

**Etiological factors of molar-incisor hypomineralization (MIH): integrative literature review**

**Fatores etiológicos da hipomineralização molar-incisivo (HMI): revisão integrativa da literatura**

**ABSTRACT | Introduction:** *Molar-Incisor Hypomineralization (MIH) is a qualitative change in enamel of systemic origin that involves 1 to 4 permanent first molars and can also affect permanent incisors. Objectives:* To evaluate, in the literature, etiological factors associated with MIH. **Methods:** An integrative literature review was carried out based on research in Pubmed, Web of Science, Scopus, Lilacs and Scielo databases, between March and May 2020. **Key-words:** “Dental enamel hypoplasia”, “Tooth Demineralization”, “Molar”, “Incisor” and “Etiology” were used. **Inclusion criteria were:** articles published in Portuguese, English or Spanish, indexed in selected databases and available for free, accessed via Portal de Periódicos Capes. **All studies that were not related to the topic of interest and that were not primary studies were discarded. Results:** Initially, a total of 673 publications were obtained, after careful evaluation, the final sample was 19 articles. Genetic influence, environmental conditions such as family income, problems during childbirth and health during the child's first 3 years of life are factors associated with MIH. **Conclusion:** Problems during birth, hypocalcemia in premature newborns, use of antibiotics, environmental factors, high fever during enamel formation, respiratory diseases in early childhood, in addition to genetic factors are associated with MIH.

**Keywords |** *Molar Incisor Hypomineralization; Tooth Demineralization; Molar; Incisor; Etiology.*

**RESUMO | Introdução:** A Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) é caracterizada como uma alteração qualitativa do esmalte de origem sistêmica que envolve de 1 até 4 primeiros molares permanentes, podendo, também, atingir incisivos permanentes. **Objetivos:** Avaliar as evidências disponíveis na literatura sobre os fatores etiológicos associados à HMI. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura a partir de pesquisas nas bases de dados *Pubmed, Web of Science, Scopus, Lilacs e Scielo*, entre os meses março e maio de 2020. Utilizaram-se os descritores “*Dental enamel hypoplasia*”, “*Tooth Demineralization*”, “*Molar*”, “*Incisor*” e “*Etiology*”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol indexados nas bases de dados selecionadas e disponíveis de maneira gratuita, acessados via Portal de Periódicos Capes. Foram descartados todos os estudos que não apresentassem relação com a temática de interesse e que não fossem estudos primários. **Resultados:** Inicialmente, obteve-se um quantitativo de 673 publicações. Após avaliação criteriosa, a amostra final constou de 19 artigos. Influência genética e condições ambientais tais como renda familiar, problemas durante o parto e de saúde durante os três primeiros anos de vida da criança são fatores associados à HMI. **Conclusão:** Problemas durante o parto, hipocalcemia no recém-nascido prematuro, uso de antibióticos, fatores ambientais, febre alta e doenças respiratórias na primeira infância, além de fatores genéticos, estão associados ao surgimento da HMI.

**Palavras-chave:** Hipomineralização molar incisivo; Desmineralização dentária; Molar; Incisivo; Etiologia.

<sup>1</sup>Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. Mossoró/RN, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. Caicó/RN, Brasil.

## INTRODUÇÃO |

Identificada clinicamente na década de 1970 e descrita pela primeira vez em 2001 por Weerheijm *et al.*<sup>1</sup>, a Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) consiste numa alteração qualitativa do esmalte, de origem sistêmica, que envolve de 1 até 4 primeiros molares permanentes, podendo, também, atingir os incisivos permanentes.

Clinicamente, esse defeito de esmalte pode apresentar coloração branca, amarela ou marrom com nítida definição entre esmalte sadio e defeituoso<sup>2</sup>. Além disso, o esmalte hipomineralizado possui uma consistência menos rígida do que o esmalte normal, devido ao maior teor de proteína na sua constituição<sup>3</sup>.

Biologicamente, o esmalte normal apresenta-se com disposição de prismas e estrutura cristalina, sendo os prismas bem ordenados e distintos. Em contrapartida, o esmalte hipomineralizado encontra-se com seus prismas mais afastados e menos distintos, tornando-o mais poroso<sup>4</sup>, e, conseqüentemente, menos resistente, o que pode resultar em fraturas pós-eruptivas, assim que ocorrer a erupção dentária, ou algum tempo depois, devido às forças mastigatórias<sup>5</sup>.

Sua etiologia se encontra, ainda, em processo de definição, podendo estar associada a fatores ambientais presentes no período pré e perinatal, bem como durante a primeira infância, além da ação de fatores sistêmicos e de um possível componente genético. Dessa forma, esses fatores podem influenciar no período de mineralização do esmalte, no decorrer da fase de maturação, com uma diminuição na carga proteica significativa, alterando a qualidade do esmalte dentário<sup>1,6</sup>. A etiologia da HMI é, provavelmente, multifatorial, restando a definição exata de quais e quantos são os fatores desencadeantes, assim como o potencial patogênico de cada um deles.

A presença da HMI pode possibilitar um aumento do desenvolvimento de lesões de cárie dentária, existência de restaurações atípicas e, possivelmente, futuras extrações<sup>7</sup>. Estudos relatam que crianças com HMI podem apresentar maior sensibilidade a alimentos frios e/ou quentes, mesmo quando não ocorrer fraturas pós-eruptivas<sup>1,8-11</sup>.

Ressalta-se que essa alteração dentária se torna cada vez mais evidente e preocupante para os dentistas em todo

o mundo<sup>12</sup>. Portanto, conhecer as características clínicas da HMI e saber diferenciá-la de outras lesões no esmalte, bem como realizar o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, é fundamental para alcançar o sucesso no manejo do paciente.

Diante da relevância do tema, o objetivo principal deste trabalho foi fazer um compilado na literatura sobre os principais fatores etiológicos associados à HMI.

## MÉTODOS |

Trata-se de uma revisão integrativa com coleta de dados realizada a partir de fontes primárias, por meio de levantamento bibliográfico na literatura. A pergunta científica norteadora da revisão, baseada no acrônimo PECO (Paciente, Exposição, Comparação e Resultado/desfecho do estudo), foi definida como: Quais são os principais fatores etiológicos associados à HMI?

Para o levantamento dos artigos, realizou-se uma busca nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *PubMed*; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO); *Web Of Science* e *Scopus*, por meio do acesso ao portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), utilizando a plataforma CAF e pelo cadastro da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN).

Os termos utilizados para a busca dos artigos foram selecionados de acordo com o Descritor em Ciências da Saúde (DeCS) e o sistema *Medical Subject Headings* (MeSH), por meio dos quais foram selecionados, previamente, os seguintes descritores: “*Dental enamel hypoplasia*”, “*Tooth Demineralization*”, “*Molar*”, “*Incisor*” e “*Etiology*”. Foi aplicado o operador booleano AND para fazer a combinação entre os termos selecionados: “*Dental enamel hypoplasia AND Molar AND Incisor AND Etiology*”; “*Tooth Demineralization AND Molar AND Incisor AND Etiology*”. O levantamento dos artigos foi realizado entre os meses de março e maio de 2020.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol, indexados nas bases de dados selecionadas e

disponíveis de maneira gratuita, acessados via Portal de Periódicos Capes. Foram descartados todos os estudos que não apresentassem relação com a temática de interesse e que não fossem estudos primários.

Foram identificados, inicialmente, 637 artigos potencialmente elegíveis, e destes, 95 eram duplicados e foram excluídos. Após a leitura do título, foram removidos 313 artigos e, após leitura do resumo de cada publicação, foram removidos 195 estudos. Do total restante (n=34), 15 foram excluídos da análise por não estarem disponíveis na íntegra. Assim, a amostra da revisão integrativa foi composta de 19 estudos primários que cumpriram todos os critérios de elegibilidade (Figura 1).

## RESULTADOS |

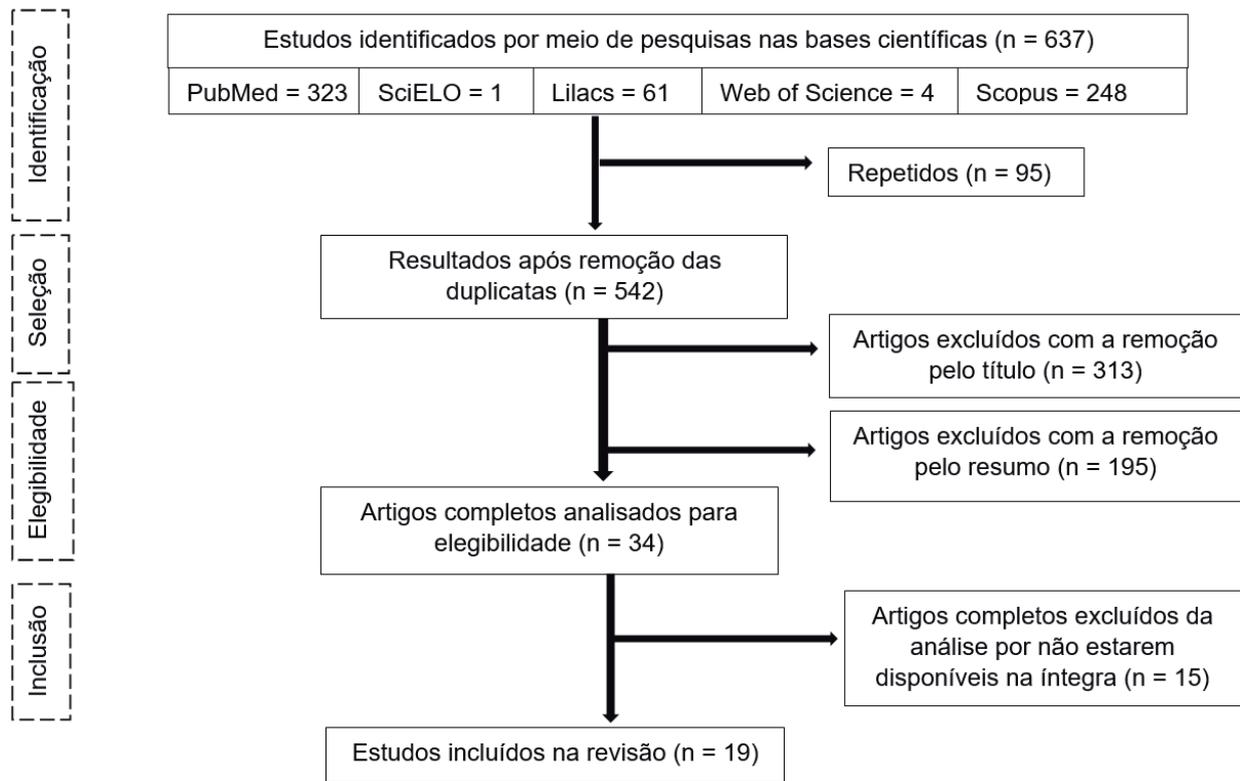
O presente estudo envolveu uma busca detalhada na literatura, por meio da seleção de artigos com

fundamentação científica para sintetizar sobre a temática abordada. Os resultados estão apresentados em forma de quadros após o processo de extração de dados, o qual incluiu as seguintes informações: nome dos autores; tipo de estudo; objetivo do estudo; resultados e conclusões.

Na presente revisão integrativa, analisaram-se 19 artigos, os quais atenderam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Todos foram publicados entre os anos 2007 e 2019, cujas pesquisas foram realizadas no Brasil (7), Tailândia (1), Reino Unido (1), Holanda (1), Grécia (1), Turquia (1), China (1), Bósnia (1), Irã (1), Finlândia (1), França (1), Alemanha (1), Iraque (1).

Quanto ao tipo de estudo, 10 (dez) classificaram-se como de caso-controle, 02 (dois) como de coorte, e 07 (sete) como transversal. O número de indivíduos envolvidos na pesquisa, por estudo, variou de estudos com, no mínimo, 92 crianças, a estudos com o máximo de 6.690 crianças.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão integrativa



Fonte: Elaboração dos autores.

Os instrumentos utilizados pelos artigos foram vários. Alguns usaram testes genéticos, como os *kits* de DNA genômico, para chegar a suas conclusões, analisando polimorfismos genéticos<sup>13-17</sup>. Outros utilizaram questionários contendo dados demográficos, incluindo dados do nascimento e história médica da criança<sup>18-25</sup>, além de Questionário de Percepção Infantil para crianças de 8 a 10 anos de idade (CPQ8-10) e de 11 a 14 anos de idade crianças (CPQ11-14)<sup>26</sup>. Entrevistas também foram realizadas para coletar dados pessoais de cada paciente e seu responsável<sup>16, 27-29</sup>.

A maioria dos estudos utilizou, ainda, exames clínicos, os quais foram realizados no ambiente clínico, secando-se os dentes sob luz refratora e usando o espelho e a sonda dentária. Os critérios da Academia Europeia de Odontopediatria (EAPD) foram os mais usados para diagnósticos da HMI<sup>13,14,16,19-22,25,27,29-31</sup>. E, em alguns casos, ao realizar o exame clínico, foi utilizada uma câmera intraoral (câmera de foco automático intraoral Poscam USB - Digital Leader PointNix - ou câmera de foco automático intraoral SOPRO 717 - Acteon,

6406480 pixels) para registrar os casos e realizar análises e acompanhamentos futuros<sup>23</sup>.

Fatores associados a problemas durante o parto<sup>19,24,31</sup> e de saúde durante os três primeiros anos de vida da criança<sup>29</sup> foram amplamente reportados. Além disso, alguns estudos avaliaram aspectos relacionados à influência genética<sup>13-17</sup>, constatando que variações nos genes relativos à amelogenese estão associadas à suscetibilidade do indivíduo no desenvolvimento da HMI<sup>13</sup>.

No entanto, alguns estudos relatam que há uma clara necessidade de novas análises, focadas em fatores etiológicos, a fim de entender o desenvolvimento do HMI e adotar medidas preventivas para essa condição clinicamente exigente<sup>18,22,28</sup>.

Os quadros foram organizados de acordo com os fatores associados ao surgimento da HMI e apresentam a síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa (Quadros 1, 2 e 3).

*Quadro 1 - Síntese dos artigos que relacionam fatores ambientais que influenciam na etiologia da Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI)*

Autoria	Tipo	Objetivo	Resultados	Conclusão
Laisi <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Caso-Controle	Examinar a existência de uma associação entre defeitos de desenvolvimento do esmalte em primeiros molares permanentes, atualmente chamados de hipomineralização molar-incisivo (HMI)	A HMI foi encontrada em 24 crianças (14,4%). A duração do aleitamento variou de 0 a 30 meses (média = 7,2 ± 4,7). A exposição total a PCDD / Fs calculada a partir da concentração placentária e a duração do aleitamento materno, não esteve associada à ocorrência ou gravidade da HMI. A exposição total a PCBs também não foi associada à ocorrência ou gravidade da HMI.	Nos níveis predominantes, a exposição de uma criança via placenta/leite materno a PCDD/Fs (Dibenzo-p-dioxinas policloradas e dibenzofuranos) e PCBs (dioxinas e policlorados Bifenilos) não está associada à HMI.
Teixeira <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Transversal	Avaliar a concordância da (HMI) entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos e a associação com fatores ambientais.	A presença de HMI foi associada à renda familiar entre um e dois salários (P = 0,009), acima de dois salários mínimos (P = 0,007) e hemorragia gestacional (P = 0,032).	A maior concordância no diagnóstico de HMI entre gêmeos monozigóticos indica uma influência genética, embora fatores ambientais, como renda familiar, também estejam associados à ocorrência de HMI.

Fonte: Elaboração dos autores.

Quadro 2 - Síntese dos artigos que relacionam fatores genéticos que influenciam na etiologia da Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI)

Autoria	Tipo	Objetivo	Resultados	Conclusão
Teixeira <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Transversal	Avaliar a concordância da HMI entre gêmeos monozygóticos e dizigóticos e a associação com fatores ambientais.	Houve maior concordância de HMI entre gêmeos monozygóticos (P = 0,0012) quando comparados com gêmeos dizigóticos (P = 0,0211).	A maior concordância no diagnóstico de HMI entre gêmeos monozygóticos indica uma influência genética, embora fatores ambientais, como renda familiar, também estejam associados à ocorrência de HMI.
Jeremias <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Transversal	Investigar de maneira mais abrangente o transporte genético potencialmente envolvido no desenvolvimento do HMI.	Resultados significativos foram obtidos para os genes FAM83H, gene AMBN, gene BMP2, gene BMP7, gene BMP4, gene ENAM, gene MMP20, gene MMP20, gene DLX3, gene FGFR1 e gene AMELX.	Variações nos genes relacionados à amelogenese estavam associadas à suscetibilidade ao desenvolvimento de HMI. Esse resultado está de acordo com a etiologia multifatorial da HMI, mas são necessários mais estudos para identificar os fatores associados à HMI.
Pang <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Caso-Controle	Avaliar se fatores genéticos individuais envolvidos na amelogenese, na resposta imune e nas proteínas do canal de água podem aumentar a suscetibilidade à MIH em crianças chinesas.	O risco de HMI nos portadores do genótipo rs13115627-AA e nos portadores do genótipo rs1784418-TT foi significativamente maior do que naqueles com o genótipo rs13115627-GG e o genótipo rs1784418-C.T. A população com o genótipo rs1800972-CC e o alelo rs1800972-C apresentou maior risco de desenvolver HMI. No gene Aquaporin 5, analisaram-se individualmente dois SNPs: rs1996315 e rs923911, não sendo encontradas associações significativas entre eles e o HMI. No entanto, na análise das interações gene-gene, descobriu-se um modelo significativo de dois locos (P = 0,023) envolvendo rs1996315 e rs923911. Os participantes com os genótipos rs1996315-AG e rs923911-AC apresentaram o maior risco de HMI, em comparação com os genótipos rs1996315-GG e rs923911-CC.	Variantes genéticas nos genes AMBN, MMP20 e DEFB1 podem contribuir para o HMI na dentição permanente de crianças. Além disso, as interações entre o gene AQP5 também podem aumentar a suscetibilidade à HMI.
Bussaneli <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Caso-Controle	Avaliar a possível associação entre polimorfismos em genes relacionados à resposta imune e HMI e sua interação com polimorfismos em genes relacionados à amelogenese.	Em casos graves de HMI, foram observados resultados significativos para rs10733708 (TGFBFR1). Foram observadas evidências estatísticas de interações gene-gene rs6654939 (AMELX) e os SNPs rs2070874 (IL4), rs2275913 (IL17A), rs1800872 (IL10), rs1800587 (IL1A) e rs3771300 (STAT1). O SNP rs2070874 (IL4) também foi supertransmitido significativamente de pais heterozigotos com os SNPs rs7526319 (TUFT1) e rs2355767 (BMP2), sugerindo um efeito sinérgico da transmissão desses alelos com suscetibilidade ao HMI.	Há associação entre o SNP rs10733708 do gene TGFBFR1 e o HMI grave, sugerindo que alterações nos genes da resposta imune podem influenciar o desenvolvimento adequado do esmalte dental. Além disso, a interação entre polimorfismos nos genes da resposta imune e na amelogenese parece ter um efeito aditivo na suscetibilidade ao desenvolvimento de MIH nessa população.
Jeremias <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Caso-Controle	Testar se a variação genética nos genes de formação de esmalte está associada à HMI, levando também em consideração a experiência de cárie.	O marcador ENAM rs3796704 foi associado à HMI em ambas as populações (Brasil: p = 0,03; Turquia: p = 1,22e-012). Associações entre TFIP11 (p = 0,02), ENAM (p = 0,00001) e AMELX (p = 0,01) podem ser observadas em crianças com cárie independente de ter HMI.	Vários genes envolvidos na formação do esmalte parecem contribuir para a HMI.

Fonte: Elaboração dos autores.

Quadro 3 - Síntese dos Artigos que relacionam Fatores Sistêmicos ocorridos nas fases pré-natal, perinatal e pós-natal com a etiologia da Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI).

Autoria	Tipo	Objetivo	Resultados	Conclusão
Ahmadi; Ramazani; Nourinasab <sup>20</sup>	Transversal	Investigar a prevalência de HMI e sua relação com condições sistêmicas em um grupo de crianças iranianas.	55 crianças (12,7%) apresentaram HMI. O valor médio do CPOD de crianças com HMI foi maior do que em crianças normais. As opacidades demarcadas foram os defeitos de esmalte mais frequentes. Os problemas médicos da mãe e do filho durante o período pré-natal, perinatal e pós-natal foram significativamente notáveis em crianças com HMI.	As condições pré-natal, perinatal e pós-natal foram mais prevalentes em crianças afetadas pela HMI.
Ghanim <i>et al.</i> <sup>30</sup>	Caso-Controlle	Investigar os fatores de risco envolvidos na HMI em um grupo de crianças iraquianas em idade escolar.	Para as crianças com HMI, 6% não relataram histórico médico relevante; os 94% restantes relataram várias condições médicas associadas em comparação com os 70% no grupo não afetado. Estresse psicológico materno, exposição frequente a exames ultrassônicos durante o último trimestre gestacional e ordem de nascimento como sendo o quarto irmão ou mais tarde foram fatores de risco significativo.	O defeito de HMI não é atribuível a uma causa regional específica, mas atribuível a fatores globais comuns. Crianças com HMI haviam experimentado um número maior de condições médicas do que de crianças não afetadas.
Elfrink <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Coorte prospectivo de base populacional	Identificar possíveis determinantes da HMD em um estudo de coorte prospectivo em crianças de 6 anos de idade.	Vários fatores na fase pré, peri e pós-natal foram associados ao HMD. Etnia holandesa, o baixo peso ao nascer, o consumo materno de álcool durante a gravidez e os episódios de febre no primeiro ano de vida da criança tiveram um papel no desenvolvimento do HMD em crianças de 6 anos.	Não apenas os fatores da infância, mas também os fatores do estilo de vida pré-natal precisam ser levados em consideração ao estudar os determinantes da HMD.
Pitiphat <i>et al.</i> <sup>29</sup>	Transversal	Examinar os fatores de risco pré, peri e pós-natal para HMI em crianças de 7 a 8 anos de idade, em áreas urbanas de Khon Kaen, Tailândia.	A análise de regressão logística múltipla mostrou uma associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de HMI e cesariana como também complicações durante o parto vaginal e doença grave/crônica quando abaixo dos 3 anos de idade. Não houve associação de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer.	Os resultados sugerem que a cesariana, complicações durante o parto vaginal e problemas de saúde durante os primeiros 3 anos de vida são fatores de risco independentes para a HMI.
Neta <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Caso-Controlle associado a um estudo observacional de base populacional	Verificar os fatores associados à HMI em escolares de 8 a 10 anos de idade.	De acordo com os fatores etiológicos estudados, as mães que apresentaram febre durante a gravidez tiveram chance 2,54 vezes maior de ter filhos com HMI grave do que as mães que não apresentaram febre (P = 0,045).	Houve uma associação entre a HMI com a necessidade de tratamento e maior DMF-T. Mães que tiveram febre durante a gravidez eram mais propensas a ter filhos com HMI grave.
Portella <i>et al.</i> <sup>26</sup>	Caso-Controlle	Avaliar fatores sistêmicos relacionados à HMI, sua associação com cárie dentária e o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSD) em crianças brasileiras.	A prematuridade e o parto prolongado foram significativamente associados à ocorrência de HMI. No período pós-natal, febres recorrentes nos primeiros 3 anos de vida foram associadas ao HMI. Não foi observado impacto da HMI na OHRQoL.	Os presentes resultados sugerem maiores intercorrências durante o período perinatal e maior incidência de cárie em crianças com HMI.

\*continua.

\*continuação.

Autoria	Tipo	Objetivo	Resultados	Conclusão
Souza <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Transversal	Analisar fatores potencialmente associados ao desenvolvimento de HMI.	A prevalência de HMI em crianças da área rural (AR) foi significativamente maior do que as da área urbana (AU). Em crianças urbanas, não foram encontradas associações significativas com HMI nem problemas médicos. Em crianças rurais, no entanto, a HMI foi significativamente mais comum entre aquelas cujas mães tiveram problemas médicos durante a gravidez ( $p = 0,04$ ), apresentaram infecções na garganta ( $p = 0,01$ ), apresentaram febre alta ( $p = 0,02$ ) e que usaram amoxicilina associada a outros antibióticos ( $p = 0,04$ ) durante os primeiros 3 anos de vida.	Há uma ligação entre HMI e problemas de saúde durante a gravidez, bem como fatores ambientais.
Garot; Manton; Rouas <sup>31</sup>	Transversal	Investigar a associação de eventos periparto com a ocorrência de HMI.	Observaram-se correlações entre hipóxia durante o parto e a ocorrência de HMI, e também entre o nascimento por cesariana e HMI. Não houve associação entre prematuridade e HMI.	Eventos periparto como hipóxia durante o nascimento ou parto por cesariana são fatores de risco para a ocorrência de HMI nessa população.
Kilinc <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Transversal	Determinar a prevalência, gravidade e fatores de risco da HMI e investigar a relação entre a gravidade do defeito nos dentes afetados pela HMI e os fatores de risco.	Uma diferença significativa foi detectada entre a semana do nascimento, peso ao nascer, febre alta e asma/bronquite e HMI ( $P < 0,001$ ).	A prevalência de HMI foi de 11,5%. Observou-se que os pacientes submetidos a baixo peso ao nascer, parto prematuro, febre alta e asma/bronquite foram mais severamente afetados pela MIH.
Lygidakis; Dimou; Marino <sup>27</sup>	Caso-Controle	Examinar os possíveis fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento da HMI.	O problema pré-natal mais comum foi episódio repetido de febre alta; perinata: nascimento por cesariana; pós-natal: condições respiratórias, episódios repetidos de febre alta e doenças neonatais.	Crianças com problemas pré-natais, perinatais e pós-natais apresentam dentes mais afetados em ordem crescente.
Muratbegovic; Markovic; Selimovic <sup>22</sup>	Caso-Controle	Estabelecer a prevalência de HMI entre crianças de 12 anos na Bósnia e Herzegovina e investigar seus antecedentes etiológicos e consequências clínicas da HMI em uma população com atividade média de cárie.	A prevalência de MIH entre as crianças de 12 anos foi de 12,3%. Um número igual de homens e mulheres foi afetado. O número médio de dentes afetados nas crianças com HMI foi de 5,59 ( $DP \pm 2$ ), dos quais 3,16 ( $DP \pm 1$ ) foram os primeiros molares permanentes. A pesquisa revelou predisposição demográfica à HMI. Os examinados com HMI sofreram mais frequentemente de várias doenças, particularmente de amigdalite e doenças acompanhadas de febre alta. Com exceção da amigdalectomia, as variáveis não pareciam estar relacionadas à HMI.	Com base nas informações sobre as doenças primárias na infância e usando análise de regressão múltipla, não foi possível fazer uma previsão confiável, se uma pessoa desenvolveria ou não HMI. Há uma clara necessidade de novos estudos focados em fatores etiológicos, a fim de entender o desenvolvimento da MIH e adotar medidas preventivas para essa condição clinicamente exigente.
Kuhnisch <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Coorte	Avaliar a associação de hipomineralizações molares-incisivos (MIHs) com potenciais fatores causais coletados prospectivamente desde os primeiros 4 anos de vida, p. doenças respiratórias, amamentação, tabagismo materno e educação dos pais.	No caso de amamentação, foi observada associação não significativa. Nenhum dos fatores testados foi associado à HMI / 1 ou HMI / 2. As doenças respiratórias precoces parecem estar direta ou indiretamente relacionadas apenas à HMI / 3.	O papel dos medicamentos (sistêmicos) utilizados no tratamento dessas doenças precisa ser investigado em estudos futuros.

Fonte: Elaboração dos autores.

## DISCUSSÃO |

A HMI é uma alteração dentária de desenvolvimento que apresenta etiologia ainda obscura. Diversos estudos têm sido publicados em busca de isolar um fator etiológico, entretanto, até o momento, a relação causa-efeito não foi identificada<sup>13,32,33</sup>. Diante desse fato, foi realizado um compilado na literatura sobre os principais fatores etiológicos associados à HMI. Os estudos incluídos nesta revisão foram selecionados de acordo com a pergunta norteadora deste trabalho, que diz respeito aos fatores etiológicos associados à HMI. A maior parte dos artigos foi desenvolvida utilizando-se o delineamento de pesquisa do tipo caso-controle, que é uma estratégia bastante utilizada em pesquisa clínica pelo fato de conseguir avaliar fatores distintos que possam estar relacionados com a causa da doença estudada<sup>34</sup>. Também foram incluídos estudos com delineamento transversal que, apesar de estarem mais associados à análise de prevalência, também podem examinar associações<sup>35</sup>.

Alguns artigos apresentaram resultados inconclusivos em relação ao tema pesquisado, sobretudo aqueles com metodologia de coleta de informações retrospectiva, já que esse tipo de metodologia pode gerar um risco alto de viés de memória, exigindo a necessidade de estudos com análises mais elaboradas<sup>13,21,28,29</sup>. No entanto, é possível perceber que há vários fatores relacionados à ocorrência de HMI<sup>25</sup>, como infecções na garganta e febre alta<sup>19,36,32</sup>.

Há uma ligação entre a HMI e problemas de saúde no decorrer da gravidez<sup>21,24,26,33,37,38</sup>, em que eventos periparto, como hipóxia durante o nascimento ou parto por cesariana, são fatores de risco para a ocorrência de HMI<sup>24,27,29,31</sup>, pois estão associados a condições que afetam a amelogenese dentária, e isso pode interferir no processo de mineralização do esmalte<sup>39,40</sup>. Ainda nessa perspectiva, a hipocalcemia no recém-nascido prematuro pode afetar o esmalte dental durante seu processo de desenvolvimento, o que o torna mais suscetível ao desenvolvimento dessa alteração<sup>27,29</sup>.

Os três primeiros anos de vida da criança parecem ser o período de extensa susceptibilidade ao surgimento de HMI, uma vez que compreendem a maior parte da fase de mineralização do esmalte dos primeiros molares e incisivos permanentes<sup>41,42</sup>. O uso de antibióticos, em especial a amoxicilina, também parece estar associado ao surgimento da HMI<sup>21,43,44</sup>. Tendo em vista que a amoxicilina é o antibiótico de primeira escolha para o tratamento de doenças comuns da infância, como infecções do trato

respiratório superior, ainda se especula se o fator associado à HMI é a doença ou a medicação<sup>45</sup>.

Há, também, forte associação da HMI com doenças respiratórias<sup>46,47</sup>. Além do que, a presença frequente de febre alta durante a formação do esmalte pode causar degeneração dos prismas do esmalte<sup>40,48</sup>, possivelmente porque podem atuar na atividade ameloblástica durante a mineralização do esmalte devido a uma influência direta ou indireta da doença. Experimentos mostraram que as condições que afetam o pH da matriz do esmalte, ou seja, acidose respiratória e níveis anormais de oxigênio resultantes da hipoventilação em várias doenças respiratórias, como asma ou infecções adenóides, inibem a ação das enzimas proteolíticas e o desenvolvimento da hidroxiapatita cristalina, resultando em hipomineralização do esmalte<sup>19,49</sup>.

Apesar de dioxinas e *polychlorinated biphenyls* (PCBs) ainda serem causas de defeitos dentários durante o desenvolvimento de crianças em áreas altamente poluídas, o *polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans* (PCDD/Fs) e o PCBs (poluentes ambientais) não estão associados ao desenvolvimento da HMI<sup>14</sup>. Isso pode ocorrer devido a tais poluentes serem encontrados em baixas concentrações no leite materno.

Em adição aos fatores ambientais e sistêmicos, alguns estudos sugerem que uma possível predisposição genética teria uma participação no desenvolvimento da HMI. Esses resultados, associados aos descritos anteriormente, reforçam a ideia multifatorial para a causa da HMI<sup>13-17,32</sup>.

Nenhum fator etiológico específico com uma base de evidências de alta qualidade foi, ainda, identificado. Isso se dá devido às limitações dos estudos existentes, que incluem a falta de consistência no desenho e ainda pelo tipo de estudo que engloba, em sua maioria, trabalhos transversais e retrospectivos, introduzindo viés de memória e limitando quaisquer conclusões sobre a causa<sup>10,28</sup>. Apesar disso, os estudos mostram que alguns fatores, como problemas durante o parto, doenças maternas, infecções nos três primeiros anos de vida e mutações genéticas, são fatores fortemente associados ao desenvolvimento da HMI.

## CONCLUSÃO |

Alguns fatores estão associados ao desenvolvimento da HMI, como problemas durante o parto, realização de parto

cesariano, prematuridade, alterações genéticas, associação com ingestão de amoxicilina, infecções na garganta, febre alta e doenças que acometem a criança nos três primeiros anos de vida. No entanto, são necessários mais estudos do tipo prospectivos para isolar o fator etiológico da HMI.

## FINANCIAMENTO |

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

## REFERÊNCIAS |

1. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries research*. 2001;35(5):390-1.
2. Neville BW DD, White DK. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3ª edição ed2009.
3. Farah RA, Monk BC, Swain MV, Drummond BK. Protein content of molar-incisor hypomineralisation enamel. *Journal of dentistry*. 2010;38(7):591-6.
4. Fagrell TG, Dietz W, Jälevik B, Norén JG. Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars. *Acta odontologica Scandinavica*. 2010;68(4):215-22.
5. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2010;11(2):75-81.
6. Fernandes AS, Mesquita P, Vinhas L. Hipomineralização incisivo-molar: uma revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. 2012;53(4):258-62.
7. Heitmuller D, Thiering E, Hoffmann UTE, Heinrich J, Manton D, KÜHnisch JAN, et al. Is there a positive relationship between molar incisor hypomineralisations and the presence of dental caries? *International journal of paediatric dentistry*. 2013;23(2):116-24.
8. Raposo F, de Carvalho Rodrigues AC, Lia É N, Leal SC. Prevalence of Hypersensitivity in Teeth Affected by Molar-Incisor Hypomineralization (MIH). *Caries research*. 2019;53(4):424-30.
9. Ebel M, Bekes K, Klode C, Hirsch C. The severity and degree of hypomineralisation in teeth and its influence on oral hygiene and caries prevalence in children. *International journal of paediatric dentistry*. 2018;28(6):648-57.
10. Oyedele TA, Folayan MO, Adekoya-Sofowora CA, Oziegbe EO. Co-morbidities associated with molar-incisor hypomineralisation in 8 to 16 year old pupils in Ile-Ife, Nigeria. *BMC oral health*. 2015;15:37.
11. Dulla JA, Meyer-Lueckel H. Molar-incisor hypomineralisation: narrative review on etiology, epidemiology, diagnostics and treatment decision. *Swiss dental journal*. 2021;131(11).
12. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *International journal of paediatric dentistry*. 2017;27(1):11-21.
13. Jeremias F, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Restrepo M, Finoti LS, et al. Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries research*. 2016;50(3):310-8.
14. Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar-incisor-hypomineralisation and dioxins: new findings. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2008;9(4):224-7.
15. Pang L, Li X, Wang K, Tao Y, Cui T, Xu Q, et al. Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Archives of oral biology*. 2020;111:104637.
16. Bussaneli DG, Restrepo M, Fragelli CMB, Santos-Pinto L, Jeremias F, Cordeiro RCL, et al. Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries research*. 2019;53(2):217-27.

17. Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Archives of oral biology*. 2013;58(10):1434-42.
18. Kühnisch J, Mach D, Thiering E, Brockow I, Hoffmann U, Neumann C, et al. Respiratory diseases are associated with molar-incisor hypomineralizations. *Swiss dental journal*. 2014;124(3):286-93.
19. 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.
20. Ahmadi R, Ramazani N, Nourinasab R. Molar incisor hypomineralization: a study of prevalence and etiology in a group of Iranian children. *Iranian journal of pediatrics*. 2012;22(2):245-51.
21. Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. 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. 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.
23. Elfrink MEC, Moll HA, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VWV, Hofman A, ten Cate JM, et al. Pre- and postnatal determinants of deciduous molar hypomineralisation in 6-year-old children. The generation R study. *PLoS One*. 2014;9(7):e91057-e.
24. Dantas-Neta NB, Soares Figueiredo M, Lima CCB, Bendo CB, Matos de Andrade É M, Lima MDM, et al. Factors associated with molar-incisor hypomineralisation in schoolchildren aged 8-10 years: a case-control study. *International journal of paediatric dentistry*. 2018;28(6):570-7.
25. Teixeira R, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura L, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *International journal of paediatric dentistry*. 2018;28(2):198-206.
26. Portella PD FF, Soares RC, Nagata AG, Tomaz C de O, Assunção LRS. . Molar-Incisor Hypomineralization and Associated Factors: A Case-Control Study. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2018;18:1-10.
27. Lygidakis NA, 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 : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2008;9(4):207-17.
28. Whatling R, Fearn JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *International journal of paediatric dentistry*. 2008;18(3):155-62.
29. 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.
30. Ghanim A, Manton D, Bailey D, Mariño R, Morgan M. 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.
31. Garot E, Manton D, Rouas P. Peripartum events and molar-incisor hypomineralisation (MIH) amongst young patients in southwest France. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2016;17(4):245-50.
32. 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 (Basel, Switzerland)*. 2021;8(6).

33. Koruyucu M, Özel S, Tuna EB. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *Journal of dental sciences*. 2018;13(4):318-28.
34. MAV. R. Estudos Caso-Controle: uma breve revisão. *Gazeta Médica da Bahia*. 2010;144.
35. Stephen BH SR, Warren SB, Deborah GG, Thomas BN. *Delineando a Pesquisa Clínica*. 4ª edição ed2015.
36. Taylor GD. Molar incisor hypomineralisation. Evidence-based dentistry. 2017;18(1):15-6.
37. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção L, Brancher JA, Reis A, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2019;47(5):407-15.
38. Rai A, Singh A, Menon I, Singh J, Rai V, Aswal GS. Molar Incisor Hypomineralization: Prevalence and Risk Factors Among 7-9 Years Old School Children in Muradnagar, Ghaziabad. *Open Dent J*. 2018;12:714-22.
39. van Amerongen WE, Kreulen CM. Cheese molars: a pilot study of the etiology of hypocalcifications in first permanent molars. *ASDC journal of dentistry for children*. 1995;62(4):266-9.
40. Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2013;14(6):375-80.
41. Reid DJ, Dean MC. Variation in modern human enamel formation times. *Journal of human evolution*. 2006;50(3):329-46.
42. Suckling GW. Developmental defects of enamel-historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Advances in dental research*. 1989;3(2):87-94.
43. Giuca MR, Cappè M, Carli E, Lardani L, Pasini M. Investigation of Clinical Characteristics and Etiological Factors in Children with Molar Incisor Hypomineralization. *International journal of dentistry*. 2018;2018:7584736.
44. Sundfeld D, da Silva L, Kluppel OJ, Santin GC, de Oliveira R, Pacheco RR, et al. Molar Incisor Hypomineralization: Etiology, Clinical Aspects, and a Restorative Treatment Case Report. *Operative dentistry*. 2020;45(4):343-51.
45. 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.
46. Willmott NS, Bryan RA, Duggal MS. Molar-incisor-hypomineralisation: a literature review. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*. 2008;9(4):172-9.
47. Kusku OO, Caglar E, N. S. The prevalence and aetiology of molar-incisor hypomineralisation in a group of children in Istanbul. *European journal of paediatric dentistry*. 2008;9(3):139-44.
48. Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *Journal of dental research*. 2009;88(2):132-6.
49. Sui W, Boyd C, Wright JT. Altered pH regulation during enamel development in the cystic fibrosis mouse incisor. *Journal of dental research*. 2003;82(5):388-92.
50. Vieira AR, Manton DJ. On the Variable Clinical Presentation of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries research*. 2019;53(4):482-8.
51. Vieira AR, Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries research*. 2016;50(2):166-9.
52. de Oliveira LL dSFF, de Sá HC, Bezerra L da S, Arcelino Couto MP de F, Linhares NP, Ferreira PB, Rabelo ZH, Guimarães MV, Adriano Araújo VM. A influência dos fatores genéticos sobre a etiologia da hipomineralização molar-incisivo: revisão de Literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020;12(8).
53. Bezamat M, Souza JF, Silva FME, Corrêa EG, Fatturi AL, Brancher JA, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS One*. 2021;16(1):e0241898.

54. Taji SS, Seow WK, Townsend GC, Holcombe T. Enamel hypoplasia in the primary dentition of monozygotic and dizygotic twins compared with singleton controls. *International journal of paediatric dentistry*. 2011;21(3):175-84.

*Correspondência para/ Reprint request to:*

**Patrícia Bittencourt Dutra dos Santos**

*Av. Rio Branco, 725,*

*Centro, Caicó/RN, Brasil*

*CEP: 59300-000*

*E-mail: pati\_bittencourt@hotmail.com*

Recebido em: 15/04/2021

Aceito em: 14/07/2021