #3: 417 artigos</p>
<p>Scopus</p>	<p>((TITLE-ABS-KEY ("Dental Caries") OR TITLE-ABS-KEY (Caries) OR TITLE-ABS-KEY ("DMF Index") OR TITLE-ABS-KEY ("ICDAS") OR TITLE-ABS-KEY ("Dental decay") OR TITLE-ABS-KEY ("Dental Caries Susceptibility") OR TITLE-ABS-KEY ("tooth loss"))) and ((TITLE-ABS-KEY (Genetics) OR TITLE-ABS-KEY ("Genome-Wide Association Study") OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic Loci") OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic Variation") OR TITLE-ABS-KEY (Polymorphism) OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic Techniques") OR TITLE-ABS-KEY ("Mutagenicity Tests") OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic Epidemiology") OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic profile") OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic Testing") OR TITLE-ABS-KEY ("Gene frequency") OR TITLE-ABS-KEY ("Genetic Associations") OR TITLE-ABS-KEY (Heritability) OR TITLE-ABS-KEY (Genes))) and ((TITLE-ABS-KEY (Twins) OR TITLE-ABS-KEY (Twin) OR TITLE-ABS-KEY ("Twin Study") OR TITLE-ABS-KEY ("Twin Studies as Topic") OR TITLE-ABS-KEY ("Diseases in Twins") OR TITLE-ABS-KEY (Siblings) OR TITLE-ABS-KEY (Sibling) OR TITLE-ABS-KEY (Brothers) OR TITLE-ABS-KEY (Brother) OR TITLE-ABS-KEY (Sisters) OR TITLE-ABS-KEY (Sister) OR TITLE-ABS-KEY (Family) OR TITLE-ABS-KEY (Familial)))</p> <p>#1, #2, #3 =482</p>

Web of Science	<p>TS=(“Dental Caries” OR Caries OR "DMF Index" OR ICDAS OR “Dental decay” OR “Dental Caries Susceptibility” OR “tooth loss”)</p> <p>TS=(Genetics OR “Genome-Wide Association Study” OR “Genetic Loci” OR "Genetic Variation" OR Polymorphism OR "Genetic Techniques" OR “Mutagenicity Tests” OR Genes OR “Genetic Epidemiology” OR “Genetic profile” OR “Genetic Testing” OR “Gene frequency” OR “Genetic Associations” OR Heritability)</p> <p>TS=(Twins OR "Twin Study" OR "Twin Studies as Topic" OR "Diseases in Twins" OR Siblings OR Sibling OR Brothers OR Brother OR Sisters OR Sister OR Family OR Family OR familial)</p> <p>#1,#2 e # 3 foram resgatados 261 artigos</p>
-----------------------	--

Apêndice B. Artigos excluídos

Motivo da exclusão	Total
Duplicatas	638
Excluídos após leitura do título e resumo (não se adequavam ao tema)	1086
Não avaliou clinicamente cárie dentária	17
Incluiu somente gêmeos MZ	02
Não localizados na íntegra	08

Estudos com famílias	03
Comentário de artigo publicado	02
Carência de informações	01
Total final	1757

ANEXO A. Itens do checklist a serem incluídos no relato de Revisão sistemática ou meta-análise. PRISMA 2021

Seção/tópico	Número do Item do checklist
Título	1- Identifique o artigo como uma revisão sistemática, uma meta-análise ou ambos. Se registrado, forneça o nome do registro (como PROSPERO) e o número de registro
Correspondente/Contribuições	1A- Forneça o nome, afiliação institucional, endereço de e-mail de todos os autores do protocolo; forneça o endereço físico do autor Descreva as contribuições dos autores do protocolo e identifique o fiador da revisão
RESUMO	
Resumo estruturado	2- Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes e intervenções, avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados, limitações conclusões e implicações dos achados principais, número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO	
Justificativa	3- Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4- Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).
MÉTODOS	
Protocolo e Registro	5- Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de Elegibilidade	6- Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade,

	apresentando justificativa.
Fontes de informação	7- Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8- Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção de estudos	9- Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).
Processa de coleta de dados	10- Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11- Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.
Risco de viés em cada estudo	12- Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13- Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex: risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14- Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15- Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16- Descreva métodos de análise adicional (ex: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.

RESULTADOS	
Seleção dos estudos	17- Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18- Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés em cada estudo	19- Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados dos estudos individuais	20- Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos florest plot.
Síntese dos resultados	21- Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre os estudos	22- Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23- Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão ver item 16).
DISCUSSÃO	
Sumário da evidência	24- Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado, considere sua relevância para grupos-chave (ex: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25- Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex: risco de viés) e no nível da revisão (ex: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).
Conclusões	26- Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINNANCIAMENTO	
Financiamento	27- Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.:

	suprimento de dados); papel dos Financiadores na revisão sistemática.
--	---

**ANEXO B. Checklist JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross
Sectional Studies**

Autor	YES	NO	UNCLEAR	NOT APPLICABLE
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?				
2. Were the study subjects and the setting described in detail?				
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?				
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?				
5. Were confounding factors identified?				
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?				
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?				
8. Was appropriate statistical analysis used?				

Explanation of analytical cross sectional studies critical appraisal

Analytical cross sectional studies Critical Appraisal Tool

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?

The authors should provide clear inclusion and exclusion criteria that they developed prior to recruitment of the study participants. The inclusion/exclusion criteria should be specified (e.g., risk, stage of disease progression) with sufficient detail and all the necessary information critical to the study.

Were the study subjects and the setting described in detail?

The study sample should be described in sufficient detail so that other researchers can determine if it is comparable to the population of interest to them. The authors should provide a clear description of the population from which the study participants were selected or recruited, including demographics, location, and time period.

Was the exposure measured in a valid and reliable way?

The study should clearly describe the method of measurement of exposure. Assessing validity requires that a 'gold standard' is available to which the measure can be compared. The validity of exposure measurement usually relates to whether a current measure is appropriate or whether a measure of past exposure is needed. Reliability refers to the processes included in an epidemiological study to check repeatability of measurements of the exposures. These usually include intra-observer reliability and inter-observer reliability.

Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?

It is useful to determine if patients were included in the study based on either a specified diagnosis or definition. This is more likely to decrease the risk of bias. Characteristics are another useful approach to matching groups, and studies that did not use specified diagnostic methods or definitions should provide evidence on matching by key characteristics.

ANEXO C. Normas do Periódico “*Caries Research*”

Formatting

The preferred word processing program for manuscripts is Microsoft Word. Page and line numbering should be activated, and the level of subheadings should be indicated clearly. Footnotes should be avoided. When essential, they should be numbered consecutively and appear at the foot of the appropriate page.

Abbreviations (with the exception of those clearly well established in the field) should be explained when they are first used both in the abstract and in the main text. Units of measurement should be expressed in SI units wherever possible.

Generic names of drugs (first letter: lowercase) should be used whenever possible. Registered trade names (first letter: uppercase) should be marked with the superscript registration symbol ® or ™ when they are first mentioned. The manuscript text, tables and illustrations must be submitted in separate files.

For further technical specifications, including those regarding tables, figures, and illustrations, please refer to the Karger website.

Manuscript Arrangement

Title Page

The first page should contain a short and concise title plus a running head of no more than 80 characters. Abbreviations should be avoided.

Below the title, list all the authors' names as outlined in the article sample, which can be downloaded under Article Types. Each listed author must have an affiliation, which comprises the department, university, or organization and its location, city, state/province (if applicable), and country. Place the full postal address

of the corresponding author at the bottom of the first page, including at least one telephone number and e-mail address.

Keywords relevant to the article should be listed below the corresponding author information.

Body

Please refer to the Article Types section of the Guidelines for Authors for information on the relevant article structure, including maximum word counts and downloadable samples.

Online Supplementary Material

Online Supplementary Material may be used to enhance a publication and increase its visibility on the Web. Supplementary files (directly relevant but not essential to the conclusions of the paper) will undergo editorial review and should be submitted in a separate file with the original manuscript and with all subsequent submissions. The Editor(s) reserve(s) the right to limit the scope and length of supplementary material. Supplementary material must meet production quality standards for publication without the need for any modification or editing. For ease of reader access, we strongly recommend that files be less than 10 MB. Authors wishing to associate larger amounts of supplementary material with their article should deposit their data in an appropriate public data repository. Figures must have legends and tables require headings. All files must be named clearly. Acceptable files and formats are Word or PDF files, Excel spreadsheets (if the data cannot be converted properly into a PDF file), and multimedia files (MPEG, AVI, or QuickTime formats). All supplementary material should be referred to in the main text. A DOI number will be assigned to supplementary material, and it will be hosted online at <https://karger.figshare.com> under a [CC BY license](#).

References

In-Text Citation

References in the text should be made up of the author(s)'s name(s) (up to 2 authors) followed by the year of publication. When there are more than 2 authors, the first author's name and 'et al.' should be used. When references are made to more than 1 paper by the same author, published in the same year, they should be designated as a, b, c, etc. In-text citations should always be ordered chronologically, e.g., [Rendulic et al., 2004; Jurkevitch, 2006].

The reference list should be arranged alphabetically, then chronologically. Material submitted for publication but not yet accepted should be labelled as 'unpublished' and may not be included in the reference list. Other pre-published or related materials with a DOI, e.g. preprint manuscripts, datasets, and code, may be included.

Further information and examples can be found in the downloadable article samples in Article Types. If you are using reference management software, we recommend using the Vancouver Referencing Style.

Reference Management Software

The use of EndNote is recommended to facilitate formatting of citations and reference lists. The journal output style can be downloaded from <http://endnote.com/downloads/styles>.

Author Services

Karger Publishers offer a range of services to assist authors with the preparation of their manuscript, including discounts for language editing services offered by third parties. More information is available on the [Author Resources](#) section of the Karger homepage.

When submitting a manuscript, authors can add their [ORCID number](#) to their Karger account to ensure that their paper is accredited to them correctly.

Submission Declaration

Submission Declaration

By submitting this Manuscript for consideration for publication, the Author(s) agrees (agree) to adhere to S. Karger AG's Editorial and Peer Review policies, outlined below and available in full on the journal webpage. Should the Manuscript be transferred, with your agreement, to another S. Karger AG journal, this declaration remains valid. The present statement does not dictate any copyrights or licensing agreements; this will only be defined should the Manuscript be accepted for publication. During the review process, all rights related to the Manuscript remain with the Author(s).

The Author(s) declares (declare), that they agree to the following:

The author(s) is (are) required to disclose any relationship that could reasonably be perceived by a reader as a potential conflict of interest at the time of submission. All forms of support and financial involvement (e.g. employment, consultancies, honoraria, stock ownership and options, expert testimony, grants or patents received or pending, royalties) which took place in the previous three years should be listed, regardless of their potential relevance to the paper. Also, the nonfinancial relationships (personal, political, or professional) that may potentially influence the writing of the Manuscript should be declared. If there is no conflict of interest, please state "The Author(s) declare(s) no conflict of interest".

Financial support for the study as well as any role of funding bodies or others in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; any restrictions regarding the submission of the report for publication should be declared in the "Funding Sources" section of the Manuscript. If the funder had no role in any of the above, this should be clearly stated in the Manuscript's funding section.

All individuals who have made a significant contribution to the paper are listed as Author(s) in the Manuscript and the full and correct name, affiliation and e-mail

address of all Author(s) has been entered into the submission system. All the listed Author(s) has (have) received a final version of the Manuscript, take responsibility for the content and agree to its submission to, and publication in, the journal, including the order of Author(s) listed on the Manuscript.

The work is original and has not been previously published, whole or in part, in any language unless so noted in the cover letter and with appropriate reference in the Manuscript. The consideration of translated works for publication is at the discretion of the Editor and should be declared in the cover letter and Manuscript. By submitting your Manuscript to this journal, you accept that your Manuscript may be screened for plagiarism against previously published work. For the purposes of this agreement, preprint versions (a draft before peer review) of the work that may have been shared publicly do not constitute prior publication but must be referenced in the text of your Manuscript.

The material is not currently, and will not be, under simultaneous consideration for publication elsewhere while under consideration at this journal.

Studies involving human subjects (including research on identifiable human material and data) must have been performed with the approval of an appropriate ethics committee and with appropriate participants' informed consent in compliance with the Helsinki Declaration.

Experimental research on vertebrates or any regulated invertebrates must have been approved by the Author(s)' Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) or equivalent ethics committee and must follow internationally recognized guidelines such as the ARRIVE guidelines.

The author(s) is (are) encouraged to make all datasets on which the conclusions of the paper rely available to editors, reviewers and readers without unnecessary restriction wherever possible. In cases where research data are not publicly available on legal or ethical grounds, this should be clearly stated in the Data Availability Statement along with any conditions for accessing the data.

If the Manuscript contains third-party copyright material(s), it is the Author(s)' sole responsibility to obtain permission from the relevant copyright holder for reusing the material(s), including any associated licensing fee.

Acceptance is at S. Karger AG's discretion in accordance with its rules and processes. At any point prior to publication, including after provisional acceptance, if the Manuscript is found to be in breach of our editorial policies the Manuscript may be rejected, including rescinding acceptance. There is no prior right to publication. Manuscripts submitted will be subjected to ethical and technical checks and a peer-review process in accordance with the journal's peer review policy.

By agreeing to participate in the peer-review process all individuals agree not to transmit or otherwise make available any information, materials or other content that is offensive; or that infringes another's rights, including any intellectual property rights.

By agreeing to participate in the peer-review process all individuals agree not to impersonate any person or entity or falsely state or otherwise misrepresent your affiliation with a person or entity; or obtain, collect, store or modify personal information about other users.

By agreeing to this declaration the Author(s) confirm that information given in this Manuscript submission is truthful and correct.

The Author(s) acknowledge that Manuscripts accepted for publication by S. Karger AG will only undergo basic proofreading to check for obvious spelling and grammar mistakes. I confirm that a more in-depth language editing has been addressed prior to submission, at the Author's, respectively Authors', discretion.

A Submitting Author ensures that all Co-Authors confirm that the Submitting Author has authority to act on their behalf via the verification link sent out to all Co-Authors upon completing the submission.