



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

RONNEY BRANDÃO OSTERNO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS NA
PRIMEIRA INFÂNCIA E HIPOMINERALIZAÇÃO MOLAR-INCISIVO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Teresina

2022

RONNEY BRANDÃO OSTERNO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS NA
PRIMEIRA INFÂNCIA E HIPOMINERALIZAÇÃO MOLAR-INCISIVO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

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: Profa. Dra. Marina de Deus Moura de Lima

Coorientadora: Profa. Dra. Marcoeli Silva de Moura

Teresina

2022

COMISSÃO EXAMINADORA

1) Profa. Dra. Marina de Deus Moura de Lima

Titulação: Doutora em Odontologia, área de concentração em Patologia Bucal

2) Profa. Dra. Mariana Gonzalez Cademartori

Titulação: Doutora em Odontopediatria

3) Profa. Dra. Juliana Feltrin de Souza

Titulação: Doutora em Ciências Odontológicas

Suplente:

1) Profa. Dra. Lúcia de Fátima Almeida de Deus Moura

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

AGRADECIMENTOS

O objetivo desta seção é relembrar que este trabalho não foi pensado e executado isoladamente. Diversas mãos foram necessárias para o seu desenvolvimento. Quero registrar o meu reconhecimento em forma de agradecimento a todos aqueles que em alguma ocasião doaram seu tempo a este trabalho ou ao meu bem-estar para que eu pudesse finalizar esta missão.

A Deus, por guiar meus passos, me dar a sabedoria, o entendimento e a proteção necessária para chegar ao fim desta caminhada.

À minha querida e saudosa mãe, por todo amor, exemplo, educação e incentivo aos estudos. Obrigado por todo o cuidado, zelo, por ser sempre minha fortaleza e meu colo diante das dificuldades e ser o meu abraço nos momentos felizes. Obrigado por me ensinar a caminhar e seguir meus próprios passos. As minhas vitórias sempre serão suas!

Ao meu irmão, Gullymam Brandão; e à minha tia, Goreth Brandão. Agradeço-os pela paciência, parceria e amor! Vocês sempre sonharam comigo, me ouviram, e me aconselharam por tantas vezes e eu jamais teria chegado até aqui sem vocês!

Aos meus amigos de vida: Tiego, Rômulo, Nilvan, Fátima, Jandson e Bruno. Obrigado por fazerem parte do meu dia a dia e por serem uma rede de apoio na minha vida.

Aos meus amigos do Mestrado da UFPI, em especial à minha duplinha Najara Rodrigues e Rafaela Rhara, com as quais tive o prazer em compartilhar momentos de aflições e alegrias. A amizade e companhia de vocês foram mais que necessárias.

À minha querida orientadora profa. Dra. Marina de Deus Moura de Lima, querida professora, minha eterna admiração e respeito! Sou grato pela confiança em minha competência e trabalho e por me proporcionar esta primorosa orientação, pela convivência amistosa e alegre, por todo o conhecimento que adquiri. Minha gratidão é eterna.

Agradeço às professoras Dra. Marcoeli Moura, Dra. Cacilda Castelo Branco e Dra. Lucia de Deus a oportunidade e honra de estar inserido neste grupo de pesquisa incrível. Vocês me inspiram a sempre buscar o melhor.

Ao prof. Dr. Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz, da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) pela inestimável colaboração na construção e execução deste trabalho.

Aos professores do PPGO-UFPI por todo o conhecimento compartilhado e às funcionárias das clínicas da UFPI, Adelene e Adriana, pela acolhida e os momentos compartilhados.

“Pense em uma coisa que você sempre quis.
Agora a encontre com os olhos da mente e a sinta com o coração”.

A Bela e a Fera

RESUMO

Introdução: Hipomineralização molar-incisivo (HMI) é um defeito qualitativo de desenvolvimento do esmalte dentário com etiologia multifatorial cuja associação com doenças respiratórias na primeira infância permanece controversa. **Objetivo:** Determinar a associação entre doenças respiratórias na primeira infância e HMI, por meio de revisão sistemática com metanálise. **Metodologia:** Para a pesquisa bibliográfica, dois revisores independentes utilizaram quatro bases de dados: MEDLINE-PubMed, Scopus, EMBASE e Web of Science, além de buscas manuais e na literatura cinzenta no Google Acadêmico® e no Open Grey®. Foram incluídos estudos observacionais que investigaram associação entre doenças respiratórias na primeira infância e HMI e excluídos os sem grupo de comparação; sem distinção entre HMI e outros defeitos de desenvolvimento do esmalte, bem como estudos pilotos ou artigos com dados incompletos ou duplicados. O risco de viés dos estudos foi avaliado utilizando a JBI Critical Appraisal para estudos transversais e a escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para casos-controle e coorte. A certeza da evidência foi avaliada utilizando os critérios de classificação do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Metanálises com dados ajustados foram realizadas para avaliar a associação entre HMI e diversos problemas respiratórios ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram identificados 1.228 artigos, dos quais 27 foram incluídos. Destes, um total de 10 foram avaliados quantitativamente por meio de oito Metanálises. A maioria dos estudos transversais e de coorte apresentaram baixo risco de viés e entre os caso-controles, o risco moderado foi mais frequente. Pneumonia (RC – 3,33; 95% IC: 1,05 – 10,51), bronquite (RC = 2,16; 95% IC: 1,26 – 3,70) e asma + bronquite (RC – 2,53; 95% IC: 1,71 – 3,76) foram associadas à HMI. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todas as associações realizadas. **Conclusão:** Pneumonia, bronquite isoladamente ou associada à asma foram associadas à HMI com uma certeza da evidência muito baixa.

Palavras-chave: Hipomineralização molar-incisivo; Doenças respiratórias; Asma; Bronquite; Pneumonia.

ABSTRACT

Introduction: The molar incisor hypomineralization (MIH) is a developmental dental enamel defect with multifactorial etiology. This condition remains unclear when associated with early childhood respiratory diseases. **Objective:** To evaluate the association between early childhood respiratory problems and MIH. **Methods:** The bibliographic research was performed by two independent reviewers in four databases: MEDLINE-PubMed, Scopus, EMBASE and Web of Science in addition to manual and gray literature researches on Google Scholar® and Open Grey®. Observational studies that assessed the association between early childhood respiratory diseases and MIH were included and those with no comparison group, no distinction between MIH and other enamel defects, as well as pilot studies or articles with incomplete or duplicate data were excluded. Risk of bias was analyzed by JBI critical appraisal to cross-sectional studies and the Newcastle-Ottawa scale to case-controls and cohorts. To assess the certainty of evidence, the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) scale was used. Meta-analyses were performed to assess the association between several respiratory problems and MIH ($p < 0.05$). **Results:** 1.228 articles were identified, 27 were included and 10 quantitatively evaluated through eight meta-analyses. The risk of bias provided by the most of cross-sectional and cohort papers was low. Among the case-controls, the moderate risk was the majority. Pneumonia (OR = 3,33; 95% CI: 1,05 – 10,51), bronchitis (OR = 2,16; 95% CI: 1,26 – 3,70) and asthma + bronchitis (OR = 2,53; 95% CI: 1,71 – 3,76) were associated with MIH. The certainty of evidence was considered very low to all associations performed. **Conclusion:** MIH and Pneumonia, bronchitis and asthma + bronchitis were associated to very low certainty of evidence.

Key words: Molar incisor hypomineralization; Respiratory diseases; Asthma; Bronchitis; Pneumonia.

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DDE – Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte

EAPD – Academia Europeia de Odontopediatria

GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HSMD – Hipomineralização de Segundos Molares Decíduos

HMI – Hipomineralização Molar Incisivo

PECO – P – População, E – Exposição, C – Comparação, O – Desfecho

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO - International Prospective Register of Systematic Reviews

QVRSB – Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Bucal

Sumário

RESUMO	7
1. REVISÃO DE LITERATURA	12
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA	26
ARTIGO FORMATADO DE ACORDO COM AS NORMAS DO PERIÓDICO	28
1. INTRODUÇÃO	29
2. MÉTODOS.....	31
2.1. Tipo de estudo, protocolo e registro	31
2.2. Critérios de Elegibilidade	31
2.3. Estratégia de busca	31
2.4. Estratégia de seleção dos estudos	33
2.5. Extração de dados	34
2.6. Avaliação do risco de viés dos estudos	34
2.7. Metanálises	35
2.8. Certeza da evidência	35
3. RESULTADOS	36
3.1. Seleção Dos Estudos.....	36
3.2. Características dos estudos incluídos	36
3.3. Risco de viés dos estudos incluídos.....	48
3.4. Metanálises	52
3.4.1. Análise não ajustada	52
3.4.2. Análise ajustada	52
3.5. Certeza da evidência	55
4. DISCUSSÃO	58
5. CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

ANEXO 1 - PRISMA 2020 Checklist	69
ANEXO 2 - JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES.....	71
ANEXO 3 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES	75
ANEXO 4 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES	77

1. REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, sem limite de ano, por publicações na língua inglesa utilizando a estratégia: “Molar incisor hypomineralization” OR “Molar incisor hypomineralisation” AND “Respiratory tract disease” OR “Asthma” OR “Bronchitis” OR “Pneumonia” OR “Rhinitis” OR “Sinusitis” AND “Childhood”. Os artigos estão descritos em ordem cronológica, de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Piauí - UFPI.

Jälevik *et al.* (2001) avaliaram por meio de estudo transversal possíveis fatores etiológicos associados à HMI. Foram incluídas 516 crianças aos oito anos de idade quanto à presença de opacidades ou hipoplasias nos molares permanentes, além de questionário aos pais. A HMI foi associada a problemas de saúde durante o primeiro ano de vida (Razão de chance [RC] = 1.9; Intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = 1,1 – 3,1), asma (RC = 24; IC 95% = 5,2 - 110), pneumonia (RC = 2,5; IC 95% = 1,0 – 6.0).

Beentjes *et al.* (2002) examinaram possíveis fatores de risco e causas associadas à HMI por meio de um estudo de caso-controle. Foram incluídas 24 crianças no grupo caso e 21 no controle, apresentando idade média de 10 anos. As crianças com HMI adoeceram mais frequentemente nos quatro primeiros anos de vida ($p = 0,001$). Houve associação da condição com otite média ($p = 0,019$) e pneumonia ($p = 0,027$).

Muratbegovic *et al.* (2007) determinaram a prevalência, fatores etiológicos e as consequências clínicas da HMI por meio de estudo transversal em que 560 crianças aos 12 anos de idade foram examinadas utilizando os critérios da EAPD e questionário estruturado direcionado aos pais. A prevalência de HMI foi de 12,3%. Não houve associação da condição com amigdalite ($p = 0,06$), bronquite ($p = 0,64$) ou pneumonia ($p = 0,89$).

Lygidakis *et al.* (2008) avaliaram possíveis fatores etiológicos de HMI em um estudo de caso-controle cuja amostra foi composta por 720 crianças gregas com até 12 anos de idade. Houve avaliação clínica para o diagnóstico da condição e os pais responderam a uma entrevista sobre o histórico médico dos filhos, além de autorizarem o acesso ao histórico de saúde no prontuário da criança. Os casos de

HMI foram associados a problemas ocorridos durante o período pós-natal ($p = 0,0001$).

Wogelius *et al.* (2010) determinaram a prevalência de HMI em crianças dinamarquesas de seis a oito anos de idade por meio de estudo transversal em 745 crianças com e sem prescrição de medicamentos para asma. As crianças foram examinadas de acordo com os critérios da EAPD e os dados de registros farmacêuticos do serviço nacional de saúde dinamarquês foram utilizados. A prevalência encontrada foi 37,3% ($n = 241$) e não encontraram associação entre asma e HMI.

Souza *et al.* (2012) analisaram, por meio de estudo transversal, possíveis fatores etiológicos associados ao desenvolvimento de HMI. No estudo, foram examinadas 903 crianças brasileiras de seis a 12 anos de idade e a condição diagnosticada seguindo os critérios da EAPD, além do preenchimento de questionário estruturado contendo histórico médico desde a gravidez até o terceiro ano de vida. A prevalência da condição foi de 17,8% no grupo rural e 24,9% no grupo urbano. Para o grupo rural, HMI foi associada a febre alta ($RC = 1,91$; $IC\ 95\% = 1,07 - 3,39$) e infecção na garganta ($RC = 2,93$; $IC\ 95\% = 1,47 - 5,87$).

Sönmez *et al.* (2013) realizaram estudo transversal em Ankara, Turquia, com o objetivo de estudar possíveis fatores etiológicos associados à HMI em 4.049 crianças na faixa etária de sete a 12 anos. Para a coleta de dados utilizaram questionário direcionado às mães e exame odontológico em ambiente escolar. O diagnóstico da condição foi realizado utilizando os critérios propostos por Weerheijm *et al.*, 2003. A prevalência de HMI foi 7,7% ($n = 308$), e a condição foi associada à pneumonia ($p = 0,01$) e febre ($p = 0,007$). Os autores sugeriram que o primeiro ano de vida pode ser o período mais crítico no desenvolvimento de HMI porque coincide com a época de maturação inicial do esmalte e concluíram que a condição possui etiologia multifatorial associada a pneumonia e febre alta.

Souza *et al.* (2013) realizaram estudo transversal para determinar possíveis fatores etiológicos associados ao desenvolvimento de HMI. Foram examinadas 1.150 crianças brasileiras dos sete aos 12 anos de idade e o diagnóstico seguiu os critérios da EAPD. Os pais preencheram questionário estruturado contendo histórico médico desde a gravidez até o terceiro ano de vida. A prevalência de HMI foi de 12,3%. Não houve associação com nenhum dos fatores etiológicos estudados.

Na Arábia Saudita, Allazzam *et al.* (2014) avaliaram a prevalência e possíveis fatores etiológicos associados à HMI por meio de estudo transversal, foram incluídas 267 crianças dos oito aos 12 anos. Foram utilizados os critérios diagnósticos da EAPD, e a prevalência foi de 8,6% (n = 23). HMI foi mais frequente em crianças com história de doenças durante os primeiros quatro anos de vida, incluindo: amigdalite (p = 0,001), adenoidite (p = 0,001), asma (p = 0,001), ingestão de antibióticos (p = 0,001) e febre (p = 0,014).

Kühnisch *et al.* (2014) investigaram a associação entre HMI e doenças respiratórias, aleitamento materno, tabagismo e escolaridade dos pais em recorte da coorte GINI plus, em Munique e Wesel, Alemanha. Foram selecionadas crianças de 10 anos de idade (n = 692) nas quais foi realizado exame clínico para detecção de HMI por meio dos critérios diagnósticos preconizados pela EAPD. A ocorrência de pelo menos um episódio de doença respiratória aumentou a chance no desenvolvimento de HMI (RC = 2.48; IC 95% = 1,35 – 4,56).

Pitiphat *et al.* (2014) examinaram os efeitos dos fatores de risco pré, peri e pós-natal no desenvolvimento de HMI, por meio de estudo transversal, em um grupo de 282 crianças de Khon Kaen, Tailândia. O exame clínico seguiu os critérios recomendados pela EAPD. A prevalência da condição foi de 27.7% (n = 78) e doenças crônicas até os 3 anos de idade foram associadas à HMI (RC 2,9; IC 95% = 1.6 – 5.0). Em conclusão, problemas de saúde incluindo asma, pneumonia e amigdalite durante a primeira infância são fatores de risco para HMI (p < 0,001).

Tourino *et al.* (2016) conduziram estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência de HMI e a associação de fatores pré, peri e pós-natais em 1181 escolares do município de Lavras, Minas Gerais, Brasil com faixa etária entre oito e nove anos. Os participantes foram examinados e diagnosticados para HMI seguindo os critérios recomendados pela EAPD e questionário auto-aplicável foi enviado às mães. A prevalência de HMI foi de 20,4% (n = 241) e houve associação da condição a lesões de cárie na dentição permanente, presença de DDE nos segundos molares decíduos e asma/ bronquite (p < 0,001).

Por meio de estudo transversal realizado na Finlândia, Wuollet *et al.* (2016) investigaram a associação entre a presença de doenças infecciosas na infância, tratamento com antibióticos e a ocorrência de HMI. A amostra foi composta por 287 crianças que foram examinadas seguindo os critérios diagnósticos da EAPD.

Infecções respiratórias foram as doenças mais frequentes nos três primeiros anos de vida e as crianças com HMI procuraram atendimento médico com mais frequência que as crianças sem o defeito ($p = 0,045$), além disso, a condição foi associada à otite média aguda ($p = 0,035$), ao uso de penicilinas ($p = 0,019$), amoxicilina ($p = 0,022$) e macrolídeos ($p = 0,011$) durante a primeira infância.

Hernandez *et al.* (2018) estudaram a relação entre diversos fatores etiológicos com HMI por meio de estudo transversal realizado em Barcelona, Espanha. Foram examinadas 705 crianças na faixa etária de seis a 14 anos seguindo as diretrizes da EAPD para diagnóstico de HMI e questionário acerca das condições médicas da mãe e da criança foi preenchido pelos pais. Diante disso, encontraram uma prevalência da condição de 7.9% ($n = 56$). Houve associação entre HMI e pneumonia RC = 276,7; IC 95% = 35,1 – 2183,7), bronquite/asma (RC = 5.3; IC 95% = 2.7 - 10.1) e febre (RC = 7.8 IC = 4.1 - 14.8).

Para avaliar os fatores sistêmicos envolvidos na etiologia da HMI e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) infantil, Portella *et al.* (2018) conduziram estudo de caso-controle. Todas as crianças diagnosticadas com a condição, segundo os critérios da EAPD, atendidas na clínica de odontopediatria da Universidade Federal do Paraná, Brasil, entre 2014 e 2015 foram incluídas no grupo caso ($n = 31$) e aquelas sem a condição, para o controle ($n = 62$). Além disso, foi utilizado questionário direcionado às mães versando sobre aspectos de saúde nos período peri e pós-natais. Apenas episódios de febre estiveram associados a HMI (RC = 3,57; IC 95% = 1,23 - 9.52). Asma (RC = 1,00; IC 95% = 0,18 – 5,46), pneumonia (RC = 1,44; IC 95% = 0,34 – 6,11) e bronquite (RC = 1,50; IC 95% = 0,58 – 3,91) não foram associadas à condição.

Em Izmir, Turquia, Kılınç *et al.* (2019) realizaram estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência, severidade e fatores de risco associados à HMI. Para o exame clínico, foram utilizados os critérios da EAPD e 1.237 crianças com idade entre nove e 10 anos foram avaliadas clinicamente. Um questionário contendo questões relacionadas aos períodos peri e pós-natal foi respondido pelas mães. A prevalência encontrada de HMI foi 11,5% ($n = 142$) e a condição foi associada a problemas de saúde como asma ($p < 0,01$), bronquite ($p < 0,01$) e febre alta durante a primeira infância ($p < 0,01$).

Mejía *et al.* (2019) avaliaram a prevalência, severidade e fatores de risco associados à HMI em Medellín, Colômbia, por meio de estudo transversal que utilizou questionário contendo questões sobre a saúde da criança até o terceiro ano de vida, bem como exame clínico em escolares ($n = 1.075$) dos seis aos 15 anos de idade seguindo os critérios diagnósticos da EAPD. A prevalência de HMI foi 11,2% ($n = 120$) e a condição foi associada a problemas respiratórios na primeira infância (RC = 2,48; IC 95% = 1,63 – 3,78).

Flexeder *et al.* (2020) compararam, por meio de coorte, a associação entre asma ou medicação para asma e HMI. A amostra foi composta por 730 participantes com idades entre 10 e 15 anos da coorte GINIplus/LISA em Munique, Alemanha. Os participantes foram examinados para diagnóstico de HMI por meio dos critérios da EAPD. As informações de saúde foram coletadas dos questionários auto-aplicáveis preenchidos pelos pais durante os estudos LISA e GINIplus. Não houve associação entre asma e HMI ($p > 0.05$) no seguimento de 10 anos. No acompanhamento de 15 anos, HMI foi associada à presença de asma sem uso de medicações (RC = 2,56; IC 95% = 1,03 – 6,37).

Hernandez *et al.* (2020) estudaram o efeito das doenças alérgicas no desenvolvimento de HMI por meio de um estudo de caso controle com 102 crianças espanholas na faixa etária dos oito aos 12 anos que já haviam sido diagnosticadas com a condição em um estudo anterior do mesmo autor. HMI foi associada à bronquite asmática/asma (RC = 1,707; IC 95% = 1,05 – 2,76).

Para investigar a relação existente entre HMI e fatores pré, peri e pós-natais em crianças coreanas, Lee *et al.* (2020) realizaram um estudo de caso-controle. A amostra foi composta por 1.191 indivíduos (caso $n = 607$; controle $n = 584$) com idades variando entre seis e 13 anos. O diagnóstico da condição foi baseado nos critérios da EAPD e um questionário auto-aplicável contendo detalhes médicos correspondentes aos períodos pré, peri e pós-natais foi entregue aos pais no momento do exame. Houve associação entre HMI e infecções respiratórias (RC = 1,33; IC 95% = 1,00 – 1,77).

Wogelius *et al.* (2020) conduziram estudo transversal de base populacional com crianças dinamarquesas aos nove anos de idade. Um total de 1.837 participantes foram examinados utilizando os critérios diagnósticos da EAPD durante consultas regulares nas clínicas odontológicas públicas. Os dados acerca da

exposição foram coletados dos registros públicos de saúde da Dinamarca. A prevalência de HMI foi de 29.5% (n = 542). Não houve associação entre asma ou utilização de medicamentos para a condição e a ocorrência de HMI (RC = 1,28; IC 95% = 0,86 – 1,91).

Bezamat *et al.* (2021) estudaram, por meio de estudo transversal, a associação entre HMI e alterações nos genes IRF6 e TGFA e suas interações com fatores ambientais em uma amostra de 1.065 indivíduos brasileiros e turcos. O diagnóstico da condição foi realizado utilizando os critérios da EAPD. Os autores encontraram associação entre HMI e a ingestão de qualquer tipo de medicamento até os três anos de idade.

Com o objetivo de avaliar a associação entre fatores sistêmicos ocorridos nos períodos pré, peri e pós-natais e HMI, Fonseca-Sousa *et al.* (2021) realizaram estudo transversal de base populacional com crianças brasileiras. Foram examinadas 731 crianças para o diagnóstico da condição seguindo os critérios da EAPD e um questionário foi direcionado às mães. De todas as variáveis estudadas, apenas uso de medicações durante a primeira infância foi associado à presença de HMI (Razão de prevalência [RP] = 2,18; IC 95% = 1,06 – 4.48).

Por meio de estudo transversal, Sulaimani *et al.* (2021) estudaram possíveis fatores etiológicos relacionados à HMI e determinaram a prevalência da condição em meninas sauditas na faixa etária dos sete aos nove anos (n = 711). No exame clínico, utilizaram os critérios da EAPD para diagnóstico da condição. Um questionário foi desenvolvido pelos autores e respondido pelos pais. A prevalência de HMI foi 21,83% (n = 117) e não houve associação entre HMI e asma (p = 0,283) ou amigdalite (p = 0,769).

Acosta *et al.* (2022) avaliaram a possível associação existente entre a presença de HMI, o uso de medicações utilizadas durante o parto e patologias ocorridas durante o primeiro ano de vida. A amostra foi composta por 79 crianças espanholas com idades entre seis e nove anos que foram examinadas para o diagnóstico da condição de acordo com o critérios de Ghanim *et al.* (2015). O histórico médico do parto e do primeiro ano de vida da criança foi acessado por meio dos prontuários médicos do hospital. A prevalência de defeitos hipomineralizados foi 54,43% (n = 43) e houve associação da condição com infecções graves (p = 0,02) e uso de antibióticos (p = 0,04).

Almuallem *et al.* (2022) investigaram a prevalência e a características das lesões hipomineralizadas em escolares sauditas, além de possíveis fatores etiológicos relacionados aos defeitos. Crianças de oito a 12 anos de idade ($n = 1.562$) foram examinadas para HMI seguindo as diretrizes de Ghanim *et al.* (2015) e um questionário foi enviado aos pais com perguntas acerca dos períodos pré e perinatal, bem como o histórico médico da criança durante a primeira infância. A prevalência de HMI foi 15.2% ($n = 218$) e a condição foi associada a desconforto respiratório (RC = 5,98; IC 95% = 9,34 – 20,16) e amigdalite (RC = 12,65; IC 95% = 9,12 – 44,62)

Mariam *et al.* (2022) realizaram um estudo de caso-controle em Chandigarh, Índia, para avaliar possíveis fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento da HMI. Um total de 315 crianças (104 crianças com o defeito e 211 sem a condição) de oito a 12 anos de idade foram examinadas para o diagnóstico da condição utilizando os critérios da EAPD. Além do exame, foram realizadas a análise de fatores de risco e um questionário direcionado às mães contendo informações sobre a gravidez e o período pós-natal. Dentre os fatores estudados, tonsilite (RC = 3,0; IC 95% = 1,169 – 7,7), bronquite (RC = 2,57; IC 95% = 1,34 – 4,9), febre (RC = 7,61; IC 95% = 3,28 – 17,6), doenças ocorridas durante a primeira infância (RC = 5,21; IC 95% = 3,0 – 9,04) e utilização de amoxicilina + clavulanato de potássio (RC = 3,01; IC 95% = 1,63 – 5,55) foram associados à HMI ($p < 0,05$).

Quadro 1: Estudos que avaliaram fatores associados à HMI.

AUTOR, ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS DO ESTUDO	AMOSTRA	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Jälevik <i>et al.</i> , 2001	Transversal	Determinar possíveis fatores etiológicos para HMI	516 crianças com idade média de oito anos de idade	Índice DDE Modificado	HMI foi associada a problemas de saúde durante o primeiro ano de vida (RC = 1,9; IC 95% = 1,1 – 3,1), asma (RC = 24; IC 95% = 5,2 - 110) e pneumonia (RC = 2.5; IC 95% = 1,0 – 6,0)
Beentjes <i>et al.</i> , 2002	Caso-control	Avaliar os fatores de risco e as possíveis causas de HMI.	45 crianças com média de 9.9 anos de idade	Não informado	Houve associação entre HMI e otite média (p = 0,019), pneumonia (p = 0,027) e febre alta (p = 0,05)
Muratbegovic <i>et al.</i> , 2007	Transversal	Estabelecer a prevalência, investigar o histórico etiológico e as consequências clínicas da HMI.	560 crianças com 12 anos de idade	EAPD	Não houve associação entre HMI e amigdalite (p = 0,06), bronquite (p = 0,64) ou pneumonia (p = 0,89)

Lygidakis <i>et al.</i> , 2008	Caso- controle	Avaliar os potenciais fatores etiológicos de HMI	945 crianças até os 12 anos de idade	EAPD	HMI foi associada a problemas respiratórios no trato superior e inferior ($p = 0,0001$)
Wogelius <i>et al.</i> , 2010	Transversal	Examinar a prevalência e fatores associados à HMI	745 crianças de seis a oito anos de idade	EAPD	Não houve associação entre asma e HMI.
Souza <i>et al.</i> , 2012	Transversal	Analisar os fatores associados ao desenvolvimento de HMI	903 crianças de seis a 12 anos de idade	EAPD	Para o grupo rural, HMI foi associada a febre alta (RC = 1,91; IC 95% = 1,07 – 3,39) e infecção na garganta (RC = 2,93; IC 95% = 1,47 – 5,87)
Sönmez <i>et al.</i> , 2013	Transversal	Examinar os fatores envolvidos no desenvolvimento da HMI	4.049 crianças de sete a 12 anos de idade	EAPD	Houve associação entre HMI e pneumonia ($p = 0,001$), febre ($p =$ 0,007), mas não com asma ($p = 0,452$) ou infecções do trato respiratório ($p =$ 0,359)

Souza <i>et al.</i> , 2013	Transversal	Determinar potenciais fatores etiológicos relacionados à HMI	1.151 crianças de sete a 12 anos de idade	EAPD	Não houve associação entre HMI e pneumonia ($p = 0,88$), bronquite ($p = 0,42$) ou febre alta ($p = 0,4$)
Allazzam <i>et al.</i> 2014	Transversal	Determinar a prevalência e possíveis fatores etiológicos associados à HMI em crianças	267 crianças de oito a 12 anos de idade	EAPD	Houve associação entre HMI e amigdalite ($p = 0,001$), adenoide ($p = 0,001$), asma ($p = 0,001$), febre ($p = 0,014$) e ingestão de antibióticos ($p = 0,001$)
Kühnisch <i>et al.</i> , 2014	Transversal	Avaliar a associação entre HMI e doenças respiratórias, aleitamento materno, tabagismo materno e escolaridade dos pais	692 crianças de 10 anos de idade	EAPD	HMI foi associada à ocorrência de doença respiratória na primeira infância (OR = 2,48; IC 95% = 1,35 – 4,56)
Pitiphat <i>et al.</i> , 2014	Transversal	Examinar os efeitos dos fatores de risco pré, peri e pós-natais no desenvolvimento de HMI	420 crianças entre sete e oito anos de idade	EAPD	Asma ($p < 0,001$), pneumonia ($p < 0,001$) e amigdalite ($p < 0,001$) foram associadas à HMI

Tourino <i>et al.</i> , 2016	Transversal	Descrever a prevalência de HMI e investigar potenciais fatores etiológicos associados	1.181 crianças entre oito e nove anos de idade	EAPD	Houve associação entre HMI e pneumonia ($p = 0,006$), asma e/ou bronquite ($p < 0,001$), hospitalização ($p = 0,029$) e uso de antibióticos ($p = 0,025$)
Wuollet <i>et al.</i> , 2016	Transversal	Avaliar se doenças infantis ou medicamentos estão associados à HMI	287 crianças entre sete e 12 anos de idade	EAPD	HMI foi associada à otite média aguda ($p = 0,035$), ao uso de penicilinas ($p = 0,019$), amoxicilina ($p = 0,022$) e macrolídeos ($p = 0,011$) durante a primeira infância
Hernandez <i>et al.</i> , 2018	Transversal	Avaliar a força da associação entre diversos fatores etiológicos e HMI	705 crianças na faixa etária de seis a 14 anos e 11 meses de idade	EAPD	Houve associação entre HMI e pneumonia (RC = 276,7; IC 95% = 35,1 – 2183,7), bronquite/asma (RC = 5,3; IC 95% = 2,7 – 10,1) e febre (RC = 7,8 IC = 4,1 – 14,8)
Portella <i>et al.</i> , 2018	Caso-controle	Avaliar fatores sistêmicos relacionados à HMI e o impacto na QVRSB	93 crianças na faixa etária entre seis e 13 anos de idade	EAPD	Não houve associação entre HMI e asma (RC = 1,00; IC 95% = 0,18 – 5,46), pneumonia (RC = 1,44; IC 95% = 0,34 – 6,11) ou bronquite (RC = 1,50; IC 95% = 0,58 – 3,91)

Kilinç <i>et al.</i> , 2019	Transversal	Determinar a prevalência, severidade e fatores de risco associados à HMI	1237 crianças com idade entre nove e 10 anos	EAPD	HMI foi associada a asma ($p < 0,01$), bronquite ($p < 0,01$) e febre ($p < 0,01$)
Mejía <i>et al.</i> , 2019	Transversal	Determinar a severidade, prevalência e fatores de risco associados à HMI	1075 participantes entre seis e 15 anos de idade	EAPD	HMI foi associada a problemas respiratórios na primeira infância (RC = 2,48; IC 95% = 1,63 – 3,78)
Flexeder <i>et al.</i> , 2020	Coorte Prospectivo	Avaliar a associação entre asma e HMI	730 participantes com idade entre 10 e 15 anos	EAPD	Não houve associação entre asma e HMI ($p > 0,05$) no seguimento de 10 anos. Aos 15 anos, houve associação entre HMI e asmáticos sem uso de medicações inalatórias (RC = 2,56; IC 95% = 1,03 – 6,37)
Hernandez <i>et al.</i> , 2020	Caso-controlado	Investigar o efeito das doenças alérgicas no desenvolvimento de HMI	102 crianças entre oito e 12 anos de idade	EAPD	HMI foi associada à bronquite asmática/asma (RC = 1,707; IC 95% = 1,05 – 2,76)

Lee <i>et al.</i> , 2020	Caso-control	Investigar a relação entre HMI e fatores pré, peri e pós-natais	1.191 crianças entre seis e 13 anos de idade	EAPD	Houve associação entre HMI e infecções respiratórias (RC = 1,33; IC 95% = 1,00 – 1,77)
Wogelius <i>et al.</i> , 2020	Transversal	Examinar a associação entre a asma ou o uso de medicamentos para asma e a prevalência de HMI	1.837 crianças de nove anos de idade	EAPD	Não houve associação entre asma ou utilização de medicamentos para a condição e a ocorrência de HMI (RC = 1,28; IC 95% = 0,86 – 1,91)
Bezamat <i>et al.</i> , 2021	Transversal	Estudar a associação entre HMI e alterações nos genes IRF6 e TGFA e suas interações ambientais	1.065 indivíduos	EAPD	Houve associação entre HMI e a ingestão de qualquer tipo de medicamento até os três anos de idade ($p = 0,0002$)
Fonseca-Souza <i>et al.</i> , 2021	Transversal	Avaliar os fatores sistêmicos associados à HMI	784 crianças de oito anos de idade	EAPD	Uso de medicações durante a primeira infância foi associado à presença de HMI (RP = 2,18; IC 95% = 1,06 – 4,48)

Sulaimani <i>et al.</i> , 2021	Transversal	Determinar a prevalência de HMI	711 crianças entre sete e nove anos de idade	EAPD	Não houve associação entre HMI e asma ($p = 0,283$) ou amigdalite ($p = 0,769$)
Acosta <i>et al.</i> , 2022	Transversal	Avaliar a associação entre HMI e patologias no primeiro ano de vida	79 crianças entre seis e nove anos de idade	Ghanim <i>et al.</i> , 2015	Houve associação de HMI com infecções graves ($p = 0,02$) e com o uso de antibióticos ($p = 0,042$)
Almuallem <i>et al.</i> , 2022	Transversal	Investigar a prevalência de HMI/HSMD e os possíveis fatores etiológicos associados	1562 crianças entre oito e 12 anos de idade	Ghanim <i>et al.</i> , 2015	HMI foi associada a desconforto respiratório (RC = 5,98; IC 95% = 9,34 – 20,16) e amigdalite (RC = 12,65; IC 95% = 9,12 – 44,62)
Mariam <i>et al.</i> , 2022	Caso-controle	Examinar possíveis fatores de risco para HMI	315 crianças entre oito e 12 anos de idade	EAPD	HMI foi associado a tonsilite (RC = 3,0; IC 95% = 1,169 – 7,7), bronquite (RC = 2,57; IC 95% = 1,34 – 4,9), febre (RC = 7,61; IC 95% = 3,28 – 17,6), doenças ocorridas durante a primeira infância (RC = 5,21; IC 95% = 3,0 – 9,04)

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Acosta E, Cortes O, Guzman S, Catala M, Lorente M, Arense JJ. Relationship between molar incisor hypomineralization, intrapartum medication and illnesses in the first year of life. *Sci Rep* 2022;12(1):1637.
2. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OAS. Molar Incisor Hypomineralization, Prevalence, and Etiology. *International Journal of Dentistry*. 2014;1–8.
3. Almualllem Z, Alsuhaime A, Alqudayri A, Aljarid S, Mousa Alotaibi M, Alkraidia R, Faden R, Mojaleed F, Alruwaithi M, Al-Huraishi H. Prevalence and possible aetiological factors of molar incisor hypomineralisation in Saudi children: A cross-sectional study. *The Saudi dental journal* 2022; 34(1):36-44.
4. Beentjes V, Weerheijm K, Groen H. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *European journal of paediatric dentistry* 2002; 3(1): 9-13.
5. Bezamat M, Souza JF, Silva FMF, Corrêa EG, Fatturi AL, Brancher JA, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *Cray J*, organizador. *PLoS ONE* 2021; 16(1):e0241898.
6. Flexeder C, Kabary Hassan L, Standl M, Schulz H, Kühnisch J. Is There an Association between Asthma and Dental Caries and Molar Incisor Hypomineralisation? *Caries Res*. 2020; 54(1):87-95.
7. Fonseca-Souza G, Fatturi AL, Fraiz FC, Assunção LR da S, Feltrin-Souza J. What are the Systemic Factors Associated with the Molar-Incisor Hypomineralization Etiology? *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr*. 2021;21:e0041.
8. Hernandez M, Boj J, Espasa E, Planells P, Peretz B. Molar-Incisor Hypomineralization: Positive Correlation with Atopic Dermatitis and Food Allergies. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2018; 42(5): 344-348.
9. Hernandez M, Mendioroz J. Molar-Incisor Hypomineralisation and Allergic March. *Acta Stomatologica Croatica* 2020; 54(2): 130-5.
10. Jälevik B, Norén G, Klingberg G, Barregård L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *European Journal of Oral Sciences* 2001; 109(4): 230-234.
11. Kılınç G, Çetin M, Köse B, Ellidokuz H. Prevalence, aetiology, and treatment of molar incisor hypomineralization in children living in Izmir City (Turkey). *International Journal of Paediatric Dentistry* 2019; 29(6):775-82.
12. Kühnisch J, Mach D, Thiering E, Brockow I, Hoffmann U, Neumann C, Heinrich-Weltzien R, Bauer C, Berdel D, Von Berg A, Koletzko S, Garcia-Godoy F, Hickel R, Heinrich J, & GINI Plus 10 Study Group. Respiratory diseases are associated with molar-incisor hypomineralizations. *Swiss Dental Journal* 2014; 124(3):286-93.
13. Lee D, Kim Y, Oh Kim S, Choi S, Kim J, Lee J, Kim H, Shin J, Lee N, Kim S, Ra J, Kim J, Yang Y. Factors Associated with Molar-Incisor Hypomineralization: A Population-Based Case-Control Study. *Pediatric Dentistry* 2020; 15;42(2):134-40.
14. Lygidakis N, Dimou G, Marinou D. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2008; 9(4):207-17.
15. Mariam S, Goyal A, Dhareula A, Gauba K, Bhatia SK, Kapur A. A case-controlled investigation of risk factors associated with molar incisor hypomineralization

- (MIH) in 8-12 year-old children living in Chandigarh, India. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2022; 23(1):97-107.
16. Mejía JD, Restrepo M, González S, Álvarez LG, Santos-Pinto L, Escobar A. Molar Incisor Hypomineralization in Colombia: Prevalence, Severity and Associated Risk Factors. *The Journal of clinical pediatric dentistry* 2019; 43(3): 185-9.
 17. Muratbegovic A, Markovic N, Ganibegovic Selimovic M. Molar incisor hypomineralisation in Bosnia and Herzegovina: aetiology and clinical consequences in medium caries activity population. *European Archives of Paediatric Dentistry: Official Journal Of The European Academy of Paediatric Dentistry* 2007; 8(4):189-94.
 18. Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *European Journal of Oral Sciences* 2014; 122(4):265-70.
 19. Portella PD, Fraiz FC, Soares RC, Nagata AG, Tomaz C de O, Assunção LR da S. Molar-incisor hypomineralization and associated factors: a case-control Study. *Pesquisa Brasileira de Odontopediatria e Clínica Integrada* 2018; 18(1):4320.
 20. Sönmez H, Yıldırım G, Bezin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2013; 14(6):375-80.
 21. Souza J, Costa-Silva C, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon A, Cordeiro R. Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *European archives of paediatric dentistry: Official Journal of the European Academy of Paediatric Dentistry* 2012; 13(4):164-70.
 22. Souza J, Jeremias F, Costa-Silva C, Santos-Pinto L, Zuanon A, Cordeiro R. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH) in Brazilian children. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2013; 14(4):233-8.
 23. Sulaimani GS, Hejazi OL, Lingawi H. The Prevalence and Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization among Female School Children. *The Open Dentistry Journal* 2021; 15(1): 184-90.
 24. Tourino L, Corrêa-Faria P, Ferreira R, Bendo C, Zarzar P, Vale M. Association Between Molar Incisor Hypomineralization in Schoolchildren and Both Prenatal and Postnatal Factors: A Population-Based Study. *PLoS ONE* 2016; 11(6):e0156332.
 25. Wogelius P, Haubek D, Nechifor A, Norgaard M, Tvedebrink T, Poulsen S. Association between use of asthma drugs and prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in 6 - to - 8 - year - old Danish children. *Community Dentistry And Oral Epidemiology* 2010; 38(2):145-51.
 26. Wogelius P, Viuff J, Haubek D. Use of asthma drugs and prevalence of molar incisor hypomineralization. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2020; 30(6):734-40.
 27. Wuollet E, Laisi S, Salmela E, Ess A, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization and the association with childhood illnesses and antibiotics in a group of Finnish children. *Acta odontologica Scandinavica* 2016; 74(5):416-22.

ARTIGO FORMATADO DE ACORDO COM AS NORMAS DO PERIÓDICO

RESUMO

Introdução: Hipomineralização molar-incisivo (HMI) é um defeito qualitativo de desenvolvimento do esmalte dentário com etiologia multifatorial cuja associação com doenças respiratórias na primeira infância permanece controversa. **Objetivo:** Determinar a associação entre doenças respiratórias na primeira infância e HMI, por meio de revisão sistemática com metanálise. **Metodologia:** Para a pesquisa bibliográfica, dois revisores independentes utilizaram quatro bases de dados: MEDLINE-PubMed, Scopus, EMBASE e Web of Science, além de buscas manuais e na literatura cinzenta no Google Acadêmico® e no Open Grey®. Foram incluídos estudos observacionais que investigaram associação entre doenças respiratórias na primeira infância e HMI e excluídos os sem grupo de comparação; sem distinção entre HMI e outros defeitos de desenvolvimento do esmalte, bem como estudos pilotos ou artigos com dados incompletos ou duplicados. O risco de viés dos estudos foi avaliado utilizando a JBI Critical Appraisal para estudos transversais e a escala de Avaliação de Qualidade Newcastle-Ottawa para casos-controle e coorte. A certeza da evidência foi avaliada utilizando os critérios de classificação do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Metanálises com dados ajustados foram realizadas para avaliar a associação entre HMI e diversos problemas respiratórios ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram identificados 1.228 artigos, dos quais 27 foram incluídos. Destes, um total de 10 foram avaliados quantitativamente por meio de oito Metanálises. A maioria dos estudos transversais e de coorte apresentaram baixo risco de viés e entre os caso-controles, o risco moderado foi mais frequente. Pneumonia (RC – 3,33; 95% IC: 1,05 – 10,51), bronquite (RC = 2,16; 95% IC: 1,26 – 3,70) e asma + bronquite (RC – 2,53; 95% IC: 1,71 – 3,76) foram associadas à HMI. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todas as associações realizadas. **Conclusão:** Pneumonia, bronquite isoladamente ou associada à asma foram associadas à HMI com uma certeza da evidência muito baixa.

Palavras-chave: Hipomineralização molar-incisivo; Doenças respiratórias; Asma; Bronquite; Pneumonia.

1. INTRODUÇÃO

A hipomineralização molar-incisivo (HMI) é um defeito qualitativo de desenvolvimento do esmalte dentário em que pelo menos um primeiro molar permanente é afetado, podendo envolver incisivos (Weerheijm *et al.*, 2004) e apresenta prevalência global estimada em 14,3% (Zhao *et al.*, 2018).

Clinicamente, a condição caracteriza-se por opacidades demarcadas que variam do branco ao amarronzado de acordo com a severidade da condição e está frequentemente associada à carie dentária (Bozal, *et al.*, 2015; Tourino *et al.*, 2016; Raposo *et al.*, 2019). O esmalte hipomineralizado apresenta redução na quantidade mineral, fato que o torna friável e suscetível à perda de estrutura pós-eruptiva. As falhas recorrentes no tratamento restaurador dos dentes afetados são comuns e ocasionam aumento na quantidade de reintervenções odontológicas (Bozal *et al.*, 2015; Elhennawy *et al.*, 2017).

Nesse contexto apresenta-se como um desafio na clínica odontopediátrica, já que a inflamação pulpar decorrente da exposição dentinária dificulta a anestesia e gera medo e ansiedade nas crianças (Dixit *et al.*, 2018, Jälevik, *et al.*, 2022). Além disso, este defeito impacta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) dos indivíduos afetados (Pitiphat *et al.*, 2012; Dantas-Neta. *et al.*, 2016; Hubbard *et al.*, 2017; Schneider *et al.*, 2018; Raposo *et al.*, 2019; Farias *et al.*, 2021, Cerqueira-Silva *et al.*, 2022).

A etiologia da HMI é multifatorial com influência de condições ambientais, além dos fatores genéticos e epigenéticos (Mejía *et al.*, 2019; Lima *et al.*, 2020). Dentre os fatores ambientais, as doenças respiratórias na primeira infância destacam-se pela alta prevalência (Houda, *et al.*, 2018) e são frequentemente associados a episódios de hipoventilação e hipóxia (McNicholas *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2021). A redução da oxigenação associada à acidose respiratória decorrente da hipóxia pode alterar o pH da matriz do esmalte e afetar o estágio de maturação da amelogênese inibindo a ação de enzimas e alterando o crescimento dos cristais de hidroxiapatita (Garg *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2017; Hernandez *et al.*, 2018). Portanto, fatores que atuam durante a primeira infância podem ocasionar defeitos de desenvolvimento do esmalte, dentre eles a HMI (Elhennawy *et al.*, 2017).

Estudos têm avaliado a associação entre doenças respiratórias na primeira infância e hipomineralização dentária (Elfrink et al., 2012; Ghanim, *et al.*, 2012; Meija et al., 2019), porém os resultados ainda permanecem indefinidos (Sönmez *et al.*, 2013, Wuollet *et al.*, 2016, Da Silva *et al.*, 2017). O objetivo desta revisão sistemática é determinar a associação entre problemas respiratórios na primeira infância e HMI.

2. MÉTODOS

2.1. Tipo de estudo, protocolo e registro

Esta revisão sistemática centrada na questão “existe associação entre problemas respiratórios na primeira infância e HMI?” seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA Statement) (Page *et al.*, 2021) (ANEXO 1) e foi registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42022320707.

2.2. Critérios de Elegibilidade

O instrumento PECO foi utilizado para definir a pergunta de pesquisa do estudo: (P - Indivíduos dentados sem restrição de idade; E - Indivíduos com problemas respiratórios diagnosticado por médico ou por relato dos pais; C - Indivíduos sem problemas respiratórios; O - Hipomineralização molar-incisivo diagnosticada por profissional de saúde bucal).

Foram incluídos estudos transversais, caso-controle e coorte (prospectiva e retrospectiva) que associaram problemas respiratórios na primeira infância à HMI e excluídos estudos sem grupo de comparação, sem distinção entre HMI e outros defeitos de desenvolvimento do esmalte e, ainda, estudos pilotos ou artigos com dados incompletos.

2.3. Estratégia de busca

Foi realizada pesquisa bibliográfica em quatro bases de dados Medline/PubMed (National Library of Medicine), Scopus (Elsevier), EMBASE (Elsevier) e Web of Science (Clarivate Analytics) sem limites de idioma e ano de publicação.

A pesquisa foi realizada em Outubro de 2022. A estratégia de busca utilizada no Pubmed encontra-se listada abaixo e foi adaptada para as demais bases de dados. Para o gerenciamento de referências e remoção de artigos duplicados, de forma automática e manual, foram utilizados o software Endnote Web® e Rayyan®.

#1 (EXPOSIÇÃO) - Respiratory Tract Diseases[Mesh term] OR Respiratory Tract Diseases[Text word] OR Disease, Respiratory Tract[Text word] OR Diseases, Respiratory Tract[Text word] OR Respiratory Tract Disease[Text word] OR Tract

Disease, Respiratory[Text word] OR Tract Diseases, Respiratory[Text word] OR Respiratory Hypersensitivity[Mesh Term] or Respiratory Hypersensitivity[Text word] OR Airway Hyper-Responsiveness[Text word] OR Airway Hyper Responsiveness[Text word] OR Hyper-Responsiveness, Airway[Text word] OR Hypersensitivity, Respiratory[Text word] OR Hypersensitivities, Respiratory[Text word] OR Respiratory Hypersensitivities[Text word] OR Asthma[Mesh term] OR Asthma[Text word] OR Asthmas[Text word] OR Bronchial Asthma[Text word] OR Asthma, Bronchial OR Rhinitis[Mesh terms] OR Rhinitis [Text word] OR Rhinitides[Text word] OR Nasal Catarrh[Text word] OR Catarrh, Nasal[Text word] OR Catarrhs, Nasal[Text word] OR Nasal Catarrhs[Text word] OR Rhinitis, Allergic[Mesh Term] OR Rhinitis, Allergic[Text word] OR Allergic Rhinitides[Text word] OR Rhinitides, Allergic[Text word] OR Allergic Rhinitis[Text word] OR Respiratory Tract Infections[Mesh term] OR Respiratory Tract Infections[Text word] OR Infection, Respiratory Tract[Text word] OR Respiratory Tract Infection[Text word] OR Infections, Respiratory[Text word] OR Infections, Respiratory Tract[Text word] OR Respiratory Infections[Text word] OR Upper Respiratory Tract Infections[Text word] OR Upper Respiratory Infections[Text word] OR Upper Respiratory Tract Infection[Text word] OR Infections, Upper Respiratory Tract[Text word] OR Infections, Upper Respiratory[Text word] OR Respiratory Infection, Upper[Text word] OR Bronchitis[Mesh Term] OR Bronchitis[Text word] OR Bronchitides[Text word] OR Pneumonia[Mesh term] OR Pneumonia[Text word] OR Pneumonias[Text word] OR Lobar Pneumonia[Text word] OR Lobar Pneumonias[Text word] OR Pneumonias, Lobar[Text word] OR Pneumonia, Lobar[Text word] OR Experimental Lung Inflammation[Text word] OR Experimental Lung Inflammations[Text word] OR Inflammation, Experimental Lung[Text word] OR Lung Inflammation, Experimental[Text word] OR Lung Inflammations, Experimental[Text word] OR Pneumonitis[Text word] OR Pneumonitides[Text word] OR Pulmonary Inflammation[Text word] OR Inflammation, Pulmonary[Text word] OR Inflammations, Pulmonary[Text word] OR Pulmonary Inflammations[Text word] OR Lung Inflammation[Text word] OR Inflammation, Lung[Text word] OR Inflammations, Lung[Text word] OR Lung Inflammations[Text word] OR Pharyngitis[Mesh terms] OR Pharyngitis[Text word] OR Pharyngitides[Text word] OR Sore Throat[Text word] OR Sore Throats[Text word] OR Throat, Sore[Text word].

#2 (DESFECHO) – Dental Enamel Hypoplasia[Mesh terms] OR Dental Enamel Hypoplasia[Text word]; Agenesis, Enamel[Text word] OR Enamel Hypoplasia[Text word] OR Hypoplasias, Enamel[Text word] OR Molar Incisor Hypomineralization[Text word] OR Hypomineralization[Text word] OR Hypomineralisation[Text word] OR Hypomineralised[Text word] OR Hypomineralized second primary molar[Text word] OR Hypomineralised Second Primary Molar[Text word] OR Molar Incisor Hypomineralisation[Text word] OR Deciduous Molar Hypomineralization[Text word] OR Deciduous Molar Hypomineralisation[Text word] OR Molar Incisor[Text word] OR Amelogenesis Imperfecta[Text word] OR enamel defects[Text word] OR cheese molars[Text word] OR enamel opacities[Text word] OR Hypoplastic Enamel[Text word] OR Enamel, Hypoplastic[Text word] OR Enamel Hypoplasia, Dental[Text word] OR Hypoplasia, Dental Enamel[Text word] OR Enamel Agenesis[Text word] OR Ageneses, Enamel[Text word] OR Enamel Ageneses[Text word] OR Enamel Hypoplasias[Text word] OR Hypoplasia, Enamel[Text word] OR Hypomineralization[Text word] OR Congenital Enamel Hypoplasia[Text word] OR hypomineralized[Text word] OR hypomineralisation[Text word] OR Tooth Hypomineralization[Text word] OR Hypomineralization, Tooth[Text word] OR Hypomineralizations, Tooth[Text word] OR Tooth Hypomineralizations[Text word] OR non-fluoride enamel opacities[Text word] OR internal enamel hypoplasia[Text word] OR demarcated opacities[Text word] OR idiopathic enamel opacities[Text word]

#3 – #1 AND #2

2.4. Estratégia de seleção dos estudos

Dois pesquisadores independentes (R.B.O e L.C.C) selecionaram os estudos. Um terceiro revisor (M.D.M.L) foi consultado em casos de discordâncias. Na primeira fase, os estudos foram selecionados por título e resumo de acordo com os critérios de elegibilidade previamente descritos (Coeficiente Kappa 0,80). Na segunda fase, os artigos selecionados foram lidos na íntegra (Coeficiente Kappa 1,0). Em seguida, foram realizadas buscas nas publicações dos últimos cinco anos de revistas relevantes para o tema cuja escolha foi baseada no número de publicações e citações na área da odontopediatria de acordo com o Web of Science. Foram elas: Pediatric Dentistry, European Journal of Pediatric Dentistry e International Journal of Paediatric Dentistry, além de busca manual nas listas de

referências dos estudos selecionados visando à recuperação de artigos elegíveis que não foram previamente identificados por meio da pesquisa principal.

A literatura cinzenta foi pesquisada por meio de busca manual adaptada na plataforma OpenGrey e no Google Acadêmico® dos 300 primeiros artigos utilizando os descritores: “Molar incisor hypomineralization”, “Molar incisor hypomineralisation”, “Respiratory tract disease”, “Asthma”, “Bronchitis”, “Pneumonia”.

2.5. Extração de dados

Os dados foram coletados por dois pesquisadores (R.B.O e L.C.C), de forma independente, e organizados em uma planilha do Microsoft Excel® (Versão 2014, USA) desenvolvida exclusivamente para o estudo. Os seguintes dados foram extraídos: sobrenome do primeiro autor e ano de publicação, país em que foi coletada a amostra, idioma, desenho do estudo, tamanho da amostra (n), sexo e idade dos participantes, desfecho, critério utilizado para o diagnóstico de HMI, patrocínio relatado, conflito de interesse e os principais resultados.

Nesta fase, os autores correspondentes dos estudos incluídos foram contatados por e-mail para obter informações relevantes sobre dados incompletos.

2.6. Avaliação do risco de viés dos estudos

O risco de viés dos estudos selecionados foi avaliado de forma independente por dois pesquisadores (R.B.O e L.C.C) e um terceiro revisor (M.D.M.L) foi consultado. A escala desenvolvida pelo Joanna Briggs Institute (*JBIC Critical Appraisal Checklist*) (Moola *et al.*, 2020) foi utilizada para avaliação dos estudos transversais (ANEXO 2). A escala é composta por oito perguntas cujas possíveis respostas são: “sim”, “não”, “incerto” ou “não aplicável”. Caso os estudos alcançassem mais de 70% de pontuação “sim” eram considerados como baixo risco de viés; se os scores “sim” estivessem entre 50% e 69%, risco moderado de viés; e alto risco de viés caso pontuassem abaixo de 49% (Melo *et al.*, 2018). Para os estudos de caso-controle e coorte foi utilizada a escala de avaliação de qualidade Newcastle-Ottawa (Wells *et al.*, 2012) composta por oito perguntas divididas em 3 domínios: Seleção, comparabilidade e exposição (ANEXOS 3 E 4). Estudos que receberam entre sete e nove estrelas foram considerados com baixo risco de viés, entre quatro e seis estrelas, risco moderado e aqueles que pontuaram entre zero e três estrelas, alto risco de viés (Melo *et al.*, 2018, Tiburcio-Machado *et al.*, 2020).

2.7. Metanálises

Foram incluídos na Metanálise estudos que avaliaram a presença/ ausência de problemas respiratórios na primeira infância. Para as análises não ajustadas, razão de chance (RC) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculados para cada estudo. Já para as ajustadas, além do problema respiratório, o estudo deveria realizar o ajuste para outra variável independente. O Log da RC foi calculado para cada um dos estudos que forneceu as estimativas ajustadas. Não foram impostas restrições para qual tipo de variável pudesse ser ajustada.

Em ambas as análises, o nível de significância foi de 5%. Para avaliar a heterogeneidade, o teste Q foi realizado e quantificado pelo I^2 . Modelo de efeito aleatório foi aplicado em todas as análises, já que alta heterogeneidade matemática e metodológica foram identificadas (Higgins et al., 2021). O software RevMan® (Cochrane Collaboration, versão 5.0, Reino Unido) foi utilizado para as análises.

2.8. Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada utilizando as recomendações do *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (Guyatt et al., 2011). Foram realizadas análises independentes para a associação entre a HMI e cada problema respiratório incluído. Um resumo da tabela dos dados foi gerado utilizando o software GRADEpro GDT.

3. RESULTADOS

3.1. Seleção Dos Estudos

O resumo do processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 1. Foram identificados 1.228 artigos potencialmente relevantes, dos quais 209 foram excluídas de forma automática no software EndNote e 130, manualmente, no Rayyan por estarem em duplicada. Um total de 889 foram selecionados para leitura por título e resumo e 43 elegíveis para leitura na íntegra, que resultou em 19 artigos excluídos. Além disso, a busca manual e na literatura cinzenta resgatou três estudos, totalizando 27 selecionados para inclusão na revisão.

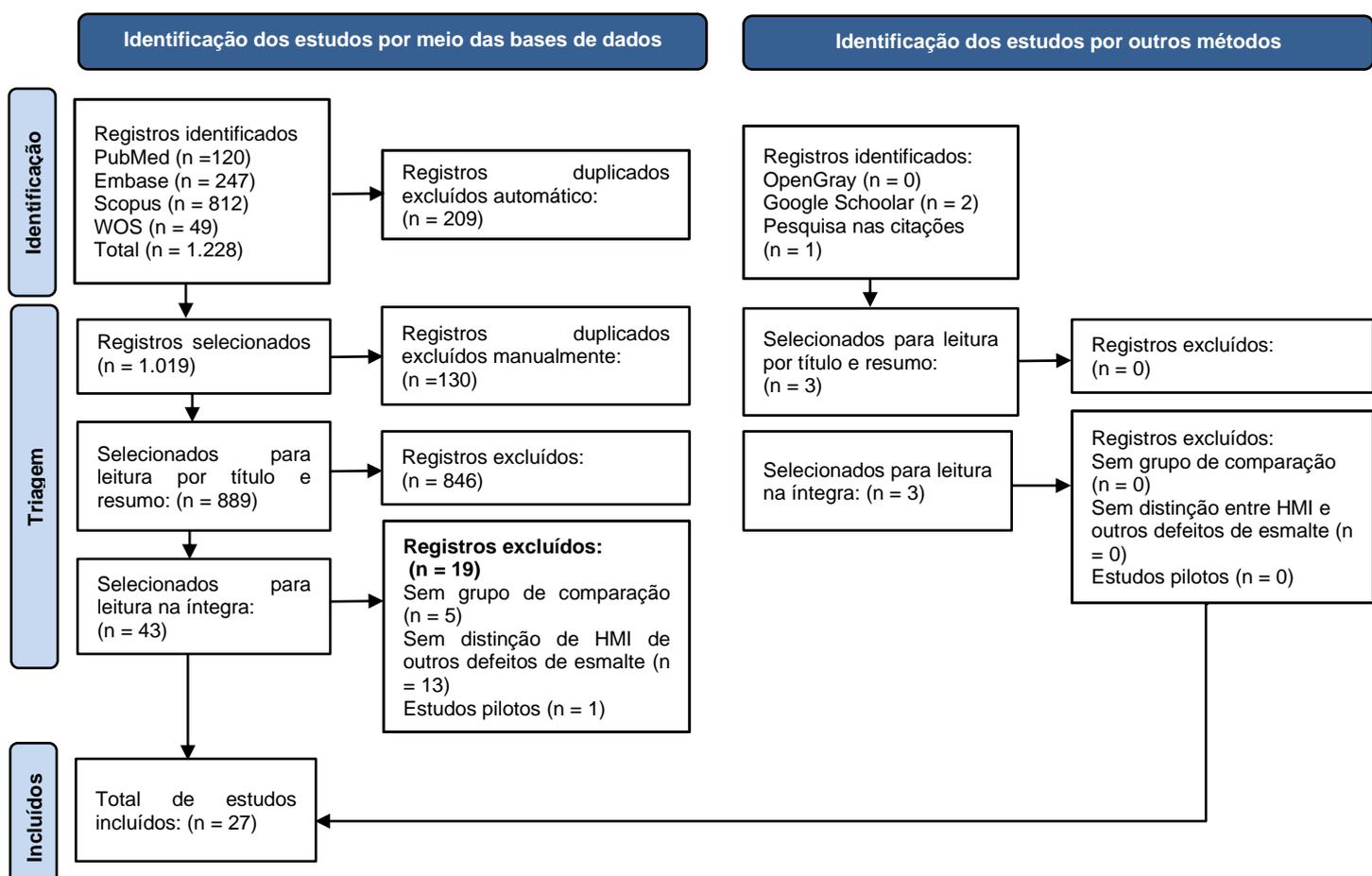


Figura 1 – Fluxograma dos estudos incluídos de acordo com o Prisma

3.2. Características dos estudos incluídos

Todos os estudos foram publicados entre 2001 e 2022 em língua inglesa. A quantidade de examinadores variou de um a nove. A população esteve entre 45 e 4.049, com idades entre seis e 28 anos. A maioria foi realizado no Brasil (Souza *et al.*, 2012, Souza *et al.*, 2013, Tourino *et al.*, 2016, Portella *et al.*, 2018, Bezamat *et al.*, 2021, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021) e apresentou desenho transversal (Jälevik *et*

al., 2001, Muratbegovic *et al.*, 2007, Wogelius *et al.*, 2010, Souza *et al.*, 2012, Sönmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Kiliñç *et al.*, 2019, Mejía *et al.*, 2019, Hernandez *et al.*, 2020, Wogelius *et al.*, 2020, Bezamat *et al.*, 2021, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022, Almualllem *et al.*, 2022).

Para o diagnóstico de HMI, a maioria dos estudos utilizou o método preconizado pela *European Academy of Pediatric Dentistry* (EAPD) (Muratbegovic *et al.*, 2007, Lygidakis *et al.*, 2008, Wogelius *et al.*, 2010, Souza *et al.*, 2012, Sönmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Portella *et al.*, 2018, Kiliñç *et al.*, 2019, Mejía *et al.*, 2019, Flexeder *et al.*, 2020, Hernandez *et al.*, 2020, Lee *et al.*, 2020, Wogelius *et al.*, 2020, Bezamat *et al.*, 2021, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Mariam *et al.*, 2022), e para mensuração da exposição, questionários estruturados foram os mais frequentes (Jälevik *et al.*, 2001, Beentjes *et al.*, 2002, Muratbegovic *et al.*, 2007, Souza *et al.*, 2012, Sönmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Portella *et al.*, 2018, Kiliñç *et al.*, 2019, Mejía *et al.*, 2019, Flexeder *et al.*, 2020, Lee *et al.*, 2020, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Almualllem *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022). Os exames odontológicos foram realizados em ambiente escolar (Souza *et al.*, 2013, Sönmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Mejía *et al.*, 2019, Fonseca-Sousa, *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Almualllem *et al.*, 2022, Mariam, *et al.*, 2022), em clínicas odontológicas de atendimento público e privado (Lygidakis *et al.*, 2008, Wogelius *et al.*, 2010, Kühnisch *et al.*, 2014, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Flexeder *et al.*, 2020, Hernandez *et al.*, 2020, Lee *et al.*, 2020, Wogelius *et al.*, 2020, Acosta *et al.*, 2022) ou em universidades (Allazzam *et al.*, 2014, Portella *et al.*, 2018, Kiliñç *et al.*, 2019).

Todos os estudos incluídos investigaram a associação entre mais de um fator etiológico e a presença de HMI: 19 investigaram infecções do trato respiratório inferior (infecções torácicas, bronquite, bronquiolite, pneumonia) (Jälevik *et al.*, 2001, Beentjes *et al.*, 2002, Lygidakis *et al.*, 2008, Souza *et al.*, 2012, Sonmez *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Portella *et al.*, 2018, Kiliñç *et al.*, 2019,

Flexeder *et al.*, 2020, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022), 16 tiveram como exposição a asma (Jälevik *et al.*, 2001, Muratbegovic *et al.*, 2007, Lygidakis *et al.*, 2008, Sonmez *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Portella *et al.*, 2018, Kılınç *et al.*, 2019, Flexeder *et al.*, 2020, Wogelius *et al.*, 2020, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Almuallem *et al.* 2022, Mariam *et al.*, 2022) e 15 investigaram infecções do trato respiratório superior (amigdalite, faringite, laringite e rinite) (Jälevik *et al.*, 2001, Beentjes *et al.*, 2002, Lygidakis *et al.*, 2008, Souza *et al.*, 2012, Sonmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Portella *et al.*, 2018, Sulaimani *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022). Três autores associaram problemas respiratórios à HMI, porém não citaram quais patologias foram estudadas (Mejía *et al.*, 2019, Lee *et al.*, 2020, Bezamat *et al.*, 2021). As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características dos artigos incluídos na revisão

Autor, ano	País da coleta de dados	Idioma	Tipo de estudo	Amostra/idade	Desfecho	Índice para diagnóstico de HMI	Diagnóstico do problema respiratório	Patrocínio relatado	Conflito de interesses	Principais resultados
Jälevik <i>et al.</i> , 2001	Suíça	Inglês	Transversal	516 crianças com idade média de oito anos de idade	HMI	Índice DDE modificado	Questionário	Não	Não	HMI foi associada a problemas de saúde durante o primeiro ano de vida (RC = 1,9; IC 95% = 1,1 – 3,1), asma (RC = 24; IC 95% = 5,2 - 110) e pneumonia (RC = 2,5; IC 95% = 1,0 – 6,0)
Beentjes <i>et al.</i> , 2002	Holanda	Inglês	Caso-controle	45 crianças com média de idade de 9.9 anos	HMI	Não informado	Questionário	Não	Não	Houve associação entre HMI e otite média (p = 0,019), pneumonia (p = 0,027) e febre alta (p = 0,05)

Muratbegovic <i>et al.</i> , 2007	Bosnia e Herzegovina	Inglês	Transversal	560 crianças com 12 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Não houve associação entre HMI e amigdalite ($p = 0,06$), bronquite ($p = 0,64$) ou pneumonia ($p = 0,89$)
Lygidakis <i>et al.</i> , 2008	Grécia	Inglês	Caso-controle	945 crianças até os 12 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário e análise de livro médico	Não	Não	HMI foi associada a problemas respiratórios no trato superior e inferior ($p = 0,0001$)
Wogelius <i>et al.</i> , 2010	Dinamarca	Inglês	Transversal	745 crianças entre seis e oito anos de idade	HMI	EAPD	Diagnóstico médico	Sim	Não	Não houve associação entre asma e HMI
Souza <i>et al.</i> , 2012	Brasil	Inglês	Transversal	903 crianças entre seis e 12 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Para o grupo rural, a HMI foi associada a febre alta ($RC = 1,91$; $IC\ 95\% = 1,07 - 3,39$) e infecção na garganta ($RC = 2,93$; $IC\ 95\% = 1,47 - 5,87$)

Sönmez <i>et al.</i> , 2013	Turquia	Inglês	Transversal	4.049 crianças com idade entre sete e 12 anos	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Houve associação entre HMI e pneumonia ($p = 0,001$), febre ($p = 0,007$), mas não com asma ($p = 0,452$) ou infecções do trato respiratório ($p = 0,359$)
Souza <i>et al.</i> , 2013	Brasil	Inglês	Transversal	1.151 crianças entre sete e 12 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Sim	Não	Não houve associação entre HMI e pneumonia ($p = 0,88$), bronquite ($p = 0,42$) ou febre alta ($p = 0,4$)
Allazzam <i>et al.</i> 2014	Arábia Saudita	Inglês	Transversal	267 crianças entre oito e 12 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Houve associação entre HMI e amigdalite ($p = 0,001$), adenoide ($p = 0,001$), asma ($p = 0,001$), febre ($p = 0,014$) e ingestão de antibióticos ($p = 0,001$)

Kühnisch <i>et al.</i> , 2014	Alemanha	Inglês	Transversal	692 crianças aos 10 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Sim	Não	HMI foi associada à ocorrência de doença respiratória na primeira infância (RC = 2,48; IC 95% = 1,35 - 4,56)
Pitiphat <i>et al.</i> , 2014	Tailândia	Inglês	Transversal	420 crianças entre sete e oito anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Sim	Não	Asma ($p < 0,001$), pneumonia ($p < 0,001$) e amigdalite ($p < 0,001$) foram associadas à HMI
Tourino <i>et al.</i> , 2016	Brasil	Inglês	Transversal	1.181 crianças entre oito e nove anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Houve associação entre HMI e pneumonia ($p = 0,006$), asma e/ou bronquite ($p < 0,001$), hospitalização ($p = 0,029$) e uso de antibióticos ($p = 0,025$)
Wuollet <i>et al.</i> , 2016	Finlândia	Inglês	Transversal	287 crianças entre sete e 12 anos de idade	HMI	EAPD	Diagnóstico médico	Não	Não	HMI foi associada à otite media aguda ($p = 0,035$), ao uso de penicilinas ($p = 0,019$), amoxicilina ($p = 0,022$) e macrolídeos ($p =$

0,011) durante a primeira infância

Hernandez <i>et al.</i> , 2018	Espanha	Inglês	Transversal	705 crianças na faixa etária de seis a 14 anos e 11 meses de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Houve associação entre HMI e pneumonia (RC = 276,7; IC 95% = 35,1 - 2183,7), bronquite/asma (RC = 5,3; IC 95% = 2,7 - 10,1) e febre (RC = 7,8 IC = 4,1 - 14,8)
Portella <i>et al.</i> , 2018	Brasil	Inglês	Caso-controle	93 crianças na faixa etária de seis e 13 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Não houve associação entre HMI e asma (RC = 1,00; IC 95% = 0,18 - 5,46), pneumonia (RC = 1,44; IC 95% = 0,34 - 6,11) ou bronquite (RC = 1,50; IC 95% = 0,58 - 3,91)
Kılınç <i>et al.</i> , 2019	Turquia	Inglês	Transversal	1.237 crianças com idade entre	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	HMI foi associada à febre alta, asma/bronquite (p<0,01)

				nove e 10 anos						
Mejía <i>et al.</i> , 2019	Colômbia	Inglês	Transversal	1.075 participantes com idade entre seis e 15 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não relata	Não relata	HMI foi associada a problemas respiratórios na primeira infância (RC = 2,48; IC 95% = 1,63 - 3,78)
Flexeder <i>et al.</i> , 2020	Alemanha	Inglês	Coorte Prospectivo	730 participantes com idade entre 10 e 15 anos	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Não houve associação entre asma e HMI ($p > 0,05$) no seguimento de 10 anos. Aos 15 anos, houve associação entre HMI e asmáticos sem uso de medicações inalatórias (RC = 2,56; IC 95% = 1,03 - 6,37)
Hernandez <i>et al.</i> , 2020	Espanha	Inglês	Caso-controle	102 crianças entre oito e 12	HMI	EAPD	Diagnóstico médico	Não	Não	HMI foi associada à bronquite asmática/ asma (RC = 1,707; IC 95% = 1,05 - 2,76)

				anos de idade						
Lee <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	Inglês	Caso-control	1.191 crianças entre seis e 13 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Sim	Não	Houve associação entre HMI e infecções respiratórias (RC = 1,33; IC 95% = 1,00 - 1,77)
Wogelius <i>et al.</i> , 2020	Dinamarca	Inglês	Transversal	1.837 crianças entre nove anos de idade	HMI	EAPD	Diagnóstico médico	Não	Não	Não houve associação entre asma ou utilização de medicamentos para a condição e a ocorrência de HMI (RC = 1,28; IC 95% = 0,86 - 1,91)
Bezamat <i>et al.</i> , 2021	Brasil e Turquia	Inglês	Transversal	1.065 indivíduos entre seis e 14 anos	HMI	EAPD		Não	Não	Houve associação entre HMI e a ingestão de qualquer tipo de medicamento até os três anos de idade (p = 0,0002)

Fonseca-Sousa <i>et al.</i> , 2021	Brasil	Inglês	Transversal	784 crianças de oito anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Sim	Não	Uso de medicações durante a primeira infância foi associado à presença de HMI (RP = 2,18; IC 95% = 1,06 - 4,48)
Sulaimani <i>et al.</i> , 2021	Arábia Saudita	Inglês	Transversal	711 crianças entre sete e nove anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	Não houve associação entre HMI e asma (p = 0,283) ou amigdalite (p = 0,769)
Acosta <i>et al.</i> , 2022	Espanha	Inglês	Transversal	79 crianças entre seis e nove anos de idade	HMI	Ghanim <i>et al.</i> , 2015	Diagnóstico médico	Não	Não	Houve associação entre HMI e infecções graves (p = 0,02) e uso de antibióticos (p = 0,042)
Almuallem <i>et al.</i> , 2022	Arábia Saudita	Inglês	Transversal	1.562 crianças entre oito e 12 anos de idade	HMI HSMD	Ghanim <i>et al.</i> , 2015	Questionário	Não	Não	HMI foi associada a desconforto respiratório (RC = 5,98; IC 95% = 9,34 - 20,16) e amigdalite (RC = 12,65; IC 95% = 9,12 - 44,62)

Mariam <i>et al.</i> , 2022	India	Inglês	Caso-controle	315 crianças entre oito e 12 anos de idade	HMI	EAPD	Questionário	Não	Não	HMI foi associado a tonsilite (RC = 3,0; IC 95% = 1,169 - 7,7), bronquite (RC = 2,57; IC 95% = 1,34 - 4,9), febre (RC = 7,61; IC 95% = 3,28 - 17,6), doenças ocorridas durante a primeira infância (RC = 5,21; IC 95% = 3,0 - 9,04)
-----------------------------	-------	--------	---------------	--	-----	------	--------------	-----	-----	---

3.3. Risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação do riscos de viés para os estudos incluídos na análise qualitativa está apresentada nas Figuras 2 a 4. Um estudo de coorte incluído (Figura 4) e a maioria dos estudos transversais (65%) apresentaram baixo risco de viés (Figura 2). Dentre os caso-controles, 80% apresentaram risco de viés moderado (Figura 3). Para os estudos de Coorte, a “adequação do seguimento do estudo” foi o item que apresentou maior impacto negativo. Para os de caso-controle, “mensuração da exposição” e a “taxa de não resposta” foram os que mais reduziram a qualidade dos estudos.

	Clareza nos critérios de inclusão	Apresentação detalhada da amostra e do local de realização do estudo	Medida da exposição de forma válida e confiável	Crítérios para mensuração da condição	Identificação dos fatores de confusão	Controle de fatores de confusão	Crítérios para mensuração do desfecho	Análise estatística adequada	% SIM (RISCO DE VIÉS)
Acosta et al. (2022)	+	+	+	+	+	+	+	+	100% (Baixo)
Allazzam et al. (2014)	+	+	?	+	?	?	+	-	50% (Moderado)
Almuallem et al. (2022)	+	+	-	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Bezamat et al. (2021)	+	+	+	+	?	?	+	+	75% (Baixo)
Fonseca-Souza et al. (2021)	+	+	?	+	?	?	+	+	62,5% (Moderado)
Hernandez et al. (2018)	-	+	?	+	-	-	+	-	37,5% (Alto)
Hernandez et al. (2020)	+	+	+	+	-	-	+	+	75% (Baixo)
Jälevik et al. (2001)	?	?	-	?	-	-	+	+	25% (Alto)
Kiliņ et al. (2019)	+	+	-	+	?	-	+	-	50% (Moderado)
Künnisch et al. (2014)	+	+	+	+	?	-	+	+	75% (Baixo)
Mejía et al. (2019)	+	+	-	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Muratbegovic et al. (2007)	-	+	-	+	-	-	+	+	50% (Moderado)
Pitiphat et al. (2014)	+	+	+	+	+	+	+	+	100% (Baixo)
Sönmez et al. (2013)	+	+	-	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Souza et al. (2012)	+	+	-	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Souza et al. (2013)	+	+	-	+	-	-	+	+	62,5% (Moderado)
Sulaimani et al. (2021)	+	+	-	+	-	-	+	+	62,5% (Moderado)
Tourino et al. (2016)	+	+	-	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Wogelius et al. (2010)	-	+	+	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Wogelius et al. (2020)	-	+	+	+	+	+	+	+	87,5% (Baixo)
Wuollet et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	+	+	100% (Baixo)

Legenda

⊕ Sim

⊖ Não

⊛ Pouco claro

Figura 2 – Avaliação do risco de viés dos estudos transversais incluídos

	Essa definição de casos é adequada?	Representatividade dos casos	Seleção dos controles	Definição dos controles	Comparabilidade	Exposição	Mesmo método obtido para casos e controles	Taxa de não resposta	Escore Total
Beentjes <i>et al.</i> (2002)	✖	★	★	★	★	✖	★	✖	Moderado
Lee <i>et al.</i> (2020)	★	★	★	★	★	★	★	✖	Baixo
Lygidakis <i>et al.</i> (2008)	★	★	★	★	★	✖	★	✖	Moderado
Mariam <i>et al.</i> (2022)	★	★	★	★	★	★	✖	✖	Moderado
Portella <i>et al.</i> (2018)	★	★	★	★	★	✖	✖	★	Moderado

Legenda: ★ Sim ✖ Não

Figura 3 – Avaliação do risco de viés dos estudos de caso-controle incluídos

3.4. Metanálises

3.4.1. Análise não ajustada

Houve associação entre HMI e bronquite, amigdalite, asma de forma isolada ou combinada com bronquite. O resumo das análises não ajustadas para cada problema respiratório incluído está apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 - Metanálises com dados não ajustados

EXPOSIÇÃO	QUANTIDADE DE ESTUDOS	RAZÃO DE CHANCE [IC 95%]	I ²
Asma	10 ¹	2,44 [1,12 – 5,35]	91% (p < 0, 00001)
Pneumonia	9 ²	1,88 [0,75 – 4,69]	92% (p < 0, 00001)
Amigdalite	6 ³	2,12 [1,02 – 4,40]	73% (p = 0,003)
Bronquite	3 ⁴	2,20 [1,37 – 3,51]	0% (p = 0,66)
Infecções do trato respiratório superior	2 ⁵	0,62 [0,13 – 2,96]	95% (p < 0, 00001)
Infecções do trato respiratório inferior	2 ⁶	0,88 [0,84 – 2,87]	92% (p = 0, 0005)
Problemas respiratórios	4 ⁷	1,19 [0,46 – 3,08]	96% (p < 0, 00001)
Asma + bronquite	2 ⁸	2,53 [1,71 – 3,76]	0% (p = 0,43)

IC - Intervalo de Confiança; 1 - Allazzam *et al.*, 2014, Almualllem *et al.*, 2022, Beentjes *et al.*, 2002, Jälevik *et al.*, 2001, Mariam *et al.*, 2022, Pitiphat *et al.*, 2014, Portella *et al.*, 2018, Sönmez *et al.*, 2013, Sulaimani *et al.*, 2021, Tourino *et al.*, 2016; 2 - Beentjes *et al.*, 2002, Hernandez *et al.*, 2018, Jälevik *et al.*, 2001, Mariam *et al.*, 2022, Pitiphat *et al.*, 2014, Portella *et al.*, 2018, Sönmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Tourino *et al.*, 2016; 3 - Acosta, *et al.*, 2022, Allazzam *et al.*, 2014, Almualllem *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022, Pitiphat *et al.*, 2014, Portella *et al.*, 2018; 4 - Acosta, *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022, Portella *et al.*, 2018; 5 - Sönmez *et al.*, 2013, Wollet *et al.*, 2016; 6 - Sönmez *et al.*, 2013, Wollet *et al.*, 2016; 7 - Almualllem *et al.*, 2022, Fonseca-Sousa *et al.*, 2021, Kühnisch *et al.*, 2014, Mejia *et al.*, 2019; 8 - Hernandez *et al.*, 2018, Kiliç *et al.*, 2019.

3.4.2. Análise ajustada

Quatro estudos (Jälevik *et al.*, 2001, Sönmez *et al.*, 2013, Portella *et al.*, 2018, Almualllem *et al.*, 2022) foram incluídos na Metanálise realizada para asma. Não houve associação entre asma e HMI (RC = 1,93; IC 95% = 0,6 – 6,20; I² = 82%; modelo aleatório) (Figura 4).

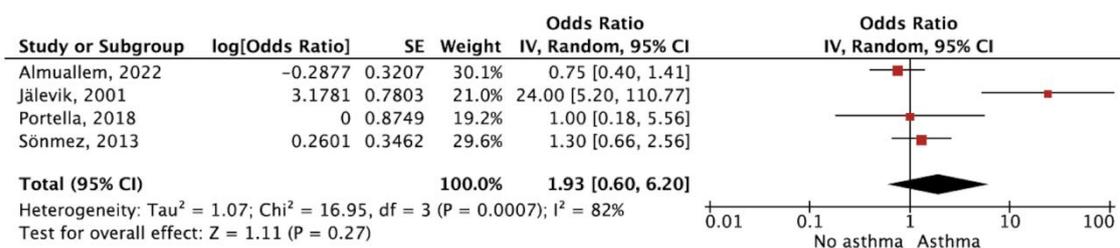


Figura 4 – Gráfico de floresta da associação entre asma e HMI - Análise ajustada.

Para a metanálise da associação entre pneumonia e HMI, cinco estudos foram incluídos (Jälevik *et al.*, 2001, Sönmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Hernandez *et al.*, 2018, Portella *et al.*, 2018). Houve associação entre HMI e pneumonia (RC = 3,33; IC 95% = 1,05 – 10,51; $I^2 = 84\%$; modelo aleatório) (Figura 5).

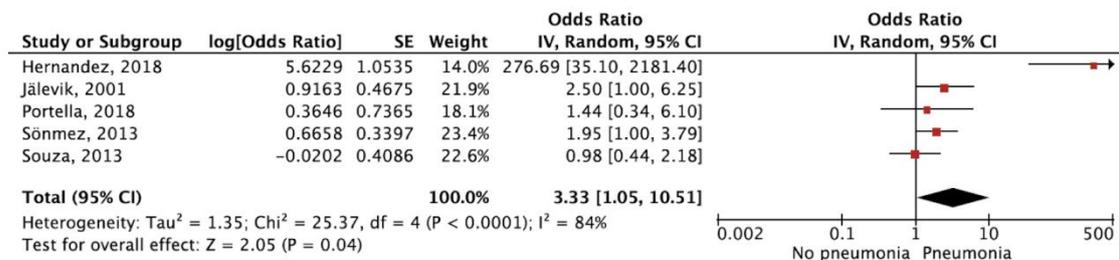


Figura 5 – Gráfico de floresta da associação entre pneumonia e HMI - Análise ajustada

Em relação à amigdalite, foram incluídos três estudos (Portella *et al.*, 2018, Almualllem *et al.*, 2022, Mariam *et al.* 2022). Não houve associação entre amigdalite e HMI (RC = 3,48; IC 95% = 0,66 – 18,39; $I^2 = 94\%$; modelo aleatório) (Figura 6).

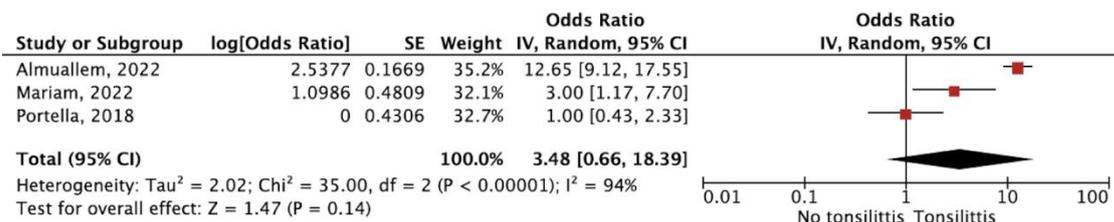


Figura 6 – Gráfico de floresta da associação entre amigdalite e HMI – Análise ajustada

Para avaliação da associação entre bronquite e HMI, dois estudos foram incluídos (Portella *et al.*, 2018, Mariam *et al.* 2022). Houve associação entre bronquite e HMI (RC = 2,16; IC 95% = 1,26 – 3,70; $I^2 = 0\%$; modelo aleatório) (Figura 7).

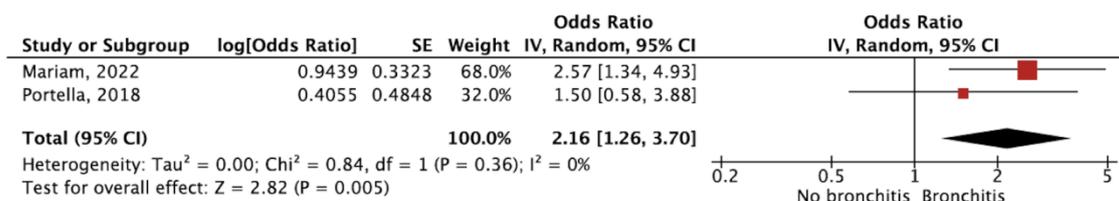


Figura 7 – Gráfico de floresta da associação entre bronquite e HMI - Análise ajustada

Dois estudos (Sönmez *et al.*, 2013, Wuollet *et al.*, 2016) foram incluídos na metanálise da associação entre infecções do trato respiratório superior e HMI. Não houve associação entre infecções do trato respiratório superior e HMI (RC = 1,09; IC 95% = 0,89 – 1,33; $I^2 = 0\%$; modelo aleatório) (Figura 8).

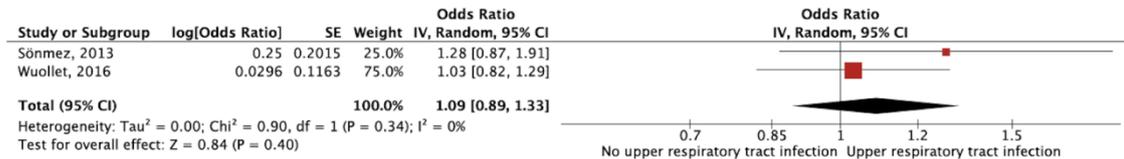


Figura 8 – Gráfico de floresta da associação entre infecções do trato respiratório superior e HMI - Análise ajustada

Ao agrupar as infecções do trato respiratório inferior, dois estudos (Sönmez *et al.*, 2013, Wuollet *et al.*, 2016) foram incluídos para a metanálise. Não houve associação entre infecções do trato respiratório inferior e HMI (RC = 1,11; IC 95% = 0,97 – 1,26; $I^2 = 0\%$; modelo aleatório) (Figura 9).

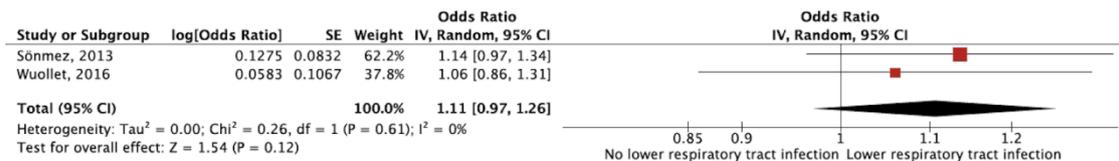


Figura 9 – Gráfico de floresta da associação entre infecções do trato respiratório inferior e HMI - Análise ajustada

Em dois estudos incluídos, dados sobre problemas respiratórios em geral foram agrupados. (Mejía *et al.*, 2019, Fonseca-Souza *et al.*, 2021). Não houve associação entre HMI e problemas respiratórios em geral (RC = 1,55; IC 95% = 0,60 – 3,97; $I^2 = 88\%$; modelo aleatório) (Figura 10).

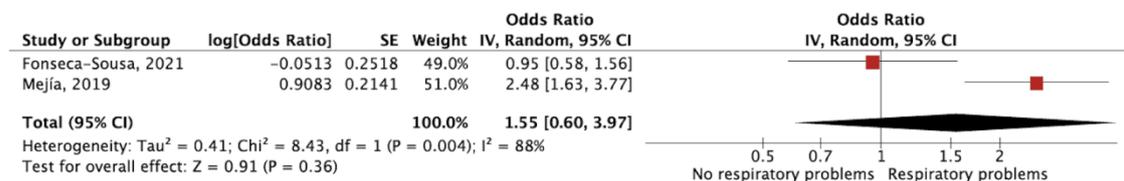


Figura 10 – Gráfico de floresta da associação entre problemas respiratórios e HMI - Análise ajustada

3.5. Certeza da evidência

Ao se considerar os estudos que investigaram a associação entre HMI e problemas respiratórios, tanto de forma individual como agrupada, a certeza da evidência foi muito baixa (Quadro 2).

Quadro 2: Certeza da evidência dos estudos de HMI incluídos de acordo com o GRADE.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	COM PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS	SEM PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)			
HMI e Asma													
4	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	87/355 (24.5%)	560/5346 (10.5%)	não estimável	2 mais por 100 (de 1 menos para 6 mais) ^d	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
HMI e Pneumonia													
5	estudo observacional	muito grave ^a	muito grave ^f	não grave	extremamente sério ^a	forte associação	85/410 (20.7%)	532/5882 (9.0%)	não estimável	3 mais por 100 (de 1 mais para 11 mais) ^e	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
HMI e Amigdalite													
3	estudo observacional	muito grave ^h	muito grave ^f	não grave	extremamente sério ⁱ	nenhum	85/431 (19.7%)	288/1548 (18.6%)	não estimável	3 mais por 100 (de 1 menos para 18 mais) ^d	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	
HMI e Bronquite													
2	estudo observacional	muito grave ^k	não grave ^l	não grave	extremamente sério ^m	nenhum	135 casos 273 controles		não estimável	-	-	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
							-	0.0%					
HMI e Infecções do trato respiratório superior													
2	estudo observacional	não grave ⁿ	não grave ^l	não grave	extremamente sério ^o	nenhum	237/2657 (8.9%)	115/1457 (7.9%)	não estimável	1 mais por 100 (de 0 menos para 3 mais) ^d	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	COM PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS	SEM PROBLEMAS RESPIRATÓRIOS	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

HMI e Infecções do trato respiratório inferior

2	estudo observacional	não grave ^a	não grave ^f	não grave	extremamente sério ^o	nenhum	104/952 (10.9%)	248/3162 (7.8%)	não estimável	1 mais por 100 (de 1 menos para 1 mais) ^d	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	------------------------	------------------------	-----------	---------------------------------	--------	-----------------	-----------------	---------------	--	---------------------	---------

HMI e "Asma + Bronquite"

2	estudo observacional	muito grave ^a	não grave ^f	não grave	grave ^f	nenhum	45/274 (16.4%)	153/1668 (9.2%)	não estimável	3 mais por 100 (de 2 mais para 4 mais) ^s	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	------------------------	-----------	--------------------	--------	----------------	-----------------	---------------	---	---------------------	---------

HMI e Problemas respiratórios

2	estudo observacional	muito grave ^a	muito grave ^f	não grave	extremamente sério ^o	forte associação	101/686 (14.7%)	107/1122 (9.5%)	não estimável	1 mais por 100 (de 3 menos para 0 menos) ^d	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------------	--------------------------	-----------	---------------------------------	------------------	-----------------	-----------------	---------------	---	---------------------	---------

IC – Intervalo de Confiança; a - 40,3% dos estudos apresentaram de moderado a alto risco de viés; b - Alta heterogeneidade identificada. I² = 82%; c - Não há associação entre HMI e Asma (n eventos = 647); d - Estimativas multivariadas foram realizadas; e - 76,6% dos estudos apresentaram de moderado a alto risco de viés; f - Alta heterogeneidade identificada. I² = 84%; g - Apesar da significância estatística, o IC de 95% variou de 1,05 a 10,51; h - 64,8% dos estudos apresentaram moderado risco de viés. i - Alta heterogeneidade identificada. I² = 94%; j - Não há associação entre HMI e Amigdalite (n eventos = 373); k - 100% dos estudos apresentam moderado risco de viés; l - Baixa heterogeneidade encontrada. I² = 0%; m. Não há associação entre HMI e Bronquite; n. 100% dos estudos apresentam baixo risco de viés; o - Não há associação entre HMI e Infecções do trato respiratório superior (n eventos = 352); p - Não há associação entre HMI e Infecções do trato respiratório inferior (n eventos = 352); q - 100% dos estudos apresentaram alto risco de viés; r - Apesar da significância estatística, o IC variou entre 1,71 e 3,76; s - Apenas estimativas bivariadas foram realizadas; t. Alta heterogeneidade foi encontrada. I² = 88%; u - Não há associação entre HMI e problemas respiratórios (n eventos = 208).

4. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática é a primeira a avaliar a associação entre problemas respiratórios na primeira infância e HMI. Apesar da grande heterogeneidade dos estudos incluídos, na presente revisão sistemática, foi observada associação entre HMI e pneumonia, bronquite de forma isolada e combinada à asma.

As doenças respiratórias estão entre as doenças prevalentes em crianças durante os primeiros anos de vida e são amplamente investigadas (Fatturi *et al.*, 2020, Flexeder *et al.*, 2020, Wogelius *et al.*, 2020). Discordando de estudos anteriores em que não houve associação entre HMI e problemas respiratórios (Muratbegovic *et al.*, 2007, Wogelius *et al.*, 2010, Souza *et al.*, 2013, Portella *et al.*, 2018, Wogelius *et al.*, 2020, Bezamat *et al.*, 2021, Fonseca-Souza *et al.*, 2021, Sulaimani, *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2021), a maioria dos estudos incluídos nesta revisão observou essa associação (Jälevik *et al.*, 2001, Beentjes *et al.*, 2002, Lygidakis *et al.*, 2008, Souza *et al.*, 2012, Sönmez *et al.*, 2013, , Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2016, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Kılınç *et al.*, 2019, Mejía *et al.*, 2019, Flexeder *et al.*, 2020, Hernandez *et al.*, 2020, Lee *et al.*, 2020, Almuallem *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022). Além disso, foram observadas associações entre infecções respiratórias específicas e HMI, dentre elas asma (Jälevik *et al.*, 2001, Beentjes *et al.*, 2002, Sonmez *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014 Tourino *et al.*, 2016, Portella *et al.*, 2018, Sulaimani *et al.*, 2021, Almuallem *et al.*, 2022) e algumas infecções do trato respiratório superior e inferior (Jälevik *et al.*, 2001, Beentjes *et al.*, 2002, Lygidakis *et al.*, 2008, Souza *et al.*, 2012, Sonmez *et al.*, 2013, Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Kühnisch *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Wuollet *et al.*, 2016, Hernandez *et al.*, 2018, Portella *et al.*, 2018, Sulaimani *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022), diferindo do resultado desta revisão, na qual apenas pneumonia e bronquite de forma isolada ou combinada à asma foram associadas à HMI.

A asma é uma doença inflamatória crônico-obstrutiva de alta incidência e prevalência, ocasionando aproximadamente 2,5 milhões de mortes ao ano (Smits *et al.*, 2016, Global Initiative for Asthma, 2020). A hipoventilação, decorrente da

obstrução das vias aéreas ocasionada pela hipersecreção mucosa ou devido ao edema decorrente da resposta inflamatória, gera uma cadeia de reações fisiológicas incluindo acúmulo de dióxido de carbono, acidose respiratória e hipóxia (Global Initiative for Asthma, 2020, McNicholas *et al.*, 2019, Kim *et al.*, 2021), fato que altera a amelogênese (Alaluusua *et al.*, 2010, Kühnisch *et al.*, 2014, Kim *et al.*, 2021).

Durante o estágio secretor da amelogênese, proteínas da matriz do esmalte (amelogenina, ameloblastina e enamelinina) são sintetizadas e secretadas. No período de maturação, os cristais aumentam de tamanho e as proteínas são degradadas, removidas e substituídas pelo material inorgânico à base de hidroxiapatita (Farah *et al.*, 2010). Os ameloblastos são células altamente sensíveis, assim, alguma perturbação que altera o pH da matriz, como na acidose respiratória, pode inibir a ação das enzimas proteolíticas, contribuindo com a manutenção prolongada dessas proteínas na matriz (Farah *et al.*, 2010, Kim *et al.*, 2021). Desta forma, a falha na degradação proteica durante a fase secretora pode interferir no aumento progressivo dos cristais de hidroxiapatita, levando a formação de um esmalte enfraquecido, com densidade mineral reduzida e alta porosidade, características relacionadas à HMI (Smits *et al.*, 2016, Kim *et al.*, 2021).

O tratamento utilizado em pacientes asmáticos depende da origem e do fenótipo da doença, embora seja geralmente baseado na utilização de corticosteróides inalatórios ou β -agonistas de longa ação (Smits *et al.*, 2016). A associação entre o tratamento com glicocorticóides e corticosteróides e a redução do desenvolvimento ósseo por meio de apoptose induzida dos osteoblastos já foi relatada anteriormente (Rehman *et al.*, 2003). Assim, pode-se supor que um possível efeito análogo destes fármacos sobre os ameloblastos poderia ocasionar lesões hipomineralizadas. Nesta revisão, a maioria dos estudos avaliados não demonstrou associação entre a presença de HMI e a terapêutica utilizada para asma (Wogelius *et al.*, 2010, Flexeder *et al.*, 2020, Wogelius *et al.*, 2020). Dessa forma, supõe-se que própria condição ou o controle inadequado dos seus sintomas, como a hipóxia, seja mais predominante no desenvolvimento de um esmalte hipomineralizado do que a utilização de medicações utilizadas para tratar a doença.

Deve-se ressaltar que patologias infecciosas comuns em crianças, como bronquite, pneumonia, otite média aguda e amigdalite, podem ocasionar episódios de febre (Portella *et al.*, 2018, Kiliç *et al.*, 2019, Almualllem *et al.*, 2022), a qual age como coadjuvante na recuperação da saúde, no entanto, tem sido apontado como

fator etiológico de HMI (Almuallem *et al.*, 2022, Mariam *et al.*, 2022). Estudos experimentais anteriores observaram desorganização microestrutural do esmalte dentário em camundongos submetidos a episódios de febre (Ryynänen *et al.*, 2014, Kim *et al.*, 2021), e alterações na expressão gênica de diversas proteínas que executam atividades celulares relevantes na presença de temperaturas corporais elevadas (Ryynänen *et al.*, 2014).

Além disso, polimorfismos em outros genes responsáveis pela resposta imune (TGF e TGFA) (Bezamat *et al.*, 2021) e pelo mecanismo adaptativo à hipóxia (Fatturi *et al.*, 2021) foram apontados como possíveis causas de hipomineralização. É plausível supor que, devido à importância dos genes TGF e TGFA como moduladores da resposta inflamatória nas doenças respiratórias que ocorrem durante a primeira infância, alterações nesses genes poderiam alterar de forma indireta a expressão gênica da amelogênese e ocasionar HMI. O gene HIF – 1 (Fator Induzido por Hipóxia - 1) é responsável pelo controle da resposta dos tecidos corporais à hipóxia por meio do mecanismo de acentuação da liberação de oxigênio e favorecimento do metabolismo adaptativo (Mukhtar *et al.*, 2022). Nesse contexto, devido à íntima relação entre doenças respiratórias e hipóxia, possíveis mutações nesse gene facilitariam a ocorrência de hipomineralizações. Porém, são necessários outros estudos para comprovar essa possível associação.

A hipocalcemia é outra condição apontada como possível fator etiológico de HMI (Jälevik *et al.*, 2001, Heijs *et al.*, 2007) e já foi associada a infecções nas vias aéreas causadas por patógenos como os meningococos (Jalevik *et al.*, 2001, Banes *et al.*, 2000). Níveis reduzidos de cálcio no esmalte hipomineralizado já foram observados tanto em estudos *in vitro*, como em crianças internadas com infecções respiratórias. Assim, seria plausível supor que a hipomineralização poderia ser causada pela redução do cálcio biodisponível durante o estágio de maturação da amelogênese. Outro fato importante que corrobora esses achados é que ensaios imunocitoquímicos realizados em camundongos concluíram que diante de um quadro de hipocalcemia o processo de quebra e remoção das proteínas do esmalte é alterado, ocasionando modificações na organização dos prismas de hidroxiapatita no estágio de maturação da amelogênese (Jälevik *et al.*, 2001; Yamaguti *et al.*, 2005).

Em relação ao uso de medicações, dos 11 estudos incluídos nesta revisão e que avaliaram a ingestão de medicamentos e sua associação à HMI, (Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Pitiphat *et al.*, 2014, Tourino *et al.*, 2014, Wuollet *et al.*, 2016, Mejía *et al.*, 2019, Wogelius *et al.*, 2020, Fonseca-sousa *et al.*, 2021, Sulaimani *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022, Almuallem *et al.*, 2021), cinco (Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Wuollet *et al.*, 2016, Fonseca-sousa *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022) apontaram a ingestão de medicamentos como possível fator etiológico da hipomineralização. Dentre os fármacos referidos, a amoxicilina foi a mais citada, provavelmente por ser uma droga amplamente utilizada e segura. Apesar da associação observada entre utilização de amoxicilina e HMI (Souza *et al.*, 2013, Allazzam *et al.*, 2014, Wuollet *et al.*, 2016, Fonseca-sousa *et al.*, 2021, Acosta *et al.*, 2022), estes dados precisam de cautela na interpretação, pois o desenho utilizado na maioria dos estudos não permite uma associação de causalidade, não sendo possível afirmar se o defeito ocorre pelo uso da medicação ou pela própria doença.

Esta revisão foi a primeira a agrupar sistematicamente todos os problemas respiratórios descritos na literatura, fornecendo um panorama do papel desempenhado pelos problemas respiratórios na etiologia de HMI. A elucidação dessa associação pode auxiliar no diagnóstico precoce de fatores de risco e no desenvolvimento de políticas de saúde assertivas que visem à prevenção de distúrbios sistêmicos que possam ocasionar hipomineralização, além de destacar a necessidade da atenção integral à criança por meio de uma abordagem multidisciplinar entre médicos e dentistas.

Nossos achados demandam cautela na interpretação porque a maioria dos estudos apresentou desenho transversal, o que restringe a definição de causalidade e temporalidade dos achados. Ademais, a grande heterogeneidade entre as publicações impediu o agrupamento de estudos e dificultou comparações dos resultados. Além disso, a aferição da exposição por meio de questionários recordatórios pode gerar viés de memória, uma vez que eles são geralmente aplicados anos após a ocorrência do problema respiratório, existindo grande possibilidade de imprecisão das respostas. Ainda acerca do diagnóstico da exposição, outra limitação foi a dificuldade de obtenção de prontuários médicos padronizados e corretamente preenchidos, reduzindo a confiabilidade dos achados.

Por fim, sugere-se a realização de estudos de coorte prospectivo que acompanhem as crianças desde o nascimento até a época de formação dos dentes permanentes para que seja possível o estabelecimento de um vínculo causal entre a exposição e o desfecho, além da redução do viés de memória. Ademais, a padronização dos critérios de diagnóstico dos problemas respiratórios é de suma importância para que os dados sejam corretamente agrupados.

5. CONCLUSÃO

Com certeza da evidência muito baixa, pneumonia, bronquite de forma isolada e combinada à asma foram associadas à hipomineralização. Contudo, devido às características metodológicas retrospectivas e a alta heterogeneidade entre os estudos primários, os resultados necessitam de cautela na interpretação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alaluusua S. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11:53–58.
- Ben A, Yaïch S, Ben J, Jedidi J, Ben H., Trigui, A. et al. Pediatric respiratory tract diseases: Chronological trends and perspectives. *Pediatrics International* 2018; 60(1): 76-82.
- Boulet, Louis-Philippe et al. “The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change.” *Current opinion in pulmonary medicine* vol. 21,1 (2015): 1-7.
- Bozal C, Kaplan A, Ortolani A, Cortese S, Biondi A. Ultrastructure of the surface of dental enamel with molar incisor hypomineralization (MIH) with and without acid etching. *Acta odontologica latinoamericana* 2015; 28(2):192-98.
- Bronckers AL. Ion Transport by ameloblasts during amelogenesis. *J Dent Res* 2017; 243-53.
- Butera A, Maiorani C, Morandini A, Simonini M, Morittu S, Barbieri S. et al. Assessment of Genetical, Pre, Peri and Post Natal Risk Factors of Deciduous Molar Hypomineralization (DMH), Hypomineralized Second Primary Molar (HSPM) and Molar Incisor Hypomineralization (MIH): A Narrative Review. *Children* 2021.8(6): 432.
- Da Silva Figueiredo Sé M, Ribeiro A, Dos Santos-Pinto L, de Cassia Loiola Cordeiro R, Cabral, R. et al. Are Hypomineralized Primary Molars and Canines Associated with Molar-Incisor Hypomineralization?. *Pediatric dentistry* 2017; 39(7):445–49.
- Dantas-Neta N, Moura L, Cruz P, Moura M, Paiva S, Martins C. et al. Impact of molar-incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in schoolchildren. *Brazilian oral research* 2016; 30(1):117.
- Dixit UB, Joshi AV. Efficacy of Intraosseous Local Anesthesia for Restorative Procedures in Molar Incisor Hypomineralization-Affected Teeth in Children. *Contemp Clin Dent*. 2018; 272-77
- Elfrink M, Ten Cate J, Jaddoe V, Hofman A, Moll H, Veerkamp J. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *Journal of dental research* 2012; 91(6): 551-55.
- Elhennawy K, Manton D, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski R, Jost-Brinkmann P. et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Archives of oral biology* 2017; 83: 272-81.
- Fagrell TG. Molar incisor hypomineralization. Morphological and chemical aspects, onset and possible etiological factors. *Swed Dent J Suppl* 2011; 216(5):11–83.
- Farias L, Laureano L, Fernandes L, Forte F, Vargas-Ferreira F, Alencar C. et al. Presence of molar-incisor hypomineralization is associated with dental caries in Brazilian schoolchildren. *Brazilian Oral Research* 2021; 35.
- Fatturi A, Wambier L, Chibinski A, Assunção L, Brancher J, Reis A. et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar

incisor hypomineralization. *Community dentistry and oral epidemiology*, 47(5), 407–415.

Ferrazzano G, Sangianantoni G, Cantile T, Amato I, Ingenito A, Noschese P. Dental health in asthmatic children: a South Italy study. *Journal of dentistry for children* (Chicago, Ill.) 2012; 79(3): 170-75.

Garg N, Jain A, Saha S, Singh J. Essentiality of early diagnosis of molar incisor hypomineralization in children and review of its clinical presentation, etiology and management. *International journal of clinical pediatric dentistry* 2012; 5(3): 190-96.

Ghanim A, Morgan M, Mariño R, Bailey D, Manton D. Risk factors in the occurrence of molar-incisor hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *International journal of paediatric dentistry* 2013; 23(3): 197–206.

Ghanim A, Morgan M, Mariño R, Bailey D, Manton D. Risk factors of hypomineralised second primary molars in a group of Iraqi schoolchildren. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry* 2012; 13(3): 111–18.

Global Initiative for Asthma. *Global strategy for Asthma management and prevention*. Fontana: Global Initiative for Asthma; 2020 [cited year Month day]. Available from: www.ginasthma.org

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;64(4):383-94.

Heijs, S. C., Dietz, W., Norén, J. G., Blanksma, N. G., & Jälevik, B. (2007). Morphology and chemical composition of dentin in permanent first molars with the diagnose MIH. *Swedish dental journal*, 31(4), 155–64.

Hernandez M, Boj J, Espasa E, Planells P, Peretz B. Molar-incisor hypomineralization: positive correlation with atopic dermatitis and food allergies. *Journal Clinical Pediatric Dentistry* 2018; 42(5): 344-48.

Hernandez M, Mendioroz J. Molar-Incisor Hypomineralisation and Allergic March. *Acta Stomatologica Croatica* 2020; 54(2): 130-35.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook

Hoberg C, Klein C, Klein D, Meller C. Perinatal hypoxia and the risk of severe Molar-Incisor Hypomineralisation (MIH): a retrospective analysis of the pH value of umbilical arterial blood after birth. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry* 2021.

Hubbard M, Mangum J, Perez V, Nervo G, Hall R. Molar Hypomineralisation: A Call to Arms for Enamel Researchers. *Frontiers in physiology* 2017; 8: 546.

Jälevik B, Sabel N, Robertson A. Can molar incisor hypomineralization cause dental fear and anxiety or influence the oral health-related quality of life in children and adolescents?-a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022; 65-78.

- Jälevik B. Enamel Jälevik B. Enamel hypomineralization in permanent first molars. A clinical, histo-morphological and biochemical study. *Swed Dent J Suppl* 2001; (149): 1–86.
- Kılınç G, Çetin M, Köse B, Ellidokuz H. Prevalence, aetiology, and treatment of molar incisor hypomineralization in children living in Izmir City (Turkey). *International journal of paediatric dentistry* 2019; 29(6):775-82.
- Kim E, Lee J, Yoon S, Lee D, Mai H, Ida-Yonemochi H, et al. Hypoxia-Responsive Oxygen Nanobubbles for Tissues-Targeted Delivery in Developing Tooth Germs. *Frontiers in cell and developmental biology* 2021; 15(9):121.
- Kühnisch J, Mach D, Thiering E, et al. Respiratory diseases are associated with molar-incisor hypomineralizations. *Swiss Dental Journal* 2014; 124(3): 286-93.
- Lagarde M, Vennat E, Attal J, Dursun E. Strategies to optimize bonding of adhesive materials to molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *International journal of paediatric dentistry* 2020; 30(4): 405-20.
- Lopes LB, Machado V, Mascarenhas P, Mendes JJ, Botelho J. The prevalence of molar-incisor hypomineralization: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–20.
- Martinović, B., Ivanović, M., Milojković, Z., & Mladenović, R. (2015). Analysis of the mineral composition of hypomineralized first permanent molars. *Vojnosanitetski pregled*, 72(10): 864–69.
- McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2019; 28(153).
- Mejía J, Restrepo M, González S, Álvarez L, Santos-Pinto L, Escobar A. Molar incisor hypomineralization in Colombia: Prevalence, severity and associated risk factors. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2019; 43(3): 185-89.
- 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; 45(7): 545-54.
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>
- Mukhtar U, Goyal A, Luthra-Guptasarma M, Gauba K, Kapur A, Thakur AK. Label-free quantitative proteomics reveals molecular correlates of altered biomechanical properties in molar incisor hypomineralization (MIH): an in vitro study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022; 23(1): 179–91.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372(71).

Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *European Journal of Oral Sciences* 2014; 122(4): 265-70.

Raposo F, de Carvalho Rodrigues A, Lia É, Leal S. Prevalence of hypersensitivity in teeth affected by molar-incisor hypomineralization (MIH). *Caries research* 2019; 53(4): 424-30.

Ryynänen *et al.*, 2014Silva M, Scurrah K, Craig J, Manton D, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization—a systematic review. *Community dentistry and oral epidemiology* 2016; 44(4): 342-53.

Schneider PM, Silva M. Endemic Molar Incisor Hypomineralization: a Pandemic Problem That Requires Monitoring by the Entire Health Care Community. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(3): 283–88.

Smits, Hermelijn H et al. “Microbes and asthma: Opportunities for intervention.” *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 137(3): 690-97.

Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2013; 14(6): 375-80.

Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2021; 54(5): 712–35.

Tourino L, Corrêa-Faria P, Ferreira R, Bendo C, Zarzar P, Vale M. Association between molar incisor hypomineralization in schoolchildren and both prenatal and postnatal factors: a population-based study. *PLoS One* 2016; 11(6): e0156332.

Tung K, Fujita H, Yamashita Y, Takagi Y. Effect of turpentine-induced fever during the enamel formation of rat incisor. *Arch Oral Biol.* 2006; 51(6):464-70.

Weerheijm K. Molar Incisor Hypomineralization (MIH): Clinical Presentation, Aetiology and Management. *Dental Update* 2004; 31(1): 9-12.

Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyse. Ottawa Hospital Research Institute. (2012). Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Último acesso: 23 de junho de 2021.

Wogelius P, Viuff JH, Haubek D. Use of asthma drugs and prevalence of molar incisor hypomineralization. *International journal of paediatric dentistry* 2020; 30(6): 734-40.

Wright RJ. Epidemiology of stress and asthma: from constricting communities and fragile families to epigenetics. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 Feb;31(1):19-39

Wuollet E, Laisi S, Salmela E, Ess A, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization and the association with childhood illnesses and antibiotics in a group of Finnish children." *Acta Odontologica Scandinavica* 2016; 74(5): 416-22.

Yalçın S, Emiraliođlu N, Yalçın S. Evaluation of blood and tooth element status in asthma cases: a preliminary case-control study. BMC pulmonary medicine 2021; 21(1):201.

Yamaguti PM, Arana-Chavez VE, Acevedo AC. Changes in amelogenesis in the rat incisor following short-term hypocalcaemia. Arch Oral Biol. 2005, 50(2):185-88.

ANEXO 1 - PRISMA 2020 Checklist



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: 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. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

ANEXO 2 - JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Explanation of analytical cross sectional studies critical appraisal

Analytical cross sectional studies Critical Appraisal Tool

Answers: Yes, No, Unclear or Not/Applicable

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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

5. Were confounding factors identified?

Confounding has occurred where the estimated intervention exposure effect is biased by the presence of some difference between the comparison groups (apart

from the exposure investigated/of interest). Typical confounders include baseline characteristics, prognostic factors, or concomitant exposures (e.g. smoking). A confounder is a difference between the comparison groups and it influences the direction of the study results. A high quality study at the level of cohort design will identify the potential confounders and measure them (where possible). This is difficult for studies where behavioral, attitudinal or lifestyle factors may impact on the results.

6. Were strategies to deal with confounding factors stated?

Strategies to deal with effects of confounding factors may be dealt within the study design or in data analysis. By matching or stratifying sampling of participants, effects of confounding factors can be adjusted for. When dealing with adjustment in data analysis, assess the statistics used in the study. Most will be some form of multivariate regression analysis to account for the confounding factors measured.

7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?

Read the methods section of the paper. If for e.g. lung cancer is assessed based on existing definitions or diagnostic criteria, then the answer to this question is likely to be yes. If lung cancer is assessed using observer reported, or self-reported scales, the risk of over- or under-reporting is increased, and objectivity is compromised. Importantly, determine if the measurement tools used were validated instruments as this has a significant impact on outcome assessment validity.

Having established the objectivity of the outcome measurement (e.g. lung cancer) instrument, it's important to establish how the measurement was conducted. Were those involved in collecting data trained or educated in the use of the instrument/s? (e.g. radiographers). If there was more than one data collector, were they similar in terms of level of education, clinical or research experience, or level of responsibility in the piece of research being appraised?

8. Was appropriate statistical analysis used?

As with any consideration of statistical analysis, consideration should be given to whether there was a more appropriate alternate statistical method that could have been used. The methods section should be detailed enough for reviewers to identify which analytical techniques were used (in particular, regression or stratification) and how specific confounders were measured.

For studies utilizing regression analysis, it is useful to identify if the study identified which variables were included and how they related to the outcome. If stratification was the analytical approach used, were the strata of analysis defined by the specified variables? Additionally, it is also important to assess the appropriateness of the analytical strategy in terms of the assumptions associated with the approach as differing methods of analysis are based on differing assumptions about the data and how it will respond.

ANEXO 3 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described

c) rate different and no designation

ANEXO 4 - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for ourcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)*
 - b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
- c) follow up rate < _____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement