

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BAIXO PESO AO NASCER E
DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Eugênia Lívia de Andrade Dantas

SAPIENTIA AEDIFICAT

2024

EUGÊNIA LÍVIA DE ANDRADE DANTAS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BAIXO PESO AO NASCER DEFEITOS DE
DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE**

**ASSOCIATION BETWEEN LOW BIRTH WEIGHT AND DENTAL
ENAMEL DEVELOPMENT DEFECTS: A SYSTEMATIC REVIEW
AND METANALYSIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia – Área de Concentração Ciências Odontológicas.

Orientador: Prof. Dr. Frederico Barbosa de Sousa

João Pessoa

2024

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D192a Dantas, Eugênia Lívia de Andrade.

Associação entre baixo peso ao nascer e defeitos do desenvolvimento do esmalte : revisão sistemática e metanálise / Eugênia Lívia de Andrade Dantas. - João Pessoa, 2024.

118 f. : il.

Orientação: Frederico Barbosa de Sousa.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Esmalte dentário - Odontologia. 2. Defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE). 3. Baixo peso ao nascer - Metanálise. 4. Molar incisivo - Hipomineralização. I. Sousa, Frederico Barbosa de. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616.314(043)

ATA DA DEFESA PÚBLICA DE TESE DE DOUTORADO
(DOCUMENTO ANEXO – 2)

João Pessoa, 29 de janeiro de 2024.

CANDIDATA(O): EUGÊNIA LÍVIA DE ANDRADE DANTAS

TÍTULO DA TESE: " Associação entre baixo peso ao nascer e defeitos de desenvolvimento do esmalte: revisão sistemática e metanálise".

1º Examinador: Prof(a). Dr(a). GUIDO ARTEMIO MARANON VASQUEZ (Membro Externo)

Parecer: (X)Aprovado () Insuficiente () Reprovado



1º Examinador

2º Examinador: Prof(a). DR(A). CECILIA CLAUDIA COSTA RIBEIRO DE ALMEIDA (Membro Externo)

Parecer: (X)Aprovado () Insuficiente () Reprovado

 Documento assinado digitalmente
CECILIA CLAUDIA COSTA RIBEIRO DE ALMEIDA
Data: 11/03/2024 10:43:15-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

2º Examinador

3º Examinador: Prof(a). Dr(a). ANA MARIA GONDIM VALENCA (Membro externo)

Parecer: (X)Aprovado () Insuficiente () Reprovado

 Documento assinado digitalmente
ANA MARIA GONDIM VALENCA
Data: 11/03/2024 08:42:30-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

3º Examinador

4º Examinador: Prof(a). Dr(a). BIANCA MARQUES SANTIAGO (Membro Interno)

Parecer: (X)Aprovado () Insuficiente () Reprovado

 Documento assinado digitalmente
BIANCA MARQUES SANTIAGO
Data: 07/03/2024 08:34:49-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

4º Examinador

5º Examinador: Prof(a). Dr(a). FREDERICO BARBOSA DE SOUSA (orientador(a) e Presidente)

Parecer: (X)Aprovado () Insuficiente () Reprovado

 Documento assinado digitalmente
FREDERICO BARBOSA DE SOUSA
Data: 11/03/2024 08:48:17-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

5º Examinador

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Socorro e Dantas,
pelo amor, incentivo e educação
que me proporcionaram.

A Máximo, por seu companheirismo
e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir realizar tantos sonhos e por me fazer sentir a sua presença de forma constante.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Frederico Barbosa de Sousa, pela confiança, amizade, incentivo e pelas inúmeras oportunidades concedidas.

À Universidade Federal da Paraíba e a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia PPGO/UFPB, pelo conhecimento compartilhado, em especial ao Prof. Dr. Yuri Cavalcanti e Profa. Dra. Bianca Santiago por terem conduzido com dedicação à disciplina que motivou esta tese.

Aos professores que compuseram a banca da minha qualificação, Prof. Dr. Yuri Cavalcanti, Profa. Dra. Lucianne Cople Maia e Profa. Dra. Cecília Cláudia, que contribuíram para o refinamento deste trabalho;

Aos professores da banca da minha defesa de tese, Profa Dra. Ana Maria, Profa. Dra. Bianca Santiago, Profa. Cecília Cláudia e Prof. Guido Artemio, pela disponibilidade e contribuição;

Aos meus amigos do LAMIB em especial a Basílio, pelo companheirismo, parceria e envolvimento com este trabalho. Nossa amizade se consolidou no mestrado e, desde então, compartilhamos muitas conquistas. Aos meus amigos Malu e Hugo pela amizade e motivação.

À minha querida família por me apoiar, torcer por mim e sempre acreditar que eu seria capaz, em especial, a meus pais e minha irmã Emanuelle. E ao meu marido Máximo, pelo encorajamento e por ter vivenciado ao meu lado as alegrias e desafios desse processo.

RESUMO

Introdução: Os Defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) são alterações que podem estar presentes na dentição decídua e permanente e têm sido associados a fatores relacionados ao período perinatal, como o peso ao nascer.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática com metanálise para avaliar se o baixo peso ao nascer (incluindo o muito baixo peso) está associado a DDE em dentes decíduos e permanentes. **Metodologia:** Os critérios de elegibilidade foram

delineados seguindo a estrutura PECO, sendo a população (P) crianças e adolescentes, a exposição (E) grupo com baixo peso ao nascer, o controle (C) com peso normal ao nascer avaliando como desfecho (O) os defeitos de desenvolvimento de esmalte. O protocolo do estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42017078004), seguindo as recomendações PRISMA. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), ISI *Web of Science*, LILACS, SCOPUS e *Cochrane Library* até novembro de 2023. Após busca nas bases de dados as duplicatas foram removidas de todos os registros recuperados com auxílio do aplicativo online Rayyan®. A seleção dos artigos, a coleta de dados e a avaliação da qualidade metodológica foram realizados de forma independente por dois revisores. A avaliação da qualidade metodológica foi avaliada de acordo com a diretriz descrita por Fowkes e Fulton e o risco de viés foi avaliado usando a ferramenta *Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Exposures* (ROBINS-E). Vinte e duas metanálises ($\alpha = 0,05$) foram realizadas para avaliar a associação do DDE/ Hipomineralização Molar Incisivo (HMI) e peso nascer, de acordo com o tipo de dentição (decídua ou permanente), analisadas por subgrupos de acordo com o risco de viés (alto ou muito alto). A certeza da evidência foi avaliada através da ferramenta GRADE. **Resultados:**

Foram encontradas 1.622 publicações após busca eletrônica, das quais 55 foram incluídas para análise qualitativa, destes 47 artigos foram incluídos na análise quantitativa. A metanálise detectou associação entre o muito baixo peso ao nascer (MBPN) e DDE em dentes decíduos (RR: 2.82; IC 95%: 2.27 – 3.51, $p < 0.0001$; poder > 99,9%) e (H de Cohen: 0.48; IC95%: 0.38 – 0.58, $p < 0.0001$; poder > 99,9%) e baixo peso ao nascer (BPN) e DDE em dentes decíduos RR=1,56 (IC 95%: 1,22 – 2,00, $p = 0.0004$; poder=94,1%) e H de Cohen= 0.20 (IC95%: 0.10 – 0.31, $p = 0.0002$; poder=96,2%). Os neonatos com baixo peso ao

nascer tiveram aproximadamente 1.25 (IC 95%: 1,02–1,35) vezes maior probabilidade de apresentar HMI. O baixo peso e o muito baixo peso ao nascer mostraram-se associados a Hipoplasia do esmalte em ambos os tamanhos de efeito. Uma qualidade baixa e muito baixa da certeza evidência foi obtida por meio da análise GRADE. **Conclusão:** A associação encontrada entre BPN e DDE/ HMI é de alto risco de viés.

Palavras-chave: Esmalte dentário; Baixo peso ao nascer; Metanálise; Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte Dentário; Hipomineralização Molar Incisivo.

ABSTRACT

Introduction: Developmental enamel defects (DED) are alterations that can be present in deciduous and permanent teeth and have been associated with factors related to the perinatal period, such as birth weight. **Objective:** To carry out a systematic review with meta-analysis to assess whether low birth weight (including very low birth weight) is associated with DED in deciduous and permanent teeth. **Methodology:** The eligibility criteria were outlined following the PECO framework, with the population (P) being children and adolescents, the exposure (E) group with low birth weight, the control (C) with normal birth weight evaluating enamel development defects as the outcome (O). The study protocol was registered with PROSPERO (CRD42017078004), following PRISMA recommendations. The bibliographic search was carried out in the following databases: MEDLINE (via PubMed), ISI Web of Science, LILACS, SCOPUS and Cochrane Library until November 2023. After searching the databases, duplicates were removed from all retrieved records using the online application Rayyan®. The selection of articles, data collection and assessment of methodological quality were carried out independently by two reviewers. Methodological quality was assessed according to the guideline described by Fowkes and Fulton and the risk of bias was assessed using the Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Exposures (ROBINS-E) tool. Twenty-two meta-analyses ($\alpha = 0.05$) were carried out to assess the association between DED/Incisor Molar Hypomineralization (MIH) and birth weight, according to the type of dentition (deciduous or permanent), analyzed by subgroups according to the risk of bias (high or very high). The certainty of the evidence was assessed using the GRADE tool. Results: 1.622 publications were found after an electronic search, of which 55 were included for qualitative analysis, of which 47 articles were included in the quantitative analysis. The meta-analysis detected an association between very low birth weight (VLBW) and DED in deciduous teeth (RR: 2.82; 95% CI: 2.27 - 3.51, $p < 0.0001$; power > 99.9%) and (Cohen's H: 0.48; 95% CI: 0.38 - 0.58, $p < 0.0001$; power > 99.9%) and low birth weight (LBW) and DED in deciduous teeth RR=1.56 (95% CI: 1.22 - 2.00, $p = 0.0004$; power=94.1%) and Cohen's H= 0.20 (95% CI: 0.10 - 0.31, $p = 0.0002$; power=96.2%). Neonates with low birth weight were approximately 1.25 (95% CI: 1.02-1.35) times more likely to have MIH. Low birth weight and very low birth

weight were associated with enamel hypoplasia in both effect sizes. A low and very low quality of certainty evidence was obtained through GRADE analysis. Conclusion: The association found between LBW and DED/MIH is at high risk of bias.

Keywords: Dental Enamel; Infant, Low Birth Weight; Meta-analysis; Developmental Enamel Defect; Molar incisor hypomineralization.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DDE	Defeitos de desenvolvimento do esmalte
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RCF	Restrição de crescimento fetal
MMP-20	Metaloproteinases da Matriz
KLK-4	Calecreína
HAP	Hidroxiapatita
HMI	Hipomineralização Molar Incisivo
EAPD	Academia Europeia de Odontopediatria
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIG	Pequeno para idade gestacional
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
RR	Risco Relativo
MBPN	Muito baixo peso ao nascer
BPN	Baixo peso ao nascer
PNN	Peso normal ao nascer

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Desenvolvimento do esmalte dentário.....	17
2.1.1 Estágio de secreção.....	20
2.1.2 Estágio de transição.....	22
2.1.3 Estágio de maturação.....	22
2.2 Defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário.....	23
2.2.1 Classificação dos Defeitos de desenvolvimento do esmalte.....	23
2.2.2 Fatores influenciadores no desenvolvimento de defeitos do esmalte.....	25
2.2.2.1 Defeitos de desenvolvimento do esmalte determinados por causas genéticas.....	26
2.2.2.2 Defeitos de desenvolvimento do esmalte determinados por fatores ambientais.....	27
2.3 Definições de condições relacionadas à gestação.....	28
2.4 Baixo peso ao nascer e Defeitos de desenvolvimento do esmalte.....	31
3. OBJETIVOS.....	33
3.1 Objetivo Geral.....	33
3.2 Objetivos Específicos.....	33
4. METODOLOGIA.....	34
4.1 Registro do protocolo.....	34
4.2 Critério de elegibilidade.....	34
4.4.1 Critérios de inclusão.....	34
4.4.2 Critérios de exclusão.....	35
4.3 Fonte de informação e estratégia de buscas	37
4.4 Seleção dos estudos.....	37
4.5 Extração dos dados.....	37
4.6 Avaliação da qualidade metodológica.....	38
4.7 Avaliação do risco de viés.....	38
4.8 Síntese qualitativa - Metanálise.....	39
4.9 Avaliação da certeza da evidência.....	40
5. RESULTADOS.....	41
5.1 Seleção e característica dos estudos incluídos.....	41
5.2 Análise da qualidade metodológica.....	52
5.3 Análise do risco de viés.....	57
5.4 Análise quantitativa – Metanálise.....	60
5.4.1 Defeitos do desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos.....	62
5.4.2 Defeitos do desenvolvimento do esmalte em dentes permanentes.....	71
5.4.3 Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes.....	74
5.4.4 Opacidade o esmalte em dentes decíduos e	

Permanentes.....	80
5.4.5 Hipomineralização molar incisivo.....	86
5.5 Avaliação da certeza da evidência.....	89
6. DISCUSSÃO.....	94
7. CONCLUSÃO.....	98
REFERÊNCIAS.....	99
APÊNDICE.....	116
ANEXO.....	118

1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente, a nível mundial por ano, 19 milhões de bebês nascem com baixo peso ao nascer, o que representa mais de 1 em cada 7 bebês (OMS, 2020). O baixo peso ao nascer refere-se a um peso menor que 2.500g, independentemente da idade gestacional. É resultado de nascimento pré-termo (gestação com menos de 37 semanas completas), restrição de crescimento intrauterino (RCIU) ou ambos (Cutland *et al.*, 2017). Entre os conceitos de condição relacionados à gestação, nos quais o baixo peso ao nascer está incluído, a restrição (nutricional) de crescimento se enquadra dentro de um conjunto de condições (pequeno para a idade gestacional, restrição de crescimento fetal e restrição de crescimento intrauterino) que incluem apenas neonatos com peso abaixo do percentil 10 (Davies *et al.*, 2022). Neste contexto, com base nas estimativas de peso ao nascer da OMS (SRHR, 2023), neonatos pré-termos com idade gestacional de, por exemplo, 25 a 32 semanas e com peso ao nascer igual ou superior ao percentil 10 não são casos de potencial restrição nutricional. Dos casos que se enquadram em uma condição de restrição nutricional, a causa pode envolver fatores genéticos, estruturais, infecciosos e nutricionais (Sharma *et al.*, 2016). A causa do nascimento pré-termo é muitas vezes desconhecida, e uma origem multifatorial pode estar presente (Villar *et al.*, 2012). Tanto no nascimento pré-termo como no nascimento com restrição, a investigação da causa muitas vezes é complexa. Assim, um grande percentual de casos de baixo peso ao nascer não tem causa conhecida. A Restrição de crescimento é a condição em que o feto não atinge seu potencial de crescimento, estando abaixo do décimo percentil para uma determinada idade gestacional (Easter *et al.*, 2017).

Estima-se que cerca de 13,4 milhões de neonatos nascem pré-termo, com quase 1 milhão de mortes devido a complicações (OMS, 2023), aumentando a predisposição a doenças sistêmicas (Bianchi; Restrepo, 2022). Outros fatores são dignos de serem observados, incluindo alterações na cavidade oral, particularmente relacionadas a Defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) (Wagner & Heinrich-Weltzien, 2017), fato que pode estar relacionado ao menor período gestacional e nutrição materna deficiente (Gonzalez, 2015).

A formação do esmalte dentário (amelogênese) começa na vida intrauterina e continua por meses/anos após o nascimento (Merglova *et al.*, 2020). Uma variedade de fatores sistêmicos ocorridos no período pré-natal, perinatal e pós-natal (até os primeiros anos de vida da criança) pode afetar a função dos ameloblastos, células responsáveis pela formação do esmalte e que são extremamente sensíveis a qualquer alteração (Owlia *et al.*, 2020).

A amelogênese é um processo geneticamente controlado, mas é influenciado por perturbações ambientais. Por conseguinte, qualquer acometimento que provoque alterações nas funções dos ameloblastos pode resultar em defeitos do esmalte, que se apresentam na forma de variações na translucidez do esmalte dentário (opacidade) ou redução na espessura do esmalte visível (hipoplasia) (FDI, 1992; Alaluusua, 2010; Fonseca-Sousa *et al.*, 2021).

Os DDE estão presentes tanto na dentição decídua (Feuser *et al.*, 2021), quanto na dentição permanente (Fonseca-Souza *et al.*, 2021). Isto é consistente com o entendimento de que a formação do esmalte dos dentes decíduos se inicia na 14ª semana de vida intrauterina e continua durante toda a gravidez)primeiro;;, 2010. A amelogênese dos primeiros dentes permanentes começa em torno da 28ª semana pós-concepção, sendo finalizada durante os primeiros 3 anos de vida. Realidade que indica diferentes janelas de exposição para o risco de defeitos do esmalte nas duas dentições (Jacobsen *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, estudiosos têm se esforçado para explorar as causas dos Defeitos de desenvolvimento do esmalte (Mohamed *et al.*, 2021; Feuser *et al.*, 2021; Mejia *et al.*, 2019). Existem evidências acerca do baixo peso ao nascer (e do muito baixo peso- peso ao nascer inferior a 1.500 g) como possível fator associado aos DDE (Reis *et al.*, 2021; Mariam *et al.*, 2022; Koberova *et al.*, 2021; Gonzalez, 2015), provavelmente devido à RCIU e à distribuição limitada de nutrientes disponíveis para a formação do esmalte. É, portanto, plausível que os DDE estejam associados ao peso ao nascer (Pinho *et al.*, 2012; Ruschel *et al.*, 2019).

No entanto, esta ainda é uma questão conflitante. Estudos que avaliaram a influência de fatores pré-natais e pós-natais, como baixo peso ao nascer e prematuridade, no desenvolvimento de defeitos do esmalte oferecem resultados contraditórios. Algumas vezes, o baixo peso ao nascer tem sido associado ao

DDE (Reis *et al.*, 2021; Feuser *et al.*, 2021), em outras, nenhuma associação é encontrada (Fonseca-Souza *et al.*, 2021; Lee *et al.*, 2020; Mejia *et al.*, 2019; Ruschel *et al.*, 2019).

Elucidar a importância do peso ao nascer na ocorrência de DDE, avaliando os estudos de acordo com a representatividade das suas amostras e avaliação da qualidade metodológica/ risco de viés dos estudos pode contribuir para responder uma lacuna presente na literatura. Em virtude dos os DDE estarem associados à cárie dentária (Castañeda-Sarmiento *et al.*, 2022), ao comprometimento estético (Silva *et al.*, 2020) e à influência negativa na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (Jälevik; Sabel; Nobertson, 2022), a abordagem se trata de um problema de saúde pública (Cortines *et al.*, 2019). Uma compreensão detalhada desta questão é importante, principalmente devido ao elevado número de crianças com baixo peso ao nascer em todo o mundo.

Embora algumas revisões sistemáticas reportem a associação entre o peso ao nascer e DDE em dentes decíduos (Xu *et al.*, 2022) e HMI (Juarez-Lopes *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2020), não há indícios da avaliação da certeza da evidência, do ROBINS-E (Higgins *et al.*, 2023) de publicação (Juarez-Lopes *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2018) e não contém informações sobre a condição muito baixo peso ao nascer (Juarez-Lopes *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2018). Não existem revisões sistemáticas avaliando DDE em dentes permanentes.

O estudo em questão preenche esta lacuna, visto que nosso objetivo foi conduzir uma Revisão Sistemática e metanálise para identificar as evidências existentes na literatura da possível associação entre o baixo peso ao nascer (incluindo o muito baixo peso) e Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos e permanentes.

2.REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Desenvolvimento do esmalte dentário

O esmalte dentário é o tecido mais duro do corpo humano e atua como uma barreira isolante que protege o dente de forças físicas, térmicas e químicas prejudiciais aos demais tecidos subjacentes (Lacruz *et al.*, 2017). É constituído de cristais biológicos de hidroxiapatita, além de remanescentes de proteínas do período de desenvolvimento e de água (Little; Casciani, 1966; Macena *et al.*, 2014).

O processo de formação do esmalte é denominado de amelogênese e inicia-se por volta da décima quarta semana de gestação (Hurnanen *et al.*, 2017). É, em geral, um processo de desenvolvimento prolongado, podendo levar de 4 a 5 anos para ser concluída nas coroas de alguns dentes da dentição permanente (Smith, 1998).

O esmalte dos dentes decíduos começa a se desenvolver por volta do segundo mês de vida intrauterina e continua durante toda a gravidez até sua conclusão durante o primeiro ano de vida (Seow, 1997; Vello, 2010). O esmalte é extremamente sensível às variações nos processos metabólicos durante a sua formação e calcificação. O período em que há maior susceptibilidade a defeitos hipoplásicos (redução localizada da espessura) no esmalte e a menor calcificação situa-se entre o nascimento e cerca de 10 meses de idade. O tempo de formação do esmalte é exposto no quadro 1 e é um reflexo das características fisiológicas dos períodos de desenvolvimento da criança.

A calcificação começa nos dentes decíduos com 4 a 6 meses de vida intrauterina. Há uma região dos elementos decíduos importante, o anel neonatal – formada do nascimento às 2 semanas de idade – resultado de vários fatores relacionados com a mudança da fisiologia intrauterina para a extrauterina (Massler; Schour; Poncher, 1941).

Alterações associadas ao nascimento tendem a acentuar o anel neonatal proporcionalmente à sua gravidade, causar desvios nos trajetos da atividade celular ou ter como consequência a formação de defeitos hipoplásicos. Lesões de nascimento de neonatos pré-termos são particularmente propensas a produzir defeitos hipoplásicos no anel neonatal. No nascimento, nos dentes posteriores há

uma quantidade considerável de esmalte a ser formado, fato que justifica a maior probabilidade de desenvolver hipoplasia do esmalte frente a alterações. Já os dentes anteriores, uma pequena porção estará susceptível à hipoplasia (Massler; Schour; Poncher, 1941).

DENTES DECÍDUOS			DENTES PERMANENTES		
Dentes	Início de formação da coroa	Finalização da formação da coroa (pós-natal)	Dentes	Início de formação da coroa	Finalização da formação da coroa
Superiores			Superiores		
ICS	4 MVIU	1,5 meses	ICS	3 meses	4 anos
ILS	4,5 MVIU	2,5 meses	ILS	10 meses	4 anos
CS	5 MVIU	10 meses	CS	4 meses	6 anos
1MS	5 MVIU	10 meses	1Pré S	1,5 anos	5 anos
2MS	6 MVIU	11 meses	2Pré S	2 anos	6 anos
			1MS	1 MVIU	3 anos
			2MS	2,5 anos	7 anos
Inferiores			Inferiores		
ICI	4,5 MVIU	2,5 meses	ICI	3 meses	4 anos
ILI	4,5 MVIU	3 meses	ILI	3 meses	5 anos
CI	5 MVIU	10 meses	CI	4 meses	5 anos
1MI	5 MVIU	10 meses	1Pré I	1,8 anos	5 anos
2MI	6 MVIU	10 meses	2Pré I	2,3 anos	6 anos
			1MI	1 MVIU	3 anos
			2MI	2,5 anos	7 anos

Quadro 1- Tempo de início e finalização da formação da coroa de dentes decíduos e permanentes. Informações extraídas de Massler; Schour; Poncher, 1941.

Na figura 1, apresentamos a representação do tempo médio de formação do esmalte para alguns grupos de dentes decíduos. Antes de 89 dias antes do nascimento, os incisivos laterais inferiores decíduos estão com o esmalte da cúspide completo. O crescimento lateral do esmalte continua e a formação da coroa está completa com 175 dias após o nascimento (Figura 1A). Já no canino inferior decíduo, o processo inicia previamente, 9 dias antes do nascimento o

esmalte das cúspides está formado, mas a coroa está completa com 355 após o nascimento (Mahoney 2012) (Figura 1B).

No que diz respeito aos incisivos laterais superiores decíduos, a formação da coroa só é finalizada com 182 dias após o nascimento (Figura 1C). Já para o canino superior decíduo, a formação da coroa está completa 376 dias posteriormente ao nascimento (Figura 1D) (Mahoney 2012). Essas informações evidenciam a importância da história médica até o primeiro ano de vida ser relevante no desenvolvimento do esmalte já que as etapas de formação do esmalte ainda estão ocorrendo. Dependendo da idade gestacional e das condições relativas ao nascimento, existem diferentes susceptibilidades aos defeitos, alguns neonatos tem maior probabilidade de ter hipoplasia, caso o nascimento tenha acontecido de forma prematura.

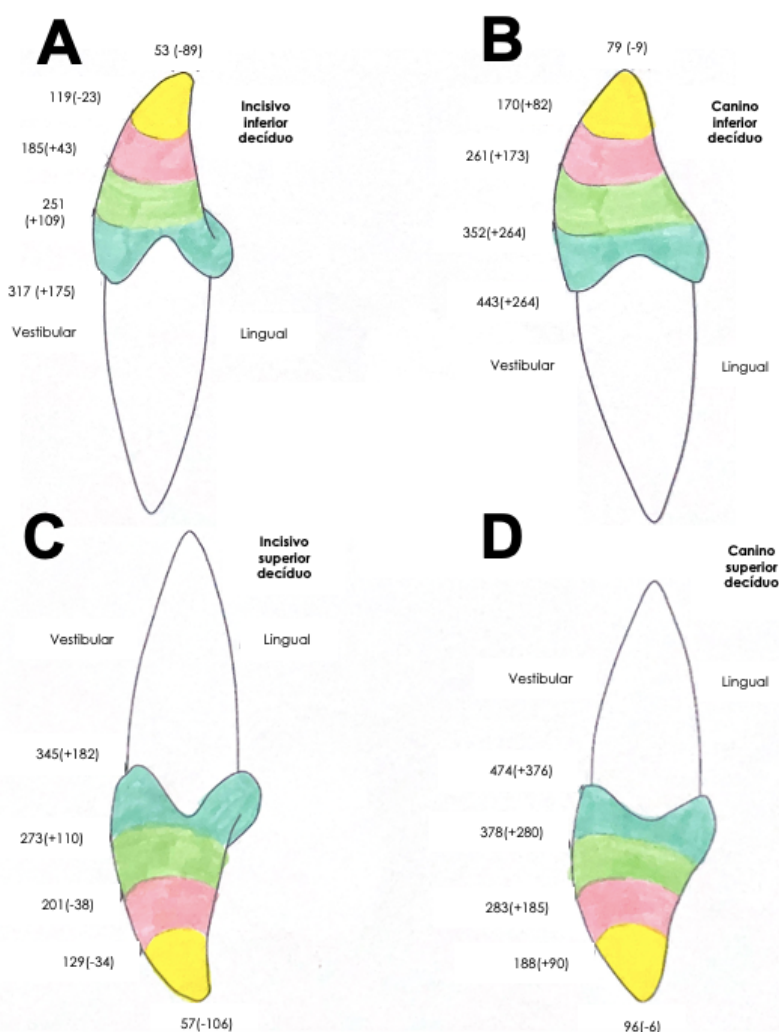


Figura 1 – Representação do tempo médio de formação do esmalte subdividido em quartis, com a correspondente idade cronológica pré (-) e pós-natal (+) em dias. **2A:** Incisivo lateral inferior decíduo. **2B:** Canino inferior decíduo. **2C:** Incisivo lateral superior decíduo e **2D:** Canino superior decíduo. Ilustração adaptada de Mahoney, 2012.

Com relação aos dentes permanentes, a formação do esmalte começa por volta de 5 meses de gestação para as coroas dos primeiros molares permanentes, 3–4 meses para os incisivos centrais e laterais inferiores. Este processo não ocorre simultaneamente em toda a coroa, sendo necessário em torno de 3-7 anos para que haja a formação completa da coroa (Whatling & Fearn, 2008). No período que se estende desde o final do período neonatal até cerca do décimo mês de idade, o incisivo lateral superior, os pré-molares e os segundos e terceiros molares ainda não iniciaram sua formação. A calcificação dos tecidos dentários durante o período pós-natal é menos homogênea do que durante o período pré-natal. Já o período entre o final do primeiro ano e o final do segundo ano de vida, o terço gengival dos dentes anteriores e os primeiros molares permanentes estão se formando. Os pré-molares e segundos molares estão apenas iniciando sua formação no final desse período (Massler; Schour; Poncher, 1941).

O desenvolvimento do esmalte acontece em etapas, divididos em dois estágios funcionais principais: secreção e maturação e uma breve transição entre os dois estágios (estágio de transição) (Nanci, 2013; Kwak *et al.*, 2016).

2.1.1 Estágio de secreção

A amelogenese inicia-se com a formação de uma matriz orgânica constituída por proteínas do esmalte (amelogenina, ameloblastina e enamelinas) e proteases (*metaloproteinases* da matriz- MMP-20 e calecreína - KLK-4) (Moradian-Oldak, 2012), secretadas por células especializadas chamadas de ameloblastos. Os ameloblastos também tem como função facilitar o transporte de íons cálcio e fosfato em direção à camada de esmalte (Pandya; Diekwisch, 2021).

Em etapas subsequentes, essa matriz protéica é gradativamente substituída por matriz inorgânica. Os prismas do esmalte, definidos como as estruturas fundamentais, representados pelos feixes de cristais de Hidroxiapatita (HAP), são formados a partir da degradação das proteínas pelas proteases (Smith, 2006; Lu *et al.*, 2008).

Após a formação da primeira camada de esmalte (esmalte aprismático), os ameloblastos desenvolvem uma característica morfológica única, o processo de Tomes (Figura 2), estruturas cônicas presentes na extremidade distal da célula

que apontam para a matriz do esmalte em formação e orientam a formação dos primas do esmalte (Barlett, 2013).

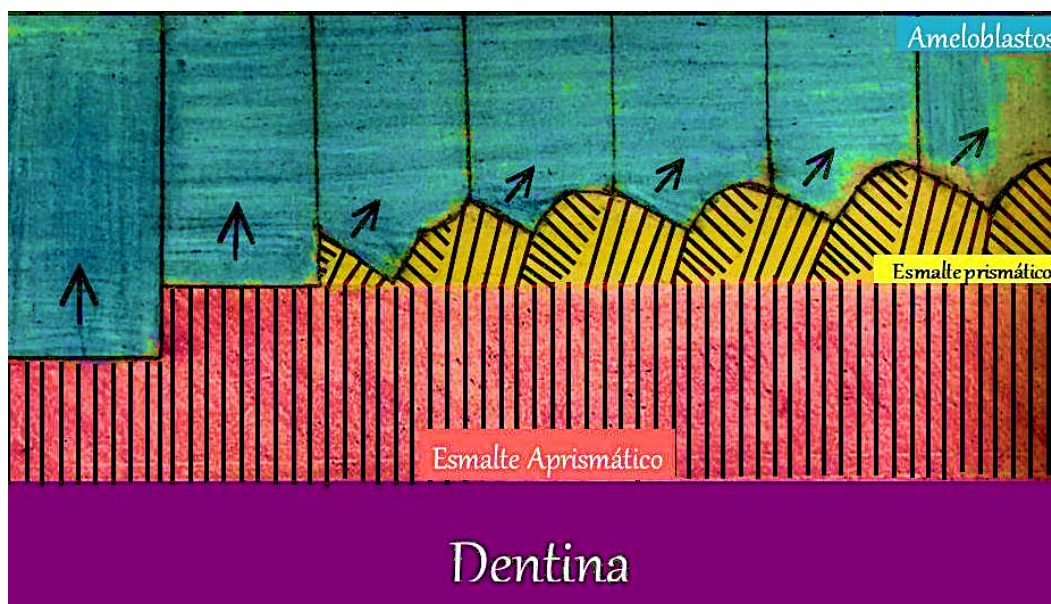


Figura 2 – Representação esquemática da formação do esmalte aprismático e do esmalte prismático (a partir do processo de Tomes). Adaptada de Katchburian e Arana Histologia e Embriologia Oral. 3oed. 2015. Fonte: Dissertação – Eugênia Livia de A. Dantas, 2018 (DANTAS, 2018).

Os ameloblastos começam a secretar grandes quantidades de proteínas da matriz do esmalte à medida que se afastam da superfície da dentina (em direção à superfície da coroa). Quase toda a espessura e volume do esmalte são depositados durante esta fase (Lacruz *et al.*, 2017). O espaço para o crescimento, provém da degradação da amelogenina pelas proteases (principalmente MMP-20), servindo como guia a formação de longos cristais de hidroxiapatita entre seus espaços (Simmer *et al.*, 2021).

Ao final do estágio de secreção, a amelogenina encontra-se em tamanhos menores, os fragmentos peptídicos da amelogenina (peptídeos ricos em tirosina-TRAPs) que, em seguida, serão processados pela calecreína nos estágios de transição e maturação (Lu *et al.*, 2008).

2.1.2 Estágio de transição

Durante a transição do estágio de secreção para o estágio de maturação alterações morfológicas importantes são observadas, os ameloblastos são reestruturados, se tornam mais curtos e cheios, perdem o processo secretor de Tomes e reaplicam uma nova lamina basal (Barlett, 2013; Lacruz *et al.*, 2017).

2.1.3 Estágio de maturação

Aproximadamente dois terços do período necessário para a amelogênese, em torno de 950-1187 dias, são dedicados ao estágio de maturação do esmalte (Smith, 1998). Nesta fase, as mudanças na morfologia dos ameloblastos iniciadas durante a transição são concluídas (Robinson *et al.*, 1995). Para adicionar complexidade, os ameloblastos alteram seu padrão celular apical e entram em transição modular entre extremidades lisas e franzidas, registros importantes do estágio de maturação e no transporte de íons que acompanham o crescimento maciço do cristal (Barlett, 2013; Gil-Bona; Bidlack, 2020).

No decorrer do alongamento dos cristais do esmalte, estes são envolvidos por uma camada de matéria orgânica. A espessura desta camada proteica reduz gradualmente durante o crescimento e maturação do cristal do esmalte (Pandya *et al.*, 2021), fato justificado pela degradação e remoção da matéria orgânica acumulada por meio da atuação da calecreína e outras enzimas (Bartlett e Simmer, 2014).

A calecreína cliva os peptídeos deixados pela atuação da MMP-20, resultando em fragmentos ainda menores. Os componentes orgânicos do esmalte são gradativamente degradados e os componentes minerais inorgânicos se depositam na matriz, permitindo que os cristalitos cresçam em largura e espessura durante o estágio de maturação (Free *et al.*, 2022), conferindo ao esmalte suas propriedades morfológicas e biomecânicas (Lacruz *et al.*, 2017) e resultando em um tecido mineralizado que contém em torno de 85,88 - 88,66% de volume mineral nos dentes decíduos (Dantas *et al.*, 2020) e 70,6 - 98,5% nos dentes permanentes (Macena *et al.*, 2014).

2.2. Defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário

Os DDE são consequências de distúrbios durante a formação e maturação do esmalte, podendo resultar em menor quantidade de tecido duro e/ou mineralização de baixa qualidade. Os DDE apresentam diferentes características clínicas e podem ser categorizados como defeitos hipomineralizados/hipocalcificados ou hipoplásicos (FDI, 1992).

Com relação ao aspecto clínico, esses defeitos são diversificados e requerem desafios de diagnóstico e manejo. Os defeitos do esmalte potencializam o acúmulo de biofilme e são preditores do risco de desenvolvimento de cárie (Côrrea-Faria *et al.* 2013), da sensibilidade dentária (Ruschel *et al.*, 2019), além de comprometer a estética (Wright, 2018). Estudos têm levantado a hipótese de que os DDE estão associados a um resultado psicossocial negativo (Coffield *et al.*, 2005).

Os defeitos do esmalte são prevalentes na população, a prevalência varia de 7% (Merglova *et al.*, 2020) a 72,5% (Cruvinel *et al.*, 2012), afetando mais comumente indivíduos que apresentaram doenças ou episódios desfavoráveis durante a formação dos dentes (Wright, 2018).

2.2.1 Classificação dos Defeitos de desenvolvimento do esmalte

De acordo com suas características clínicas, os defeitos do esmalte são classificados conforme o Índice de Defeitos de desenvolvimento do esmalte modificado (FDI, 1992) em Opacidades demarcadas, Opacidades difusas e Hipoplasias.

Os aspectos macroscópicos destes defeitos são descritos a seguir:

- Opacidade demarcada: Defeito do esmalte que compreende alteração da translucidez do esmalte. O esmalte defeituoso tem espessura normal e superfície lisa. Possui um limite claro e distinto do esmalte normal adjacente e pode ser de cor branca, creme, amarela ou marrom;
- Opacidade difusa: Defeito envolvendo alteração da translucidez do esmalte, com níveis variáveis. O esmalte defeituoso tem espessura normal

e quando irrompe apresenta uma superfície relativamente lisa e de cor branca. Pode ter distribuição linear, manchada ou confluenta. Não há limite claro com o esmalte normal adjacente;

- Hipoplasia: defeito que envolve a superfície do esmalte associado à redução localizada da espessura. Pode ocorrer na forma de depressões (únicas ou múltiplas, rasas ou profundas, difusas ou alinhadas, dispostas horizontalmente na superfície do dente), em sulcos (únicos ou múltiplos, estreitos ou largos), ou na ausência (total ou parcial) de esmalte sobre uma área considerável de dentina. O esmalte afetado pode ser translúcido ou opaco.

Levando em consideração as características clínicas dos defeitos do esmalte, no final da década de 1970, investigações revelaram um defeito congênito do esmalte que afeta um ou mais primeiros molares e, ocasionalmente, os incisivos permanentes (Koch *et al.*, 1987). A Hipomineralização Molar Incisivo (HMI) é um defeito qualitativo de desenvolvimento do esmalte que se caracteriza clinicamente por opacidades demarcadas que variam em tonalidade do esbranquiçado ao amarelo/marrom e/ou em ruptura do esmalte (Fonseca-Souza *et al.*, 2021).

Devido ao esmalte patologicamente macio e frágil, com numerosas porosidades subsuperficiais e aumento do conteúdo orgânico, nos dentes afetados pela HMI, pode ocorrer cavitação incomum e desintegração do esmalte na superfície oclusal (Ahmadi; Ramazani; Nourinasab, 2012). Os critérios para diagnóstico da HMI foram inicialmente descritos pela Academia Europeia de Odontopediatria (EAPD) (Weerheijm *et al.*, 2003), e, em seguida, foram sugeridas modificações considerando a gravidade da doença e a inclusão de outros grupos odontológicos (Mittal, 2016).

Todo estresse fisiológico sistêmico no período pré-natal e os primeiros 3 anos de vida pode influenciar a atividade dos ameloblastos durante a fase de maturação, resultando em defeitos distribuídos de forma assimétrica (Mariam *et al.*, 2022).

2.2.2 Fatores influenciadores no desenvolvimento de defeitos do esmalte

É previsível que existam inúmeras etiologias para o desenvolvimento anormal do esmalte dentário, devido à complexidade do esmalte humano e as exigências para desenvolver um tecido bastante refinado. Essas alterações podem ocorrer devido a influências genéticas e epigenéticas e procedem de exposições ambientais e estressores (Wright, 2023). Robison, 2017)

A formação do esmalte é controlada e precisamente regulada em nível molecular e requer a expressão de milhares de genes expressos pelos ameloblastos (Hu *et al.*, 2015) que correspondem as proteínas e proteinases importantes para controlar o complexo processo de crescimento dos cristais e da mineralização. Ademais, o processo conta com o auxílio de microRNAs para atuar na regulação da expressão genética e que são importantes para a formação normal do esmalte (Wright, 2023). Distorções genéticas da amelogenina ou das proteinases da matriz do esmalte, resultam em alterações na degradação enzimática da amelogenina e, conseqüentemente, em alterações patológicas durante a formação deste tecido (Li *et al.*, 2003), como é o caso da Amelogênese imperfeita.

Apesar da amelogênese ser um processo geneticamente controlado, sabe-se que é possível apresentar alterações na formação da matriz e mineralização do esmalte frente a perturbações ambientais e fatores sistêmicos (Sonmez *et al.*, 2013; Mariam *et al.*, 2021). Distúrbios locais ou sistêmicos durante a fase de produção da matriz do esmalte, secreção, arranjo dos cristais de hidroxiapatita, pode interferir consideravelmente no alongamento do cristal, resultando em um esmalte histopatologicamente amolecido, delgado ou ausente (Mariam *et al.*, 2021), são os chamados DDE.

O impacto das injúrias ao desenvolvimento do esmalte é crítico por se tratar de um tecido acelular, ou seja, uma vez mineralizado, não sofre remodelação. Qualquer insulto que afete a formação ou maturação da matriz causará um defeito permanente nos dentes em desenvolvimento (Schuler *et al.*, 2018; Fonseca-Sousa *et al.*, 2021). Em casos de perturbações aos ameloblastos durante o estágio secretor há a restrição do alongamento do cristal, resultando em esmalte patologicamente fino ou hipoplásico. Perturbações durante o estágio de transição e maturação resultam em esmalte patologicamente hipomaturados ou

hipomineralizados, mas com espessura normal (Fonseca-Sousa *et al.*, 2021). Tais defeitos podem ser apenas microscópicos se o distúrbio for leve, ou podem ser clinicamente evidentes se for mais grave (Velló *et al.*, 2011).

O esmalte é formado em estágios distintos para cada grupo de dentes, o período que os ameloblastos sofre as injúrias é importante na definição e localização dos defeitos do esmalte, entendidos como marcadores biológicos, na medida em que lesões sofridas durante o desenvolvimento dos dentes resultam em marcas permanentemente registradas na superfície dentária (Pinho *et al.*, 2012; Cruvinel *et al.*, 2012; Correa-Faria *et al.*, 2013). Consequentemente, após a erupção, o esmalte dentário fornece uma janela única para o período pré-natal, informando sobre a exposição precoce a certos fatores sistêmicos e/ou locais (Vello *et al.*, 2011)

A extensão do defeito do esmalte depende do período em que o fator esteve presente durante a formação da coroa, da magnitude do fator etiológico e do tempo durante o qual esteve presente (Lunardelli *et al.*, 2006). Múltiplos fatores foram associados a DDE da dentição decídua e permanente (Mohamed *et al.*, 2021)

Esses fatores podem ter ação local, afetando um ou alguns dentes (como, por exemplo, traumas, infecções e irradiação), ou serem de natureza sistêmica, aqueles que causam defeitos generalizados afetando grupos de dentes ou toda a dentição. Os defeitos generalizados são determinados por fatores ambientais ou condições genéticas (Lunardelli *et al.*, 2006).

2.2.2.1 Defeitos de desenvolvimento do esmalte determinados por causas genéticas

Existem várias etiologias genéticas de defeitos do esmalte. A maior parte é componente de síndromes e o fenótipo do defeito mais comum é a diminuição na quantidade de esmalte, ou seja, a hipoplasia (Wright, Carrion, Morris, 2015). No entanto, há um grupo de defeitos hereditários do esmalte não sindrômicos, conhecidos como Amelogênese Imperfeita.

Há relatos de 16 mutações genéticas diferentes associadas à Amelogênese Imperfeita, as características são transmitidas por meio de herança

autossômicos recessivos, dominantes e ligados ao cromossomo X. A depender do gene alterado e de como a mutação afeta as proteínas ou proteinases do esmalte, a Amelogênese Imperfeita pode resultar em hipoplasia, hipomineralização (deficiência no conteúdo mineral, defeito que ocorre no início da mineralização do cristalito) e hipomaturação (deficiência mineral causada por defeitos durante a fase de maturação do esmalte) (Wright, 2018).

À medida que as pesquisas biológicas moleculares avançam e a formação do esmalte é melhor entendida, os fenótipos clínicos e etiologias dos defeitos do esmalte continuam a ser descritos.

2.2.2.2 Defeitos de desenvolvimento do esmalte determinados por fatores ambientais

As células ameloblásticas são sensíveis às influências ambientais conturbadoras da amelogênese. Mais de uma centena de estressores ambientais podem ocasionar defeitos no esmalte, determinando diversos fenótipos clínicos de acordo com o tempo, a duração e a intensidade do estressor (Wright, 2018) e da composição genética da célula e do hospedeiro (Pei *et al.*, 2017).

A variedade de fatores ambientais incluindo os de natureza sistêmica que ocorrem no período pré-natal, perinatal ou pós-natal, foram postulados como contribuintes ou causas dos DDE, apesar do mecanismo exato e dos fatores etiológicos subjacentes a esses defeitos do esmalte não serem totalmente compreendidos.

Os principais fatores ambientais atuantes no período pré-natal podem afetar a arquitetura celular, a mineralização e a maturação do esmalte, são eles: hipertermia, excesso de exposição ao flúor, fatores traumáticos, hipóxia, infecções (sífilis congênita, citomegalovírus e rubéola congênita), distúrbios neonatais, endócrinos, hematológicos e nutricionais (deficiências vitaminas A, C e D, cálcio e fósforo), uso de tetraciclina e hiperbilirrubinemia (Pinho *et al.*, 2012; Wright, 2018), além de distúrbios da gravidez, como diabetes e hipertensão (Needleman *et al.*, 1992; Pimlott *et al.*, 1985).

Além disso, nos períodos perinatal e pós-natal, a prematuridade (Pimlott *et al.*, 1985), o baixo peso ao nascer, a desnutrição infantil (Chaves *et al.*, 2007) e as

infecções na infância (Rugg-Gunn *et al.*, 1998) estão significativamente relacionados aos defeitos do esmalte em dentes decíduos e permanentes (Lunardelli *et al.*, 2006; Massoni *et al.*, 2009). Neste sentido, é interessante definirmos alguns conceitos de condições relacionadas à gestação.

2.3 Definições de condições relacionadas à gestação

As condições relacionadas à gestação podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de defeitos do esmalte dentário, especialmente durante os estágios iniciais de formação dos dentes. Nesta perspectiva, aqui estão os conceitos mais relevantes das condições relacionadas à gestação que, muitas vezes, se confundem entre si:

- **Nascimento pré-termo:** É definido como qualquer nascimento antes de 37 semanas completadas de gestação. É subdividido com base na idade gestacional: extremamente prematuro (<28 semanas); muito prematuro (28–<32 semanas); prematuro moderado ou tardio (32–<37 semanas completadas de gestação) (Quinn *et al.*, 2016). A causa do nascimento pré-termo é desconhecida em muitos casos, porém numerosos fatores maternos, fetais e placentários podem contribuir para o desfecho (Cutland *et al.*, 2017).
- **Baixo peso ao nascer (BPN):** O termo refere-se a um peso absoluto <2.500g, independentemente da idade gestacional. O peso ao nascer de uma criança é o primeiro peso registrado após o nascimento, idealmente medido nas primeiras horas após o nascimento, antes que ocorra uma perda significativa de peso pós-natal. O baixo peso ao nascer é resultado de nascimento pré-termo (gestação com menos de 37 semanas completadas), restrição de crescimento intrauterino (RCIU) ou ambos (Cutland *et al.*, 2017).
- **Restrição de Crescimento Fetal (RCF):** O termo diz respeito ao feto com uma estimativa ultrassonográfica de peso fetal abaixo do décimo percentil para uma determinada idade gestacional (Easter *et al.*, 2017). Os

parâmetros biométricos envolvem uma avaliação do tamanho da cabeça (diâmetro biparietal, perímetro cefálico e diâmetro occipitofrontal), tamanho abdominal (circunferência ou diâmetro abdominal) e comprimento do fêmur (Schlaudecker *et al.*, 2017).

- **Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU):** Situação em que o feto não alcança seu potencial genético de crescimento durante a gestação. A partir desta definição funcional há a identificação de uma população de fetos em risco de maus resultados na gravidez e exclui fetos Pequeno para idade gestacional (PIG), mas que não são patologicamente pequenos. É importante ressaltar que a RCIU pode ter diversas causas, incluindo fatores genéticos, problemas placentários, restrições no fluxo sanguíneo para o feto e frequentemente têm como consequência a insuficiência de perfusão útero-placentária e nutrição fetal. A RCIU pode ser classificada como simétrica, assimétrica ou mista. Na RCIU simétrica (causada por fator genético, estrutural ou infeccioso), todos os parâmetros de crescimento fetal (como peso, comprimento, circunferência da cabeça) estão abaixo do esperado. Já na RCIU assimétrica, embora o peso fetal seja significativamente reduzido, outros parâmetros de crescimento podem estar preservados, resultando em um bebê com peso abaixo do esperado, mas com comprimento e circunferência da cabeça dentro dos limites normais. Embora a RCIU possa frequentemente resultar em baixo peso ao nascer (menos de 2.500g), nem todas as crianças com RCIU apresentarão baixo peso ao nascer (Cutland *et al.*, 2017).
- **Pequeno para idade gestacional (PIG):** Recém-nascidos cujo o peso ao nascer é inferior ao percentil 10% para a idade gestacional. Os fetos PIG não apresentam necessariamente restrição de crescimento; eles podem ser constitucionalmente pequenos. Se os bebês PIG foram sujeitos a retardo de crescimento intrauterino (RCIU), o termo “PIG associado ao RCIU” é usado. Recém-nascidos com PIG grave (ou com baixa estatura grave) são definidos como tendo comprimento inferior a 2,5 desvios padrão abaixo da média. Aproximadamente um terço dos bebês com BPN - peso inferior a 2.500g - também são PIG (Schlaudecker *et al.*, 2017).

O percentil é uma medida estatística usada para avaliar o peso de um recém-nascido em relação a outros bebês da mesma idade gestacional. Quando um neonato nasce, seu peso é comparado ao peso de outros neonatos nascidos na mesma semana de gestação. Por exemplo, o percentil 10 para uma idade gestacional de 28 semanas é o valor do peso ao nascer abaixo do qual 10% dos neonatos apresentam às 28 semanas (Roschow *et al.*, 2019). Uma outra condição, se um neonato está no percentil 50 de peso ao nascer, isso significa que ele tem o mesmo peso ou é mais pesado do que 50% dos bebês nascidos na mesma semana de gestação e é mais leve do que os outros 50%.

Não existe uma definição de condição para baixo peso ao nascer acima do percentil 10% para idade gestacional que elimina acometimentos genéticos, infecções, focando apenas na restrição nutricional. As crianças inseridas acima do percentil 10% e com peso menor que 2.500g seria definida como baixo peso ao nascer. É interessante analisarmos os seguintes exemplos:

Exemplo 1:

De acordo com a OMS, se um neonato nasce com percentil 25% e pré-termo (34 semanas), é considerado baixo peso ao nascer (apresenta peso 2130g, ou seja, menor que 2500g), mas não apresenta Restrição de Crescimento Intrauterino. Para se enquadrar nesta categoria, o peso fetal precisaria estar abaixo do décimo percentil para a idade gestacional de 34 semanas.

Exemplo 2:

Uma outra condição, neonato é classificado com o percentil 5% e pré-termo (33 semanas), é considerado baixo peso ao nascer (apresenta peso 1710g, ou seja, menor que 2500g) e apresenta Restrição de Crescimento Intrauterino, pois o peso fetal está abaixo do décimo percentil para a idade gestacional de 33 semanas.

Exemplo 3:

Neonato com percentil 5% e a termo (38 semanas), não é considerado baixo peso ao nascer (apresenta 2530g, ou seja, maior que 2500g), mas apresenta Restrição de Crescimento Intrauterino, pois o peso fetal está abaixo do décimo percentil para a idade gestacional de 38 semanas.

Exemplo 4:

Segundo a OMS, se um neonato nasce com 30 semanas, o percentil 10% é 1313g, teria que ter menos do que esse peso para ser considerado como Restrição de crescimento intrauterino ou fetal, além disso teríamos que eliminar as causas genéticas e infecciosas para validar que a causa foi devido apenas à Restrição nutricional.

2.4 Baixo peso ao nascer e Defeitos de desenvolvimento do esmalte

De acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), além do baixo peso ao nascer (definido anteriormente), termos adicionais incluem o muito baixo peso ao nascer (MBPN), que se refere a neonatos nascidos com peso inferior a 1.500 g, e peso extremamente baixo ao nascer (EBPN), neonatos nascidos com peso inferior a 1.000 g. O peso normal (PNN) diz respeito a neonatos nascidos com peso maior ou igual a 2.500 g.

Desde 1987 tem sido identificada uma relação inversa entre o peso ao nascer e prevalência de defeitos do esmalte (Seow et al., 1987), com uma prevalência de 62,3% de defeitos de esmalte em crianças com muito baixo peso ao nascer (<1500g) e 27,3% das crianças com peso ao nascer entre 1500 a 2000g.

Independente do peso ao nascer, se o parto acontece antes de completar 37 semanas de gravidez, segundo a OMS, a idade gestacional é categorizada como Pré-termo. Existem subcategorias de parto prematuro, com base na idade gestacional: extremamente prematuro (menos de 28 semanas); muito prematuro (28 a menos de 32 semanas) e prematuro moderado a tardio (32 a 37 semanas) (Ohuma et al., 2023).

O último trimestre da gravidez é crucial para a incorporação ideal de minerais na matriz do esmalte dos dentes decíduos (Koberova et al., 2021). O baixo peso ao nascer e o nascimento pré-termo têm sido associados a defeitos dentários tanto na dentição decídua como na permanente (Reis et al., 2021; Jacobsen et al., 2014). Tais condições parece não atuar diretamente sobre os ameloblastos, mas afeta a nutrição e o crescimento da criança, devido à

distribuição limitada de nutrientes disponíveis para a formação do esmalte (Memapour *et al.*, 2014; Prokocimer *et al.*, 2015).

O baixo peso ao nascer comumente está relacionado a um período gestacional mais curto (nascimento pré-termo) e/ou RCIU, associado a riscos de hipocalcemia que pode culminar em DDE. A imaturidade de alguns órgãos tem sido apontada como uma das hipóteses para explicar a ocorrência de defeitos de esmalte em prematuros. No entanto, alguns defeitos ocorrem na vida intrauterina, quando o metabolismo fetal não é importante. Assim, tem sido levantada a hipótese de que o fator mais importante responsável pelos defeitos do esmalte é a RCIU (Pinho *et al.*, 2012).

Não obstante, o estudo de Pinho *et al.*, (2012) classificou a RCIU de acordo apenas com a idade gestacional (baseada na data da última menstruação) e se os valores obtidos para uma determinada criança estavam abaixo do percentil 10, no entanto, o estudo não icou. A restrição de crescimento deve ser estimada por via ultrassonográfica e não baseada apenas na última menstruação (Cutland *et al.*, 2017).

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma Revisão Sistemática e metanálise para identificar as evidências existentes na literatura da possível associação entre o baixo peso ao nascer (e seus componentes) e defeitos de desenvolvimento do esmalte. Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos e permanentes.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a associação entre BPN e DDE na dentição decídua e permanente;
- Analisar a associação entre BPN e hipoplasia/ opacidade na dentição decídua e permanente;
- Analisar a associação entre BPN e HMI;

4.METODOLOGIA

4.1 Registro de protocolo

Esta revisão sistemática da literatura com metanálise foi registrada na plataforma PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*, sob número: CRD42017078004 (Anexo 1). O estudo foi reportado de acordo com o protocolo PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses*) (Page *et al.*, 2021), em torno da seguinte pergunta de pesquisa: “Crianças com baixo peso ao nascer têm maior probabilidade de desenvolver defeitos no esmalte dentário?”

4.2 Critérios de elegibilidade

Um protocolo de busca individualizada adaptada para cada base foi desenvolvido de acordo com a estratégia PECOS (Quadro 2), acrônimo usado para a formulação de estratégias de pesquisa bem definidas, tendo como base truncamentos apropriados e combinações de palavras-chave.

Quadro 2 - Aplicação da estratégia PECOS.

P	POPULAÇÃO	Crianças e adolescentes
E	EXPOSIÇÃO	Baixo peso ao nascer
C	COMPARAÇÃO	Peso normal ao nascer
O	DESFECHO	Defeitos do desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos e permanentes.
S	DESENHO DO ESTUDO	Estudos observacionais

4.2.1 Critérios de inclusão

Os títulos e resumos coletados foram julgados de forma independente por dois examinadores, em casos de discordâncias, um terceiro revisor foi consultado (BMS). Estudos que apresentavam os seguintes critérios foram considerados para inclusão:

- Estudos transversais, de caso-controle e de coorte;

- Estudos que enfocaram a possível associação entre DDE e baixo peso ao nascer.
- Estudos que apresentaram como grupo de comparação participantes sem exposição ao risco (peso normal ao nascer).

4.2.2 Critérios de exclusão

Estudos com uma ou mais das seguintes condições foram excluídos desta revisão:

- Estudos envolvendo apenas pacientes sindrômicos/ com alterações sistêmicas;
- Estudos que não expõem dados sobre grupo controle (crianças nascidas com peso normal);
- Estudos em que não expuseram a frequência absoluta, não disponíveis na íntegra e que não se obteve retorno ao tentar contato com os autores.

4.3 Fontes de informações e estratégia de busca

A pesquisa foi realizada nas plataformas eletrônicas Medline via *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *ISI Web of Science*. Todas as buscas foram realizadas até novembro de 2023, sem restrição de data de publicação.

A estratégia de busca usou a combinação dos termos MeSH/DeCs associadas as palavras-chave (Quadro 3) que relacionam “população”, “exposição” e “desfecho”. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Quadro 3 - Estratégia de busca para as bases de dados, de acordo com a estratégia PECO.

Base de dados	Estratégia de busca utilizada
MEDLINE (PubMed)	(((((Child[MeSH Terms]) OR Child[Title/Abstract]) OR Infant[MeSH Terms]) OR Infant[Title/Abstract]) OR Children[Title/Abstract]) OR Infants[Title/Abstract]) AND (((((((((((((((Dental Enamel Hypoplasia[MeSH Terms]) OR Dental Enamel Hypoplasia[Title/Abstract]) OR Enamel defects[Title/Abstract]) OR Developmental defects[Title/Abstract]) OR Amelogenesis imperfecta[Title/Abstract]) OR defects of enamel development[Title/Abstract]) OR Hypoplastic Enamel[Title/Abstract]) OR Enamel, Hypoplastic[Title/Abstract]) OR Enamel Hypoplasia, Dental[Title/Abstract]) OR Hypoplasia, Dental Enamel[Title/Abstract]) OR Enamel Agenesis[Title/Abstract]) OR Ageneses, Enamel[Title/Abstract]) OR Agenesis, Enamel[Title/Abstract]) OR Enamel Ageneses[Title/Abstract]) OR Enamel Hypoplasia[Title/Abstract]) OR Enamel Hypoplasias[Title/Abstract]) OR Hypoplasia, Enamel[Title/Abstract]) OR Hypoplasias, Enamel[Title/Abstract]) OR Molar Incisor Hypomineralization[Title/Abstract]) OR Hypomineralization, Molar Incisor[Title/Abstract]) AND (((((((Infant, Low Birth Weight[MeSH Terms]) OR Infant, Low Birth Weight[Title/Abstract]) OR Low Birth Weights[Title/Abstract]) OR Low-Birth-Weight Infant[Title/Abstract]) OR Low-Birth-Weight Infant[Title/Abstract]) OR Low Birth Weight Infant[Title/Abstract]) OR Low-Birth-Weight Infants[Title/Abstract]) OR Birth Weight, Low[Title/Abstract]) OR Very low birth weight[Title/Abstract]) OR Premature birth[Title/Abstract])
LILACS/BBO	(mh:(Child)) OR (tw:(Child)) OR (mh:(Infant)) OR (tw:(Infant)) OR (tw:(Children)) AND (tw:(Infants)) OR (mh:(criança)) OR (tw:(Lactente)) OR (mh:(Lactente)) OR (tw:(Lactente)) OR (tw:(crianças)) AND (tw:(lactentes)) OR (mh:(niño)) OR (tw:(niño)) OR (mh:(Lactante)) OR (tw:(Lactante)) OR (tw:(niños)) OR (tw:(lactantes)) AND (mh:(Infant, Low Birth Weight)) OR (tw:(Infant, Low Birth Weight)) OR (tw:(Infant, Very Low Birth Weight)) OR (tw:(Low Birth Weights)) OR (tw:(Low-Birth-Weight Infant)) OR (tw:(Low-Birth-Weight)) OR (tw:(Low Birth Weight Infant)) OR (tw:(Low-Birth-Weight Infants)) OR (tw:(Birth Weight, Low)) OR (tw:(Very low birth weight)) OR (tw:(Premature birth)) OR (mh:(Recém-Nascido de Baixo Peso)) OR (tw:(Recém-Nascido de Baixo Peso)) OR (tw:(Infantil, baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Infantil, muito baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Baixos pesos de nascimento)) OR (tw:(Bebê de baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Baixos pesos de nascimento)) OR (tw:(Bebês com baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Bebês de baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Peso ao nascer, baixo)) OR (tw:(Muito baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Nascimento prematuro)) OR (mh:(Recién nacido de bajo peso)) OR (tw:(Recién nacido de bajo peso)) OR (tw:(Infantil, muy bajo peso al nacer)) OR (tw:(Bajos pesos de nacimiento)) OR (tw:(Bebé de bajo peso al nacer)) OR (tw:(Bajo peso de nacimiento)) OR (tw:(Bebés con bajo peso al nacer)) OR (tw:(Bebés de bajo peso al nacer)) OR (tw:(Peso al nacer, bajo)) OR (tw:(Muy bajo peso al nacer)) OR (tw:(Nacimiento prematuro)) AND (mh:(Infant, Low Birth Weight)) OR (tw:(Infant, Low Birth Weight)) OR (tw:(Infant, Very Low Birth Weight)) OR (tw:(Low Birth Weights)) OR (tw:(Low-Birth-Weight Infant)) OR (tw:(Low-Birth-Weight)) OR (tw:(Low Birth Weight Infant)) OR (tw:(Low-Birth-Weight Infants)) OR (tw:(Birth Weight, Low)) OR (tw:(Very low birth weight)) OR (tw:(Premature birth)) OR (mh:(Recém-Nascido de Baixo Peso)) OR (tw:(Recém-Nascido de Baixo Peso)) OR (tw:(Infantil, baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Infantil, muito baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Baixos pesos de nascimento)) OR (tw:(Bebê de baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Baixo peso de nascimento)) OR (tw:(Bebês com baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Bebês de baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Peso ao nascer, baixo)) OR (tw:(Muito baixo peso ao nascer)) OR (tw:(Nascimento prematuro)) OR (mh:(Recién nacido de bajo peso)) OR (tw:(Recién nacido de bajo peso)) OR (tw:(Infantil, muy bajo peso al nacer)) OR (tw:(Bajos pesos de nacimiento)) OR (tw:(Bebé de bajo peso al nacer)) OR (tw:(Bajo peso de nacimiento)) OR (tw:(Bebés con bajo peso al nacer)) OR (tw:(Bebés de bajo peso al nacer)) OR (tw:(Peso al nacer, bajo)) OR (tw:(Muy bajo peso al nacer)) OR (tw:(Nacimiento prematuro))
Web of Science	TS=(Child OR Infant OR Children OR Infants) AND TS=(Dental Enamel Hypoplasia OR Enamel defects OR Amelogenesis imperfecta OR defects of enamel development OR Developmental defects OR Hypoplastic Enamel OR Enamel, Hypoplastic OR Enamel Hypoplasia, Dental OR Hypoplasia, Dental Enamel OR Enamel Agenesis OR Ageneses, Enamel OR Agenesis, Enamel OR Enamel Ageneses OR Enamel Hypoplasia OR Enamel Hypoplasias OR Hypoplasia, Enamel OR Hypoplasias, Enamel OR Molar Incisor Hypomineralization OR Hypomineralization, Molar Incisor) AND TS=(Infant, Low Birth Weight OR Low Birth Weights OR Low-Birth-Weight Infant OR Low-Birth-Weight OR Low Birth Weight Infant OR Low-Birth-Weight Infants OR Birth Weight, Low OR Very low birth weight OR Premature birth)
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(Child) OR TITLE-ABS-KEY(Infant) OR TITLE-ABS-KEY(Children) OR TITLE-ABS-KEY(Infants)) AND (TITLE-ABS-KEY(Dental Enamel Hypoplasia) OR TITLE-ABS-KEY(Enamel defects) OR TITLE-ABS-KEY(Amelogenesis imperfecta) OR TITLE-ABS-KEY(Developmental defects) OR TITLE-ABS-KEY(defects of enamel development) OR TITLE-ABS-KEY(Hypoplastic Enamel) OR TITLE-ABS-KEY(Enamel, Hypoplastic) OR TITLE-ABS-KEY(Enamel Hypoplasia, Dental) OR TITLE-ABS-KEY(Hypoplasia, Dental Enamel) OR TITLE-ABS-KEY(Enamel Agenesis) OR (Ageneses, Enamel) OR TITLE-ABS-KEY(Agenesis, Enamel) OR TITLE-ABS-KEY(Enamel Ageneses) OR TITLE-ABS-

	KEY(Enamel Hypoplasia) OR TITLE-ABS-KEY(Enamel Hypoplasias) OR TITLE-ABS-KEY(Hypoplasia, Enamel) OR TITLE-ABS-KEY(Hypoplasias, Enamel) OR TITLE-ABS-KEY(Molar Incisor Hypomineralization) OR TITLE-ABS-KEY (Hypomineralization, Molar Incisor)) AND (TITLE-ABS-KEY(Infant, Low Birth Weight) OR TITLE-ABS-KEY (Low Birth Weights) OR TITLE-ABS-KEY(Low-Birth-Weight Infant) OR TITLE-ABS-KEY(Low-Birth-Weight) OR TITLE-ABS-KEY(Low Birth Weight Infant) OR TITLE-ABS-KEY(Low-Birth-Weight Infants) OR TITLE-ABS-KEY(Birth Weight, Low) OR TITLE-ABS-KEY(Very low birth weight) OR TITLE-ABS-KEY(Premature birth)).
The Cochrane Library	((Child) OR (infant) OR (infants)):ti,ab,kw AND ("low birth weight" OR ("low birth weight infant" OR ("low birth-weights" OR ("low-birth-weight infant" OR ("low birth-weight")):ti,ab,kw AND ("dental enamel hypoplasia" OR (Enamel defects) OR (Amelogenesis imperfecta) OR (defects of enamel development) OR (Hypoplastic Enamel) OR (Enamel Hypoplasia) OR (Enamel Ageneses) OR (Molar Incisor Hypomineralization)):ti,ab,kw

4.4 Seleção dos estudos

As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas e exportadas para um aplicativo online para revisões sistemáticas, Rayyan® (<http://rayyan.qcri.org>) (Ouzzani *et al.*, 2016), para organizar referências, remover duplicatas e realizar a triagem inicial de títulos e resumos. A busca foi complementada manualmente a partir das listas de referências dos estudos incluídos.

Após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos os artigos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade adotados. Os artigos restantes foram lidos na íntegra, por dois revisores de modo independente, para selecionar aqueles estudos que iriam compor essa revisão sistemática. Em casos de discordâncias, um terceiro revisor foi consultado. Para os estudos que descreveram a mesma população, o mais recente ou o mais completo foram utilizados.

4.5 Extração dos dados

A extração dos dados dos estudos incluídos foi realizada utilizando uma planilha do *Microsoft Excel* criada especificamente para essa finalidade. Caso os detalhes não estivessem claros para os revisores, os autores foram contatados por e-mail para esclarecimentos.

As seguintes informações foram extraídas: autor, ano, país, desenho do estudo, definição das variáveis, desfechos avaliados, critérios diagnósticos, tamanho amostral, frequência de DDE de acordo com o peso ao nascer e conclusão.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio do instrumento de avaliação de qualidade de Fowkes e Fulton (Fowkes; Fulton, 1991). O objetivo desta etapa é fazer uma análise crítica dos estudos incluídos, avaliar detalhadamente a metodologia e resultados, considerando as seis diretrizes: desenho do estudo, amostra do estudo, grupo controle, qualidade das medidas e resultados, completude e fatores de confundimento. Os itens do *checklist* foram ser julgados da seguinte forma:

++= Problemas maiores | **+**= Problemas menores | **0**= Sem problemas | **NA**= Não aplicável

Os critérios de qualificação para cada tópico foram revisados e adaptados para a presente revisão sistemática (Apêndice 1) de acordo com o que foi proposto por Paes-Souza *et al.*, 2022.

A lista de critérios foi sintetizada em três questões que avaliaram a qualidade metodológica, a presença de fatores de confusão e se os resultados ocorreram por acaso. Separadamente, dois examinadores realizaram a avaliação dos artigos. As discordâncias foram resolvidas por consenso e discutidas com um terceiro examinador (FBS).

4.7 Avaliação do Risco de Viés

Os estudos incluídos foram avaliados quanto ao risco de viés, usando o ROBINS-E (Higgins *et al.*, 2023). Esta ferramenta é organizada em sete domínios, cada um enfocando um aspecto específico: D1: Risco de viés devido à confusão; D2: Risco de viés decorrente da mensuração da exposição; D3: Risco de viés na seleção dos participantes do estudo (ou da análise); D4: Risco de viés devido à intervenção pós-exposição; D5: Risco de viés devido a dados faltantes; D6: Risco de viés decorrente da mensuração do desfecho e D7: Risco de viés na seleção do resultado relatado.

Em última análise, a ferramenta ROBINS-E produz uma avaliação resumida e abrangente. Se um domínio estiver associado com um julgamento alto, os outros domínios não conseguem compensar por esta confiabilidade já

comprometida, e a avaliação desse estudo específico não pode ser melhor que alto.

Quando um domínio apresenta muito alto risco de viés ou vários domínios apresentam alto risco de viés, leva-se a um julgamento aditivo de risco muito alto de viés. Se pelo menos um domínio foi classificado como “algumas preocupações”, mas nenhum domínio apresenta alto risco de viés ou muito alto risco de viés, o estudo foi classificado como “algumas preocupações”. Em caso de baixo risco de viés em todos os domínios, o estudo seria classificado em baixo risco de viés.

Dois revisores de forma independente avaliaram os sete domínios para todos os estudos incluídos. Ao fim da análise, as avaliações foram comparadas entre os revisores, e quaisquer divergências foram resolvidos através de discussões com um terceiro revisor (FBS) até que o consenso fosse alcançado.

4.8 Síntese quantitativa - Metanálise

Os dados foram analisados no software *RStudio* adotando um intervalo de confiança de 95%. Considerando que os desfechos são dicotômicos, foram calculados os tamanhos de efeito absoluto e relativo (Piaggio *et al.*, 2006). Neste sentido, foram calculados o Risco Relativo (RR) e o tamanho do efeito da diferença entre proporções (H de Cohen), utilizados para comparações entre baixo peso ao nascer / muito baixo peso ao nascer e peso normal ao nascer com relação à presença de DDE e HMI.

O coeficiente de heterogeneidade I^2 foi calculado para estimar a heterogeneidade estatística. A heterogeneidade foi classificada como pequena (1%-25%), moderada (26%-50%), alta (51%-75%), muito alta (>75%) (Higgins *et al.*, 2002). Nos casos de heterogeneidade baixa, optou-se por utilizar o modelo de efeitos fixos, caso contrário foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios (Higgins *et al.*, 2003). O poder estatístico das meta-análises foi calculado e para cada meta-análise dois *forest plot* foram preparados usando parâmetros citados anteriormente (RR e H de Cohen).

Neste estudo, o Risco Relativo é dado pela razão entre o risco de ocorrência de DDE (ou HMI) no grupo baixo peso ao nascer (ou muito baixo peso ao nascer) e o risco de ocorrência do DDE (ou HMI) no grupo peso normal ao

nascer, indicando quantas vezes a ocorrência do desfecho é maior do que aquela entre os não-expostos. A classificação da magnitude de efeito Risco Relativo: $RR \geq 1,22$ (pequeno); $RR \geq 1,88$ (médio) e $RR \geq 3$ (grande) (Oliver; May; Bell, 2017). Com relação ao H de Cohen, pelo critério de Cohen (1988), o tamanho do efeito da diferença entre proporções é classificado da seguinte forma: H de Cohen= 0,2 é considerado pequeno, H de Cohen= 0,5 é considerado médio e H de Cohen= 0,8 é considerado grande.

O viés de publicação foi investigado usando gráficos de funil (gráficos de dispersão dos tamanhos dos efeitos no eixo X em relação ao erro padrão do tamanho do efeito no eixo Y) (Ryan; Hill, 2016). Os dados foram analisados levando em consideração o tipo de dentição (decídua ou permanente) e avaliados por subgrupos de acordo com o risco de viés (alto ou muito alto).

4.9 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada usando a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Por meio do software GRADE pro-GDT (<https://gdt.grade.pro.org/app/>), os seguintes aspectos foram considerados para a avaliação da certeza da evidência: desenho do estudo, risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação.

5. RESULTADOS

5.1 Seleção e característica dos estudos incluídos

A partir de busca sistemática nas bases de dados foram encontrados 1.622 artigos, dos quais 235 eram duplicados. Após a remoção de duplicatas e análise criteriosa dos títulos e resumos 99 artigos foram considerados potencialmente elegíveis e foram procurados para recuperação. Oito estudos não foram obtidos apesar das tentativas de contato com os autores e 44 foram excluídos após leitura do texto completo. Em relação às buscas por outros métodos, 15 estudos foram identificados na lista de referências dos estudos incluídos como potencialmente elegíveis, mas 07 foram excluídos, resultando em 55 artigos incluídos para síntese qualitativa e 47 para a síntese quantitativa. O fluxograma dos procedimentos de busca, seleção e os motivos de exclusão dos artigos está apresentado na Figura 2.

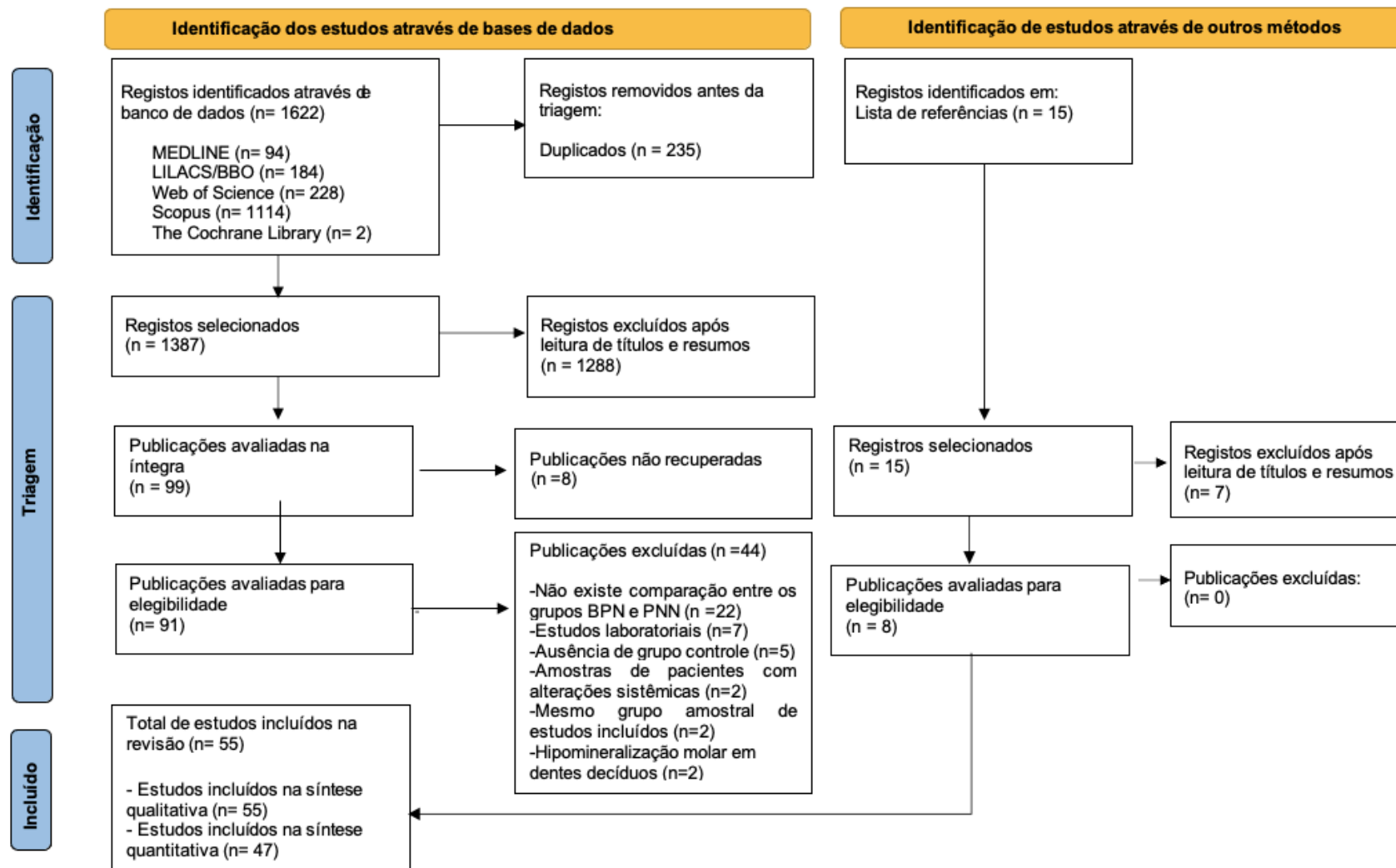


Figura 4- Fluxograma PRISMA, processo de busca e seleção dos estudos.

Na tabela 1 estão apresentadas as principais características e dados extraídos dos estudos incluídos. Quanto aos anos de publicação, os estudos foram publicados no período de 1982 a 2022 e conduzidos em 25 países. Quanto ao desenho do estudo, 33 eram estudos transversais, 14 eram estudos de coorte e 08 caso-controle.

Com relação à definição de baixo peso ao nascer, esta difere entre os estudos e, em alguns estudos, essa informação é suprimida. No entanto, a maioria segue o conceito preconizado pela OMS: muito baixo peso ao nascer (MBPN) <1500g; baixo peso ao nascer (BNN) < 2.500g e peso normal ao nascer (PNN) >2500g).

No que se refere aos desfechos avaliados, os estudos analisaram os DDE (opacidade, hipoplasia e defeitos combinados) e hipomineralização molar incisivo. Os dentes decíduos foram examinados em 31 estudos. Dezoito estudos examinaram apenas dentes permanentes e 6 estudos levaram em consideração dentes decíduos e permanentes. Os critérios de diagnósticos variaram, os estudos mais antigos (1982 a 1992) não utilizaram nenhum índice específico. Para os estudos que avaliaram os DDE, a maioria dos estudos utilizou o índice DDE modificado em 1992, exceto Ghasempour *et al.*, 2009 e Memapour *et al.*, 2014. Para HMI, os critérios da EAPD (Weerheijm *et al.*, 2003), com a finalidade específica de diagnóstico e classificação, foram utilizados em todos os estudos, exceto Whatling *et al.*, 2008 (não cita o método de avaliação).

Levando em consideração as dentições decídua e permanente, a prevalência de DDE variou de 13,3% a 90,4% em 3.808 crianças com baixo peso ao nascer e de 23,2% a 100% em 1.589 crianças com muito baixo peso. Para a de HMI, observa-se a variação de 8% a 51,6% em 15.802 crianças com baixo peso ao nascer e de 14,8% a 70,3% em 2.418 crianças com muito baixo peso ao nascer.

Tabela 1- Resumo dos dados extraídos dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor/Ano	País	Desenho do estudo	Definição das variáveis	Desfechos avaliados	Crítérios de diagnóstico	Tamanho amostral	Prevalência DDE	Comparação estatística	Conclusão
Almuallem et al., 2022	Arábia Saudita	Transversal	Não define BPN	HMI - Permanente	Crítério EAPD	PNN= 1428 BPN= 115	PNN= 177 (12,4%) BPN= 10 (8,69%)	Regressão binária OR(IC95%): 2,3 (0,20–25,85); p=0,49	---
Mariam et al., 2022	Índia	Caso-controle	BPN <2500g PNN ≥ 2500g	HMI - Permanente	Crítério EAPD	PNN = 284 BPN = 31	PNN= 88 (30,98%) BPN= 16(51,61%)	Regressão multivariada OR (IC95%): 2,37 (1,12–5,02); p=0,020	O BPN foi significativamente associado a um maior risco de desenvolver HMI.
Reis et al., 2021	Brasil	Transversal	BPN <2500g PNN ≥ 2500g	DDE - Decíduo e permanente	Índice DDE (FDI, 1992)	≥ 2500 =307 < 2500g=46	PNN = 194 (63,2%) BPN = 29 (63,0%)	Teste Qui-quadrado OR(IC95%): 4,82 (1,23-18,95); p>0,99	O BPN esteve associado à presença de DDE.
Feuser et al., 2021	Brasil	Transversal	BPN<2500g ^{1,2}	DDE - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 42 BPN= 42	PNN= 8 (19,0%) BPN= 19 (45,2%)	Regressão multivariada RP (IC 95%): 1.39 (0.4-5.1); p=0.617	Crianças prematuras com BPN tem maior prevalência de dentes decíduos com DDE.
Fonseca-Souza et al., 2021	Brasil	Transversal	BPN <2500g PNN > 2500g	HMI - Permanente	Crítério EAPD	PNN=678 BPN=53	PNN= 83 (12,2%) BPN= 5 (9,4%)	Regressão de Poisson RP(IC95%): 0,77 (0,32-1,81) p=0,552	Nenhuma associação foi encontrada entre MIH e fatores perinatais.
Mohamed et al., 2021	India	Coorte prospectiva	MBPN<1599g BPN<2499 g PNN ≥2500g	Hipomineralização - Decíduo HMI - Permanente	Índice DDE (FDI, 1992) Crítério EAPD	PNN=290 BPN=250 MBPN=37	Hipomineralização PNN= 78 (26,9%) BPN= 169 (67,6%) MBPN= 32 (86,5%) HMI PNN= 63 (21,7%) BPN= 118 (47,2%) MBPN= 26 (70,3%)	Teste de Kruskal–Wallis Hipomineral.: (p=0,001) MIH: (p=0,03) Regressão multivariada OR (IC95%): 3.02 (1,01–5,94); R ² =0,31; p=0,005	Crianças com PT-BPN tiveram frequência 3,02 vezes maior de prevalência de HMI
Koberova et al., 2021	República Tcheca	Coorte	MBPN<1500g PNN >2500g	Hipomineralização e Hipoplasia - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN = 87 MPBN= 102	PNN= 5 (5,74%) MBPN= 32 (31,37%)	Teste Qui-quadrado Hipomineralização p=0,0736 Hipoplasia p=0,033	Crianças com DDE tiveram peso ao nascer significativamente menor.
Lee et al., 2020	Coréia do Sul	Caso-controle	MBPN<1500g BPN 1500-2500g PNN≥2500g	HMI - Permanente	Crítério EAPD	PNN=1092 BPN=56 MBPN=43	PNN= 558 (51,1%) BPN= 30 (53,6%) MBPN= 19 (44,2%)	Teste Qui-quadrado p=0,622	O peso da criança ao nascer não foi estatisticamente significativo entre os grupos HMI e controle.

Autor/Ano	País	Desenho do estudo	Definição das variáveis	Desfechos avaliados	Crítérios de diagnóstico	Tamanho amostral	Frequência DDE	Comparação estatística	Conclusão
Owlia et al., 2020	Irã	Transversal	BPN<2500g PNN1=2500-3900 g PNN2>3900g	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN1= 460 PNN2= 70 BPN=76	PNN1= 259 (56,30%) PNN2 = 29 (41,42%) BPN= 33 (43,42%)	Teste Qui-quadrado p=0,014	Escolares com BPN estão predispostos à HMI
Merglova et al., 2020	República Tcheca	Caso-controle	EBPN<1000g MPBN<1500g PNN>2500g	Hipoplasia, Opacidade e defeitos combinados - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN=58 MPBN=82 EBPN=50	PNN= 4(6,9%) MBPN= 19(23,2%) EBPN= 27(54,0%)	Teste Qui-quadrado p<0,05	Prematuros com BPN e MPBN apresentaram prevalência significativamente mais elevada de DDE
Mejia et al., 2019	Colômbia	Transversal	BPN<2500g ²	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN = 825 BPN=250	PNN=86 (10,42%) BPN=34(13,6%)	Regressão multivariada OR(CI95%): 1,26 (0,79-2,03); p=0,162	Ao ajustar OR pela regressão logística, o BPN deixou de se comportar como fator de risco
Ruschel et al., 2019	Brasil	Transversal	BPN< 2500 g PNN≥ 2500 g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN = 720 BPN = 70	PNN= 395 (54,9%) BPN= 42(60%)	Regressão de Poisson PR(IC95%) = 1,11 (0,91-1,37), p=0,293	Ausência de associação entre DDEs e peso ao nascer
Pinto et al., 2018	Brasil	Coorte	BPN<2500g PNN≥ 2500 g	Hipoplasia, Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN = 423 BPN = 44	PNN = 54 (12,8%) BPN = 6 (13,7%)	Regressão multivariada OR (IC95%) = 1,08 (0,27-1,94), p=0,870	Não foi encontrada associação significativa entre BPN com DDE
Koruyucu et al., 2018	Turquia	Transversal	MBPN<1500g BPN=1500-2500g PNN>2500g	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN= 929 BPN= 555 MBPN= 27	PNN= 136 (14,6%) BPN= 75 (13,5%) MBPN= 4 (14,8%)	Teste Qui-quadrado X ² = 0,369; p=0,832	O peso ao nascer não se mostrou significativamente associados com HMI
Cortines et al., 2018	Brasil	Coorte prospectiva	MBPN<1500g BPN <2500g PNN≥2500g.	Hipoplasia, Opacidade, Outros - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 61 BPN=211 MBPN= 27	PNN= 3 (50%) BPN= 5 (23,80%) MBPN= 17(62,96%)	Teste Qui-quadrado p=0,08	Alta incidência de DDE relacionada à prematuridade de maior risco (menor peso ao nascer)
Schuler et al., 2018	Alemanha	Caso-controle	EBPN<1.000g MBPN= 1.000-1.499g BPN= 1.500–2.500g ²	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 64 BPN= 44 MBPN=9 EBPN=11	PNN= 13 (20,3%) BPN= 27(61,4%) MBPN= 5(55,6%) EBPN= 10(90,9%) ³	Regressão bivariada ⁴	DDE parece ter diferentes fatores de influência relacionados ao nascimento.
Wagner, 2017	Alemanha	Coorte	BPN<2500g PNN≥ 2500 g	Hipoplasia, Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 378 BPN= 19	PNN= 17 BPN= 3	Regressão multivariada OR (IC95%) = 4,9 (1,23-19,26), p=0,024	O nascimento prematuro e BPN podem ser fatores de risco para DDE na dentição decídua.

Autor/Ano	País	Desenho do estudo	Definição das variáveis	Desfechos avaliados	Crítérios de diagnóstico	Tamanho amostral	Frequência DDE	Comparação estatística	Conclusão
Gurrusquieta et al., 2017	México	Transversal	Não define BPN	HMI - Permanente	Critério EAPD	n=1156	Não apresenta dados	Regressão multivariada OR (95%CI) = 2,575 (1,50-4,41) p=0,001	BPN pode estar associado à HMI
Andrade et al., 2017	Brasil	Transversal	BPN ≤2500g PNN > 2500g	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN=22 BPN= 35	PNN= 03 (13,6%) BPN= 12 (34,3%)	Teste Exato de Fisher p= 0,124	--- ⁸
Prokocimer et al., 2015	Israel	Transversal	BPN ≤ 2500g ²	Hipomineralização e Hipoplasia - Decíduo e Permanente	Não cita	PNN= 266 BPN= 29	PNN= 78 (29,32%) BPN= 16 (55,17%)	Teste Qui-quadrado Hipomineral.: p=0,03 Hipoplasia: p=0,19	O BPN pode prever a hipomineralização na dentição decídua e permanente.
Gonzales, 2015	Brasil	Transversal	MBPN<1500g BPN=1500g–2500g PNN>2500g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 1172 BPN= 120 MBPN= 17	PNN= 458 (39,1%) BPN= 65 (54,2%) MBPN= 11(64,7%)	Análise Multivariável BPN: PR(95%IC)= 1,39(1,16-1,66) p<0,001 MBPN:PR(95%IC)=1,66 (1.15-2,42) p=0,007	Parece o peso ao nascer é preditor de risco para DDE.
Memarpour et al., 2014	Irã	Transversal	BPN< 2500g PNN1=2500-4000g PNN2>4000g	DDE - Permanente	Índice DDE (1987)	PNN1= 763 PNN2= 59 BPN= 94	PNN1= 367 (48,1%) PNN2= 30 (30%) BPN=42 (44,7%)	Teste Qui-quadrado p= 0,639	DDE não mostrou relação significativa com o peso ao nascer
Pitiphat et al., 2014	Tailândia	Transversal	Não define BPN ²	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN= 239 BPN= 29	PNN= 60 (25,1%) BPN= 12 (41,4%)	Análise Bivariada RP (95%CI) = 1,6 (1,0 - 2,7); p= 0,06	Não houve associação de nascimento prematuro e BPN com HMI
Masumo et al., 2014	Uganda	Transversal	BPN<2500g PNN≥2500g	Hipoplasia - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 664 BPN= 86	PNN= 96 (14,5%) BPN=10(11,6%)	Regressão multivariada OR (95%CI) =2,8 (1,7–4,8); p< 0.001	Não houve diferenças significativas entre PNN e BPN.
Allazzam et al., 2014	Arábia Saudita	Transversal	Não define BPN ²	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN= 242 BPN= 25	PNN= 21 (8,67%) BPN= 2 (8%)	Teste Qui-quadrado P= 0,908	Não há associação entre HMI e BPN
Masumo et al., 2013	Tanzânia	Transversal	BPN< 2500g PNN≥2500 g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 230 BPN= 50	PNN= 76 (33%) BPN= 18 (36%)	Regressão de Poisson RR (95%CI) = 1,1 (0,72 – 1,71); p< 0.001	Crianças com BPN tiveram um risco maior de apresentar defeitos hipoplásicos
Gravina et al., 2013	Brasil	Caso-controle	MBPN<1500g BPN= 1500-2500g PNN>2500g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 14 MBPN= 140 BPN= 38	PNN= 2 (14,28%) MBPN= 49 (35%) BPN= 3 (7,89%)	Teste Qui-quadrado Opacidade: p= 0,758 Hipoplasia: p<0,001	DDE foi maior entre crianças de MBPN do que BPN e PNN

Tabela 1- Continuação

Autor/Ano	País	Desenho do estudo	Definição das variáveis	Desfechos avaliados	Critérios de diagnóstico	Tamanho amostral	Frequência DDE	Comparação estatística	Conclusão
Nelson et al., 2013	EUA	Coorte	MBPN≤1.500 PNN≥ 2.500g	Hipoplasia, Opacidade e outros - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 184 MBPN= 194	PNN= 183 (96,82%) MBPN= 89 (45,87%)	RR (95%CI) = 2.27 (1.64-3.34) P<0.001	Aumento do risco de hipoplasia do esmalte entre os bebês BPN
Souza et al., 2013	Brasil	Transversal	BPN<2500g PNN1:2600-2900 g PNN2:3000-3900g	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN (1+2) = 979 BPN= 114	PNN (1+2) = 126 (12,87%) BPN= 11 (8,0%)	Teste Qui-quadrado OR (95%IC) = 0,72 (0,38-138) p= 0,40	BPN não foi associado à HMI
Correa - Faria et al., 2012	Brasil	Transversal	MBPN<1500g BPN<2500g PNN ≥2500g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 341 MBPN= 1 BPN= 36	PNN= 101 (29,6 %) MBPN= 1 (100%) BPN= 11 (30,6%)	Regressão de Poisson MBPN: PR (95%IC) = 2,77(1,66-4,61); p<0,001 BPN: PR (95%IC) = 0,928 (0,53-1,61); p=0,791	Crianças com MBPN apresentaram maior frequência de DDE
Bansal et al., 2012	Índia	Transversal	MBPN<1500g BPN=1500-2500g PNN> 2500g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 50 MBPN= 58 BPN= :64	PNN= 9 (18%) MBPN=43(74,1%) BPN= 17(26,5%)	p<0.001 *Não cita testes estatísticos	Quanto menor o peso ao nascer maior a propensão de desenvolver hipoplasia.
Pinho et al., 2012	Brasil	Coorte Retrospectiva	BPN< 2500g ²	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	n=205	PNN= 172 BPN= 33	Regressão de Poisson RR (IC95%): 3,44 (1,72-7,37); p=0.001	Bebês com BPN apresentam maior risco de DDE
Cruvinel et al., 2012	Brasil	Transversal	MBPN<1500g BPN= 1500-2500 g PNN> 2500g	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo e permanente	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 40 MBPN+ BPN= 40	PNN= 29 (72,5%) MBPN+ BPN= 40 (100%)	Teste de Mann-Whitney Opacidade: p= 0,8161 Hipoplasia: p=0,0013	A prematuridade associada ao BPN pode ser considerada fator de risco para DDE
Rythén et al., 2012	Suécia	Transversal	MBPN= 450-1450g PNN= 2875-4560 ⁵	Hipoplasia e Hipomineralização – Permanente	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 40 MBPN= 40 l	PNN= 17 (42,5%) MBPN= 18 (45%)	Não expõe valores	A frequência de DDE não diferiu entre os grupos
Sönmez et al., 2012	Turquia	Transversal	BPN< 2.500g PNN >2500 g	HMI - Permanente	Critério EAPD	PNN= 3575 BPN= 252	PNN= 276 (7,72%) BPN= 25 (9,92%)	Regressão multivariada OR (95% IC) = 1,179 (0,738-1,884) p=0,049	BPN não foi associado à HMI.
Takaoka et al., 2011	Brasil	Transversal	BPN< 2000g PNN >2000g	DDE - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 46 BPN= 45	BPN= 39 (86,66%) ⁶	Análise multivariada p<0,11	Crianças prematuras (BPN) têm maior prevalência de DDE.
Brogardh et al., 2011	Suécia	Transversal	BPN < 2500g PNN = 2,540–4,970) ⁵	HMI Hipoplasia e Opacidade - Permanente	HMI: Critério EAPD DDE: Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 82 BPN= 82	HMI: PNN= 13(16%) BPN= 31(38%) DDE (Sem HMI): PNN= 37 (45,12%) BPN= 47 (57,31%)	Teste McNemar HMI: p=0,002 DDE: p=0,024	HMI e outros DDE foi mais comum em crianças com BPN. HMI diminuiu com o aumento do peso ao nascer.

Tabela 1- Continuação

Autor/Ano	País	Desenho do estudo	Definição das variáveis	Desfechos avaliados	Critérios de diagnóstico	Tamanho amostral	Frequência DDE	Comparação estatística	Conclusão
Velló et al., 2010	Espanha	Transversal	BPN <2500g PNN ≥2500g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 50 BPN= 52	PNN= 40 (80%) BPN= 47(90,4%)	Correlação de Pearson (r=-0,132; p=0,105)	Crianças com BPN apresentam maior prevalência de DDE
Ghasempour et al., 2009	Irã	Transversal	BPN<2500g PNN ≥ 2500g	DDE – Decíduo	Critérios da Associação Britânica para o Estudo de Odontologia Comunitária	PNN= 45 BPN: 45	PNN= 5 (11,1%) BPN= 6 (13,3%)	Teste Exato de Fisher p=1	DDE não foi comum em crianças BPN.
Massoni et al., 2009	Brasil	Transversal	Não define BPN	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 57 M/BPN= 60	PNN= 18 (31,6%) MBPN/BPN= 40 (66,7%)	Teste Qui-quadrado OR (95%IC) = 4,33 (1,99 – 9,40); p<0,0001	DDE estiveram significativamente associados ao BPN.
Ferrini et al., 2008	Brasil	Transversal	EBPN<1000g MBPN= 1000-1500g PNN>2500g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Não cita	PNN: 52 E/MBPN: 52	PNN= 12 (23,07%) E/MBPN=48(92,3%)	Apresenta os resultados de acordo com o DDE ⁷	EBPN e MBPN foram indicadores de DDE
Whatling et al., 2008	Reino Unido	Caso-controle	BPN < 2500g ²	HMI - Permanente	Não cita	PNN= 97 BPN= 12	PNN= 48 (49,48%) BPN= 9(75%)	Teste T OR (95%IC) =2,88 (0,73-11,29); p=0,130	Não há associação entre MIH e peso ao nascer.
Dmytraczenko Franco et al., 2007	Brasil	Coorte Retrospectiva	BPN< 2500 g PNN=2500 g	Hipoplasia, Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 61 E/M/BPN= 61	PNN= 15 (24,6%) E/M/BPN= 35 (57,4%)	Teste Qui-quadrado OR (95%IC) = 4,13 (1,78-9,66); p<0,001	Os prematuros com BPN apresentaram maior prevalência de hipoplasia.
Lunardelli et al., 2006	Brasil	Caso-controle	BPN< 2500 g PNN≥2500 g	Hipoplasia e Opacidade - Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 191 IBPN= 13	PNN= 87 (46%) BPN= 8(62%)	Teste Qui-quadrado X ² : 1,251; p=0,263	A prevalência de DDE foi maior no grupo BPN.
Aine et al., 2000	Finlândia	Coorte	BPN < 2000g ²	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo e permanente	Não cita	Decíduo: PNN= 64 BPN= 32 Permanente: PNN= 64 BPN= 32	Decíduo: PNN= 13 (20,31%) BPN= 25 (78,12%) Permanente: PNN= 23 (35,93%) BPN= 27 (84,37%)	Teste Qui-quadrado Decíduo: p<0,001 Permanente: p<0,001	Os bebês com BPN apresentam nitidamente mais DDE.
Rugg- Gunn et al., 1998	Arábia Saudita	Transversal	BPN ≤ 2500g PNN > 2,500g	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo	Índice DDE (FDI, 1982)	--- ⁸	--- ⁸	Regressão multivariada OR (95%IC) = 3,6 (2,1-6,4) p<0,0001	O BPN foi visto como fator de risco para DDE.
Lai et al., 1997	Austrália	Coorte	MBPN<1500g ²	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo	Índice DDE	PNN= 20 MBPN= 24	PNN= 9(45%) MBPN= 23(96%)	Teste Qui-quadrado p<0,001, X ² =11,8; df=1	Crianças prematuras com MBPN apresentaram maior prevalência DDE

Tabela 1- Continuação

Autor/Ano	País	Desenho do estudo	Definição das variáveis	Desfechos avaliados	Crítérios de diagnóstico	Tamanho amostral	Frequência DDE	Comparação estatística	Conclusão
Seow et al., 1996	Austrália	Coorte	MBPN<1500g ²	Hipoplasia e Opacidade – Permanente	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 40 MBPN= 40	PNN= 10(25%) MBPN= 17 (42,5%)	Teste Qui-quadrado Opacidade: p<0,01 Hipoplasia: ⁸	Houve maior prevalência de DDE no grupo MBPN
Li et al., 1995	China	Transversal	BPN<2500g PNN ≥2500g	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo	Índice DDE (FDI, 1992)	PNN= 1230 BPN= 45	PNN= 303 (24,6%) BPN= 18(40%)	OR (95%IC) = 2,03 (1,11-3,76); p<0,05 (Teste Qui-quadrado)	O BPN esteve significativamente associado à DDE.
Drummond et al., 1992	Inglaterra	Coorte prospectiva	BPN= 725 – 2760g PNN= 2650-4600g ⁵	Hipoplasia Decíduo	Critério próprio	PNN= 21 BPN= 28	PNN= 0 (0%) BPN= 21 (75%)	Teste Exato de Fisher Hipoplasia: p<0,001	DDE ocorre significativamente mais em crianças prematuras (BPN)
Kopra et al., 1991	EUA	Transversal	BPN< 1650g ²	DDE – Decíduo e permanente	Critério próprio	PNN= 40 (3 a 5 anos); 44 (7 a 10 anos) BPN= 43 (3 a 5 anos); 47 (7 a 10 anos)	3 a 5 anos PNN= 0 (0%) BPN= 11(26,8%) 7 a 10 anos PNN= 0 (0%) BPN= 0(0%)	Teste Qui-quadrado 3 a 5 anos p<0,01 7 a 10 anos Não significativo ⁸	Crianças com BPN e intubadas neonatalmente apresentam maior prevalência de DDE
Seow et al., 1987	Austrália	Coorte retrospectiva	MBPN<1500g BPN= 1500-2500g PNN>2500g	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo	Critério próprio	PNN= 47 MBPN= 77 BPN= 33	PNN= 6(12,7%) MBPN= 48(62,3%) BPN= 9(27,3%)	Teste Qui-quadrado p < 0,001	Quanto menor o peso ao nascer maior a propensão para hipoplasia
Pimlott et al., 1985	Canadá	Transversal	BPN< 1500g ²	Hipoplasia e Hipocalcificação – Decíduo	Critério próprio	PNN= 40 MBPN= 106	Hipoplasia PNN ⁸ MBPN= 4 (37%) Hipocalcificação PNN= 3 (7,5%) MBPN ⁸	--- ⁸	Não há relação entre hipocalcificação e BPN
Johnesen et al., 1984	EUA	Caso-controle	BPN<1500g ²	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo	Critério próprio	PNN= 46 BPN= 67	PNN= 12 (26,08%) BPN= 35 (52,23%)	Teste Qui-quadrado Hipoplasia: X ² =4.9, p < 0.05 Opacidade: X ² = 0.8, p-valor não significativo ⁸	Em bebês com DDE não houve correlação significativa peso ao nascer
Mellander et al., 1982	Suécia	Coorte prospectiva	BPN < 2000g ²	Hipoplasia e Opacidade – Decíduo	Critério próprio	PNN= 48 BPN= 91	PNN= 17 (35,41%) BPN= 25 (27,47%)	--- ⁸	Não houve diferença significativa na prevalência de DDE entre PNN e BPN.

Explicações:

1 BPN <2.500g – Não define na metodologia, a informação é relatada apenas na introdução.

2 Não define peso normal ao nascer (PNN).

3 Dados extraídos de Material Suplementar 1.

4 Análise de regressão logística binária bivariada:

EBPN: OR (95% CI) 39.2 (4.0–334.7); p=0.001.

MBPN: OR (95% CI); 4.9 (1.2–20.9); p= 0.031.

BPN: OR (95% CI); 6.2 (2.6–14.7); p ≤0.001.

5 Não define na metodologia, média apresentada nos resultados.

6 Não traz dados de Peso normal ao nascer (PNN).

7 Opacidade demarcada: p<.001* | OR (95%CI)=12,48 (3,12-49,87); p<0.001

Opacidade difusa: p=0.28* | OR (95%CI)=2.218 (0.578-8.501); p=0.25

Hipoplasia: p=0.004* | OR (95%CI)=6.699 (1.223-36.707); p=0.03 *Mann-Whitney

8 A informação não foi localizada no artigo.

9 Grupo área urbana (UA) BPN: OR (95%CI)= 0,65(0,31-1,36) p=0.26

NBW: OR (95%CI)= 0,88(0,54-1,43) p=0.26.

Grupo área rural (RA) BPN: OR (95%CI)= 1,08(0,47-2,43) p=0.853

NBW: OR (95%CI)= 0,98(0,52-1,87) p=0.970.

5.2 Análise da qualidade metodológica

Todos os estudos incluídos na síntese qualitativa foram avaliados de acordo com sua qualidade metodológica, apresentados na Tabela 2.

Na avaliação individual, todos os estudos tinham limitações metodológicas. Considerando o tópico representatividade das amostras, os subtópicos 'método de amostragem' (31 estudos) e 'tamanho da amostra' (31 estudos) apresentaram maior frequência de 'problemas maiores', devido a amostragem não probabilística (amostras por conveniência ou método de amostragem não especificado) e a não realização de cálculo amostral (ou ausência desta informação).

Em relação à qualidade das mensurações, a maioria dos estudos recebeu a classificação de "grandes problemas", relacionadas aos subtópicos 'cegamento' (46 estudos) e 'controle de qualidade', apenas 1 estudo não apresentou problemas (Brogardh *et al.*, 2011) e em 18 estudos nenhuma informação é fornecida sobre a calibração dos examinadores. Dos estudos que apresentaram problemas relacionados à presença de fatores de confusão, 31 deles não conduziram análises estratificadas ou ajustadas para reduzir esses fatores confundidores.

Tabela 2- Avaliação da qualidade metodológica.

Tópico	Subtópico	Almuallem <i>et al.</i> , 2022	Mariam <i>et al.</i> , 2022	Reis <i>et al.</i> , 2021	Feuser <i>et al.</i> 2021	Fonseca-Souza <i>et al.</i> 2021	Mohamed <i>et al.</i> 2021	Koberava <i>et al.</i> 2021	Lee <i>et al.</i> , 2020	Owlia <i>et al.</i> 2020	Merglova <i>et al.</i> 2020	Mejia <i>et al.</i> , 2019	Ruschel <i>et al.</i> 2019	Pinto <i>et al.</i> , 2018
O desenho do estudo é adequado ao objetivo?	Objetivo													
	Desenho comum													
	Prevalência													
	Prognóstico													
A amostra do estudo é representativa ?	Tratamento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Causa/Associação													
	Estudo controlado													
	Coorte, caso-controle, transversal													
O grupo controle é aceitável?	Origem da amostra	+	+	+	+	+	+	+	0	++	+	+	+	+
	Método de amostragem	+	+	+	++	++	+	++	++	0	+	0	++	+
	Tamanho da amostra	0	0	0	+	0	0	++	0	++	++	0	0	0
	Critérios de inclusão/exclusão	+	+	0	++	0	+	+	++	+	0	0	++	++
Qualidade das medições e dos resultados?	Não respondentes	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Definição de controles	++	0	++	++	++	0	0	+	++	0	++	++	+
	Origem dos controles	+	+	+	+	+	+	+	0	++	+	+	+	+
	Emparelhamento/aleatorização	NA	++	NA	NA	NA	++	++	0	NA	++	NA	NA	++
Compleitude?	Características comparáveis	++	0	++	0	++	0	+	0	++	0	++	++	++
	Validade	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0
	Reprodutibilidade	0	0	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0
	Cegamento	++	0	++	++	++	0	0	++	++	0	++	++	++
Influências distorcidas?	Controle de qualidade	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+	+
	Conformidade	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Desistências	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Óbitos	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Resumo das perguntas	Dados faltosos	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	++	0
	Tratamento estranho	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Contaminação	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Alterações ao longo do tempo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Fatores de confusão	0	+	0	+	+	++	+	0	+	++	0	++	+
	Distorção reduzida pela análise	0	0	0	0	++	++	++	0	++	++	0	++	++
	Viés – Os resultados estão erroneamente enviesados numa determinada direção?	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
	Confundimento - Existe algum fator de confusão grave ou outra direção de distorção?	NO	NO	NO	NO	YES	YES	NO	NO	YES	YES	NO	YES	YES
	Acaso - É provável que os resultados tenham ocorrido por acaso?	YES	NO	YES	YES	YES	NO	YES	YES	YES	NO	YES	YES	YES

NA, não aplicável.

Tabela 2- Continuação

Koruyucu <i>et al.</i> , 2018	Cortines <i>et al.</i> , 2018	Schuler <i>et al.</i> , 2018	Wagner. 2017	Gurrusqui <i>eta et al.</i> 2017	Andrade <i>et al.</i> , 2017	Prockocim <i>er et al.</i> 2015	Gonzalez <i>et al.</i> , 2015	Memarpou <i>r et al.</i> , 2014	Pitiphat <i>et al.</i> , 2014	Masumo <i>et al.</i> , 2014	Allazam <i>et al.</i> , 2014	Masumo <i>et al.</i> , 2013	Gravina <i>et al.</i> , 2013	Nelson <i>et al.</i> 2013
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0	++	0	+	++	0	++	0	0	+	++	++	++	++	++
0	0	0	++	++	++	++	0	++	++	0	++	0	++	0
++	++	0	++	++	++	++	+	0	++	+	0	++	++	0
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
+	+	0	+	++	+	++	+	+	++	+	++	+	++	0
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NA	++	0	++	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	++	++
++	++	0	++	++	0	++	0	0	++	++	++	++	++	++
0	0	0	0	0	0	++	0	0	0	0	+	0	0	0
0	0	0	0	0	0	++	0	0	0	+	0	0	0	0
++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	++	0
+	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0	0	0	0	0	++	0	0	0	++	++	++	++	0	0
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0	+	+	++	++	0	++	+	+	+	++	+	++	++	+
++	++	0	++	++	0	++	0	0	0	0	++	0	++	0
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
NO	YES	YES	YES	YES	NO	YES	NO	YES	NO	YES	YES	YES	YES	NO
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO	YES	YES	YES	YES	YES	NO

NA, não aplicável.

Tabela 2- Continuação

Souza <i>et al.</i> 2013	Correa- Faria <i>et al.</i> , 2012	Bansal <i>et al.</i> , 2012	Pinho <i>et al.</i> , 2012	Cruvinel <i>et al.</i> , 2012	Ryten <i>et al.</i> , 2012	Sonmez <i>et al.</i> , 2012	Takaoka <i>et al.</i> , 2011	Brogardh <i>et al.</i> , 2011	Velló <i>et al.</i> , 2010	Ghasempour <i>et al.</i> , 2009	Massoni <i>et al.</i> , 2009	Ferrini <i>et al.</i> , 2008	Whatling <i>et al.</i> , 2008
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
0	0	++	++	++	++	++	++	+	++	++	0	++	++
+	0	++	0	0	++	++	0	0	++	++	0	++	++
0	0	0	+	+	++	++	0	+	++	+	++	+	+
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
+	+	0	++	+	++	+	0	+	+	+	++	+	+
+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+
NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
++	++	++	++	++	0	++	++	0	++	++	++	+	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	++	0	+	++
0	0	++	0	0	0	0	++	0	++	++	0	++	++
+	++	0	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
+	+	++	+	+	++	+	++	0	++	++	+	++	++
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
+	+	++	+	++	+	+	+	+	+	++	+	++	+
++	0	++	0	++	++	0	0	0	0	++	0	++	++
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
YES	YES	YES	YES	YES	YES	NO	YES	NO	YES	YES	NO	YES	YES
NO	YES	YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO	YES	YES	YES	YES	YES

NA, não aplicável.

Tabela 2- Continuação

Dmytracze nkoFranco et al., 2007	Lunardelli et al., 2006	Aine et al., 2000	Rugg- Gunn et al., 1998	Lai et al., 1997	Seow et al., 1996	Li et al., 1995	Drummond et al., 1992	Kopra et al., 1991	Seow et al., 1987	Pimlott et al., 1985	Johnesen et al., 1984	Mellander et al., 1982
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
++	++	+	0	0	0	++	++	++	0	++	++	++
++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
0	++	+	++	++	0	++	++	++	++	++	++	++
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+	++	++
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
++	++	++	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
++	++	++	++	0	0	++	++	++	++	++	++	++
0	0	++	0	0	0	0	+	+	+	+	++	++
++	++	0	0	0	0	++	++	++	++	++	++	++
++	0	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
++	+	+	++	+	+	+	++	++	++	++	++	++
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0	0	0	0	+	+	+	0	0	0	++	0	0
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
+	+	++	+	++	++	+	++	++	++	++	++	++
++	0	++	0	++	++	++	++	++	++	++	++	++
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
YES	NO	YES	NO	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES

NA, não aplicável.

5.3 Avaliação do Risco de Viés

Quinze estudos foram julgados como tendo muito alto risco de viés e 40 estudos foram considerados como tendo alto risco de viés (Figura 5).

No geral, todos os estudos apresentam alto risco de viés no domínio 1 (risco de viés devido à confusão), principalmente por não ter controlado a variável intubação. Vinte estudos apresentaram alto risco de viés no domínio 2 (Risco de viés decorrente da mensuração da exposição). Algumas preocupações foram encontradas nos domínios 2, 3, 4 e 6 e baixo de viés foi relatado em alguns estudos no domínio 6 e em todos os estudos do domínio 7 (Risco de viés na seleção do resultado relatado).

Risco de viés

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Almuallem et al., 2022								
Mariam et al., 2022								
Reis et al., 2021								
Feuser et al., 2021								
Fonseca-Souza et al., 2021								
Mohamed et al., 2021								
Koberova et al., 2021								
Lee et al., 2020								
Owlia et al., 2020								
Merglova et al., 2020								
Mejia et al., 2020								
Ruschel et al., 2019								
Pinto et al., 2018								
Koruyucu et al., 2018								
Cortines et al., 2018								
Schuler et al., 2018								
Wagner 2017								
Gurrusqueta et al., 2017								
Andrade et al., 2017								
Prokocimer et al., 2015								
Gonzales, 2015								
Memarpour et al., 2014								
Pitiphat et al., 2014								
Masumo et al., 2014								
Allazzam et al., 2014								
Masumo et al., 2013								
Gravina et al., 2013								
Nelson et al., 2013								

Figura 5- Avaliação do risco de viés usando ROBIS-E dos estudos incluídos (n=55).

Risco de viés

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Souza et al., 2013	X	-	-	-	X	-	+	X
Correa - Faria et al., 2012	X	-	-	-	X	-	+	X
Bansal et al., 2012	X	-	-	-	X	+	+	X
Pinho et al., 2012	X	X	-	-	X	-	+	●
Cruvinel et al., 2012	X	-	-	-	+	-	+	X
Rythén et al., 2012	X	-	-	-	+	-	+	X
Sonmez et al., 2012	X	-	-	-	+	-	+	X
Takaoka et al., 2011	X	-	-	-	+	-	+	X
Brogardh et al., 2011	X	-	-	-	X	-	+	X
Velló et al., 2010	X	-	-	X	X	-	+	●
Ghasempour et al., 2009	X	-	-	X	X	-	+	●
Massoni et al., 2009	X	-	-	-	+	-	+	X
Ferrini et al., 2008	X	-	-	-	+	-	+	X
Whatling et al., 2008	X	X	-	-	X	-	+	●
Dmytraczenko et al., 2007	X	X	-	-	+	-	+	X
Lunardelli et al., 2006	X	X	-	-	+	+	+	X
Aine et al., 2000	X	X	-	-	X	-	+	●
Rugg- Gunn et al., 1998	X	-	-	-	+	-	+	X
Lai et al., 1997	X	X	-	-	X	-	+	●
Seow et al., 1996	X	X	-	-	X	-	+	●
Li et al., 1995	X	-	-	-	X	-	+	X
Drummond et al., 1992	X	X	-	-	X	-	+	●
Kopra et al., 1991	X	-	-	X	X	-	+	●
Seow et al., 1987	X	X	-	X	X	-	+	●
Pimlott et al., 1985	X	-	-	-	X	-	+	X
Johnesen et al., 1984	X	X	-	-	X	-	+	●
Mellander et al., 1982	X	X	-	-	X	-	+	●

Julgamento	
+	Baixo risco de viés
-	Algumas preocupações
X	Alto risco de viés
●	Muito alto risco de viés

D1: Risco de viés devido à confusão

D2: Risco de viés decorrente da mensuração da exposição

D3: Risco de viés na seleção dos participantes do estudo (ou da análise)

D4: Risco de viés devido à intervenção pós-exposição

D5: Risco de viés devido a dados faltantes

D6: Risco de viés decorrente da mensuração do desfecho

D7: Risco de viés na seleção do resultado relatado.

Figura 5- *Continuação.*

5.4 Análise quantitativa (Metanálises)

Foram realizadas 22 metanálises para analisar a relação entre o baixo peso ao nascer/ muito baixo peso ao nascer e DDE/ HMI de acordo com o tipo de dentição (decídua ou permanente) e os tamanhos de efeito Risco Relativo (RR) e o H de Cohen. As metanálises foram avaliadas em subgrupos de acordo como o risco de viés (alto ou muito alto) e serão apresentadas da seguinte forma:

- DDE em dentes decíduos
 - Baixo peso ao nascer (BPN<2.500g):
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 6)
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 7)
 - Baixo peso ao nascer (BPN<2.500g) em estudos de coorte:
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 8)
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 9)
 - Muito baixo peso ao nascer (MBPN<1.500g):
 - Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 10)
 - Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 11)
- DDE em dentes permanentes
 - Baixo peso ao nascer (BPN<2.500g):
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 12)
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 13)
 - Muito baixo peso ao nascer (MBPN<1.500g):
 - Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 14)
 - Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 15)
- Hipoplasia em dentes decíduos e permanentes
 - Baixo peso ao nascer (BPN<2.500g):
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 16)

- Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 17)

Muito baixo peso ao nascer (MBPN<1.500g):

- Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 18)
- Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 19)

- Opacidade em dentes decíduos e permanentes

- Baixo peso ao nascer (BPN<2.500g):

- Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 20)
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 21)

- Muito baixo peso ao nascer (MBPN<1.500g):

- Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 22)
 - Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 23)

- Hipomineralização molar incisivo

- Baixo peso ao nascer (BPN<2.500g):

- Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 26)
 - Relação entre baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 27)

- Muito baixo peso ao nascer (MBPN<2.500g):

- Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (RR) (Figura 28)
 - Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE (H de Cohen) (Figura 29)

Oito estudos não foram incluídos nas análises porque foram relatados dados insuficientes (Gurrusquieta *et al.*, 2017; Pinho *et al.*, 2012; Takaoka *et al.*, 2011; Rugg- Gunn *et al.*, 1998; Pimlott *et al.*, 1985) e por não separar os dados de acordo com a as dentições decídua e permanente (Reis *et al.*, 2021; Prokocimer *et al.*, 2015; Kopra *et al.*, 1991).

5.4.1 Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos

Relação entre baixo peso ao nascer e DDE em dentes decíduos

Uma metáanálise com um total de 24 estudos avaliando a associação entre o baixo peso ao nascer (BPN) e defeito de desenvolvimento do esmalte (DDE) em dentes decíduos foi realizada. Levou-se em consideração o modelo de efeitos aleatórios com base no resultado da alta heterogeneidade ($I^2=78\%$; $P_{\text{heterogeneidade}} < 0.01$). Os resultados mostram que crianças com baixo peso ao nascer tem risco 1,5 vezes maior de desenvolver DDE em dentes decíduos do que crianças com peso normal ao nascer ($RR=1,56$; IC 95%: 1,22-2,00; $p=0.0004$) com $z=3,52$ e poder estatístico de 94,1%. A análise por subgrupos demonstrou que os grupos não tiveram diferenças significativas ($p=0.50$), ou seja, o risco de viés não influenciou no desfecho (Figura 6).

A metanálise realizada utilizando o tamanho do efeito da diferença entre proporções (H de Cohen), de acordo com o modelo de efeitos aleatórios ($I^2=85\%$; $P_{\text{heterogeneidade}} < 0.01$), demonstrou resultados semelhantes. Com baixo tamanho de efeito, BPN é um fator de risco para DDE na dentição decídua (H de Cohen= 0,20, IC 95%: 0,10-0,31; $p=0.0002$) com $z=3,73$ que resultou em um poder estatístico de 96,2% (Figura 7).

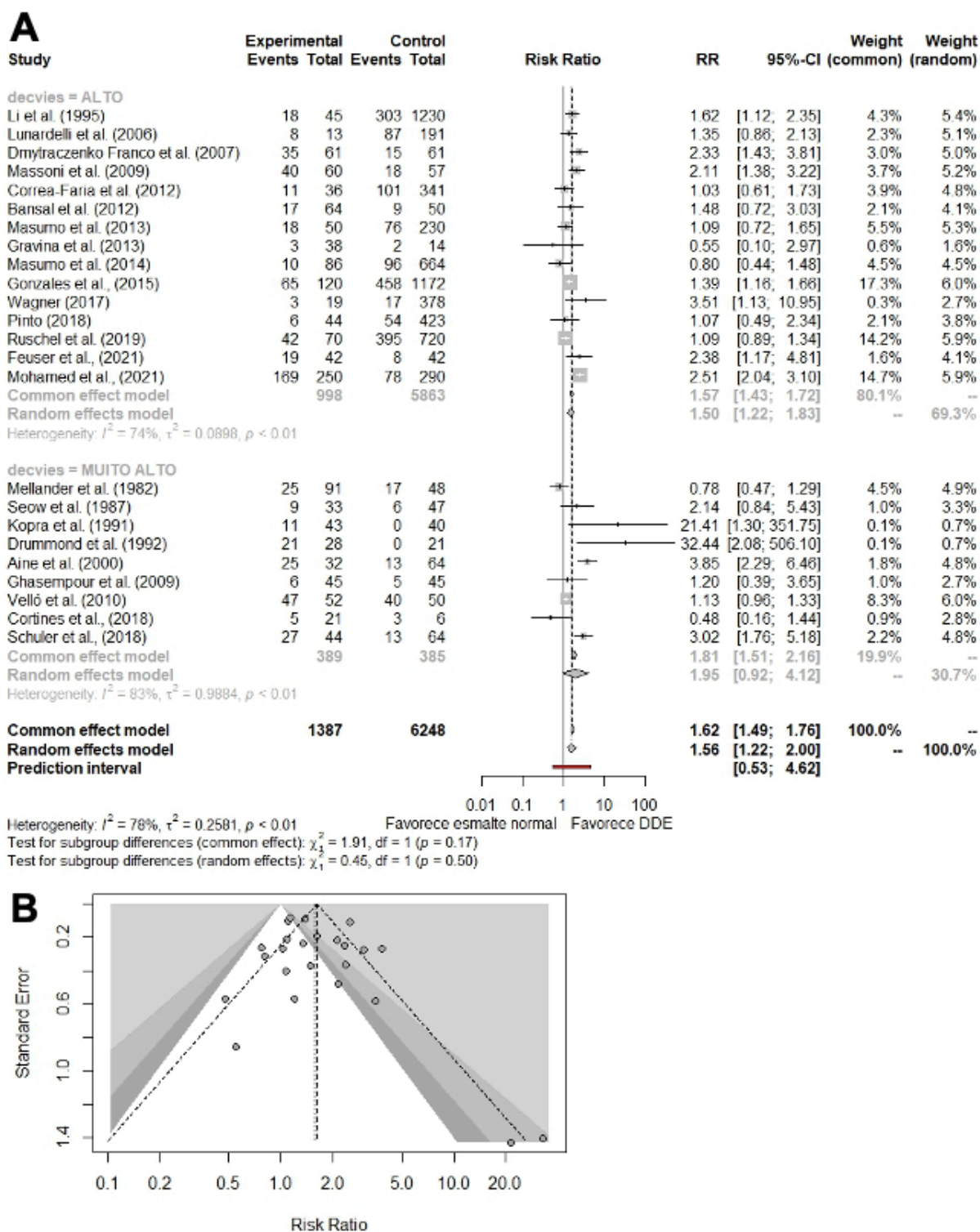
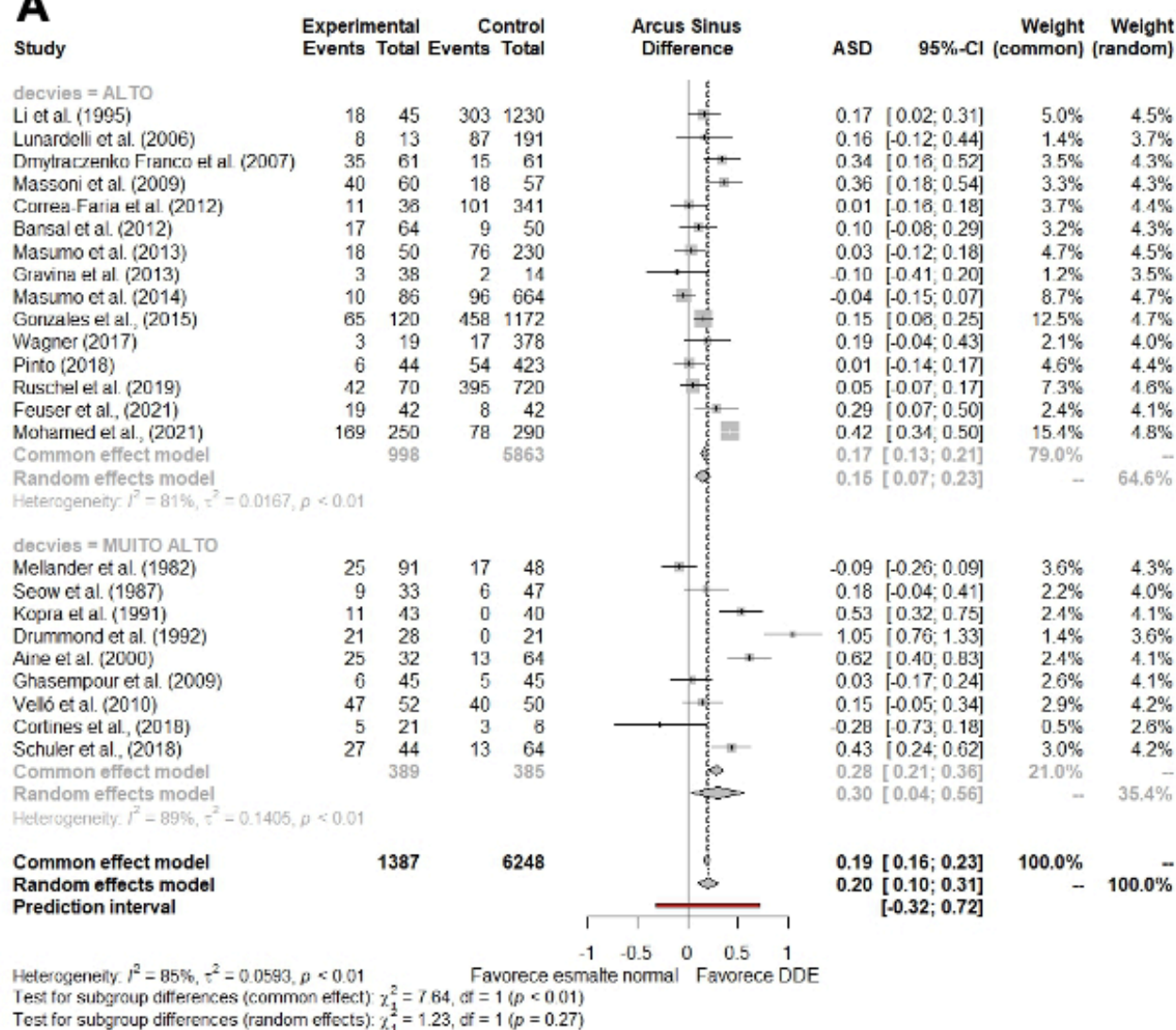


Figura 6- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e o risco de defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos – Risco Relativo (RR).

A



B

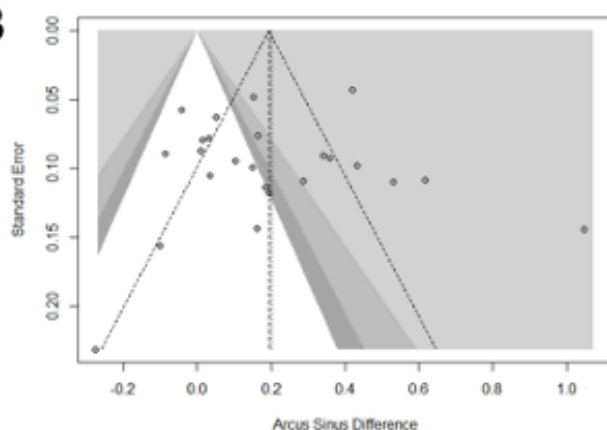


Figura 7- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e o risco de Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos – H de Cohen (ASD).

Relação entre baixo peso ao nascer e DDE em dentes decíduos em estudos de coorte

Realizamos uma metanálise incluindo apenas os estudos de coorte que avaliaram a relação entre o baixo peso ao nascer e DDE em dentes decíduos, estes foram analisados por subgrupos de acordo com o risco de viés (alto e muito alto).

Levou-se em consideração o modelo de efeitos aleatórios ($I^2=79\%$; $P_{\text{heterogeneidade}} < 0.01$). Os resultados mostram que crianças com baixo peso ao nascer tem risco 1,92 vezes maior de desenvolver DDE em dentes decíduos do que crianças com peso normal ao nascer ($RR=1,92$; IC 95%: 1,06-3,49; $p=0.032$) com $z=2,15$ e poder estatístico de 57,5%. A análise de subgrupos demonstrou que os grupos não tiveram diferenças significativas ($p=0.63$). No entanto, os estudos com muito alto risco de viés indicam que não há evidências que o BPN promova maior risco de DDE em dentes decíduos (Figura 8).

A metanálise realizada utilizando o tamanho do efeito da diferença entre proporções (H de Cohen) demonstrou resultados semelhantes. Com tamanho de efeito pequeno, BPN é um fator de risco para DDE na dentição decídua (H de Cohen= 0,28, IC 95%: 0,03-0,53; $p=0.028$) com $z=2,20$ e um poder estatístico de 59,5% (Figura 9).

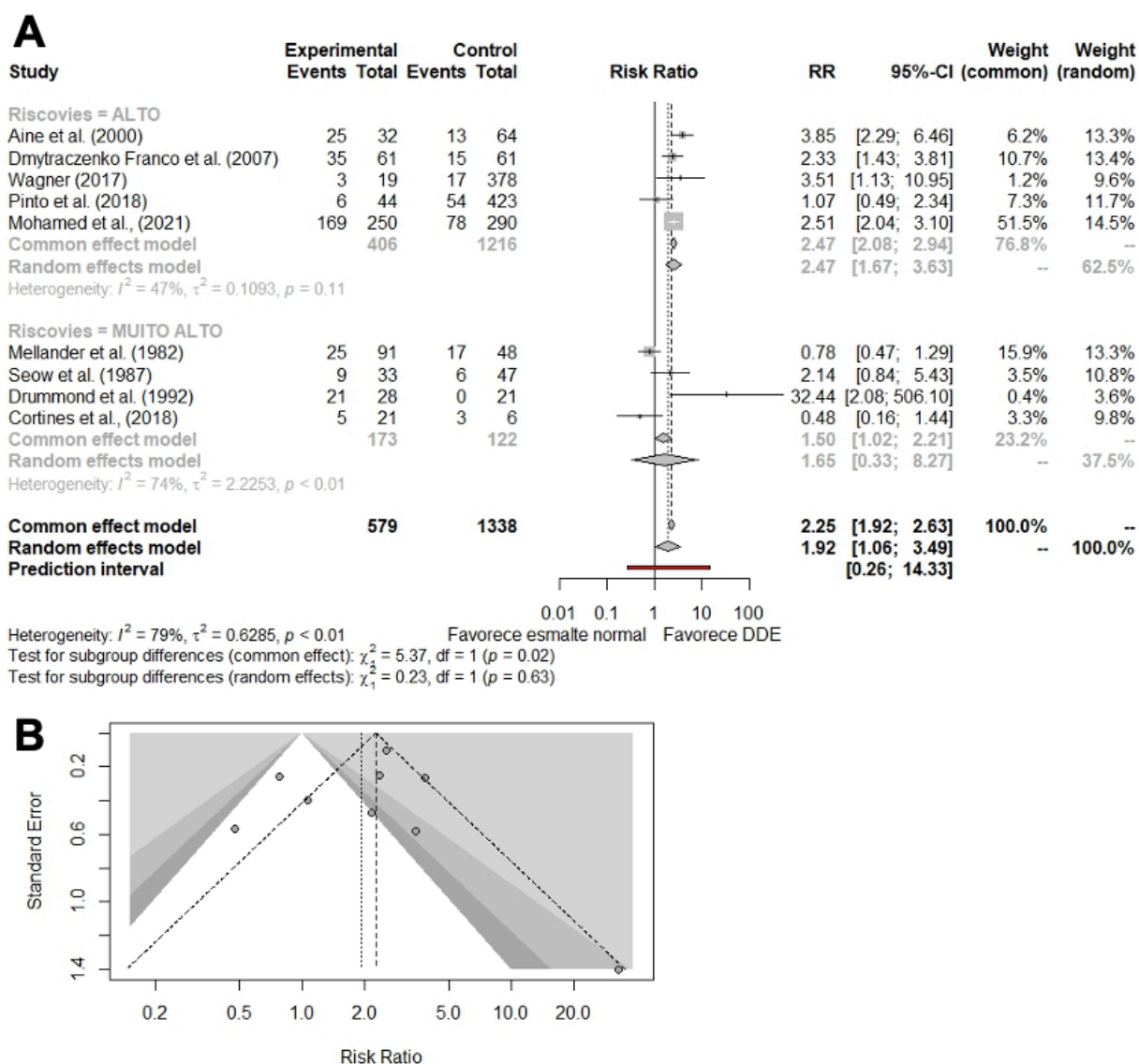


Figura 8- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e DDE em dentes decíduos em estudos de Coorte – Risco Relativo (RR).

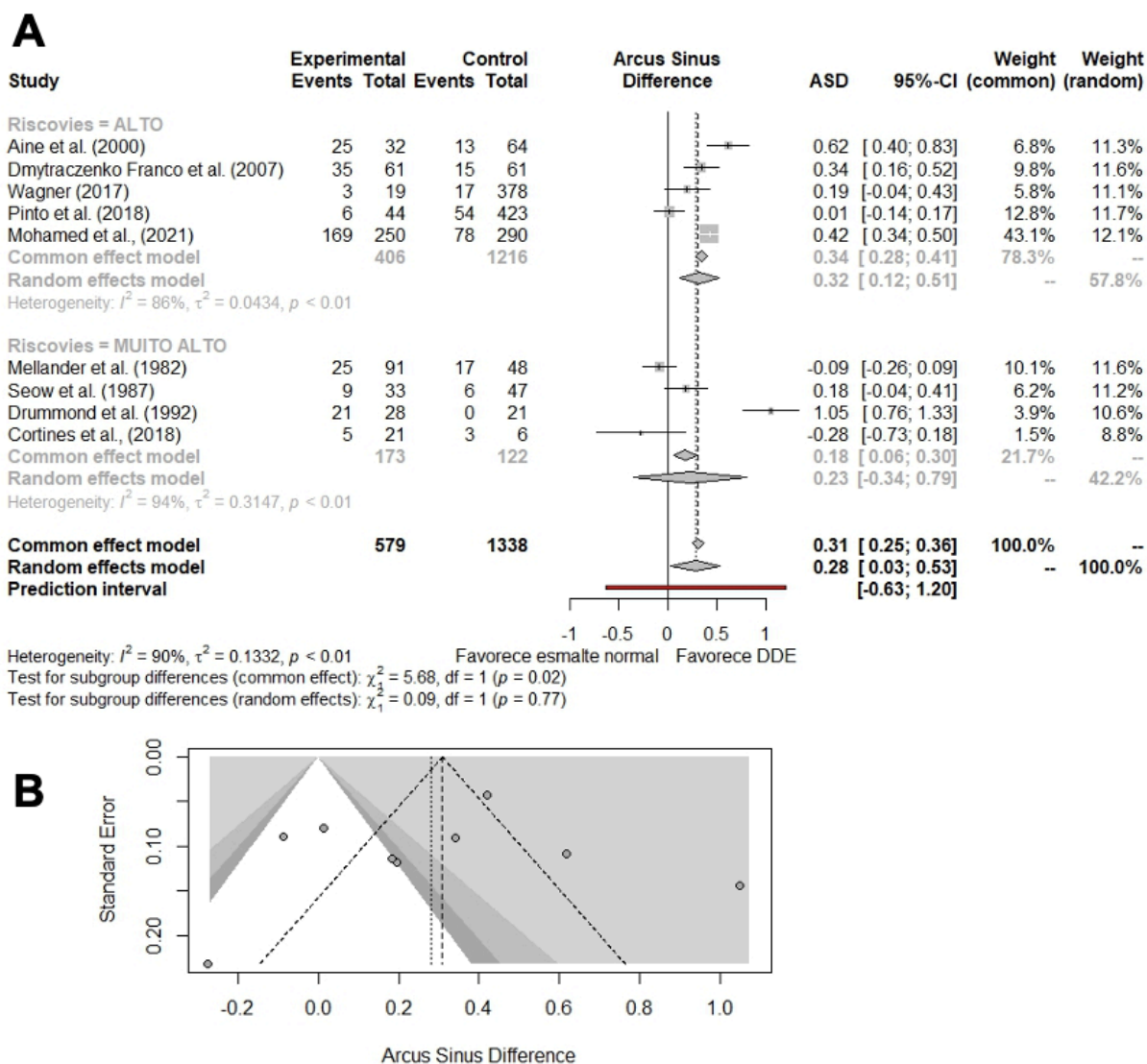


Figura 9- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e DDE em dentes decíduos em estudos de Coorte – H de Cohen (ASD).

Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE em dentes decíduos

As figuras 10 e 11 representam os resultados das análises dos estudos que avaliaram a associação do muito baixo peso ao nascer ($<1.500\text{g}$) e DDE em dentes decíduos. Os resultados mostraram uma medida de heterogeneidade alta de 74% ($p < 0.01$) e 67% ($p < 0.01$), o que determinou a utilização de um modelo de efeito aleatório com RR médio significativo ($RR = 2,82$; IC 95%: 2,27–3,51; $p < 0.0001$, poder $> 99,9\%$) e H de Cohen=0,48 (IC 95%: 0,38–0,58; $p < 0.0001$, poder $> 99,9\%$), demonstrando que o MBPN é um fator de risco para DDE em comparação com bebês nascidos com peso normal.

Com relação às análises de subgrupos, não se observou diferença com relação ao risco de viés dos estudos ($p=0.82$ e $p=0.42$). O gráfico em funil (8B), demonstra a representação de gráficos assimétrico, os estudos maiores erro padrão se deslocam para um único lado, sugerindo risco de viés de publicação.

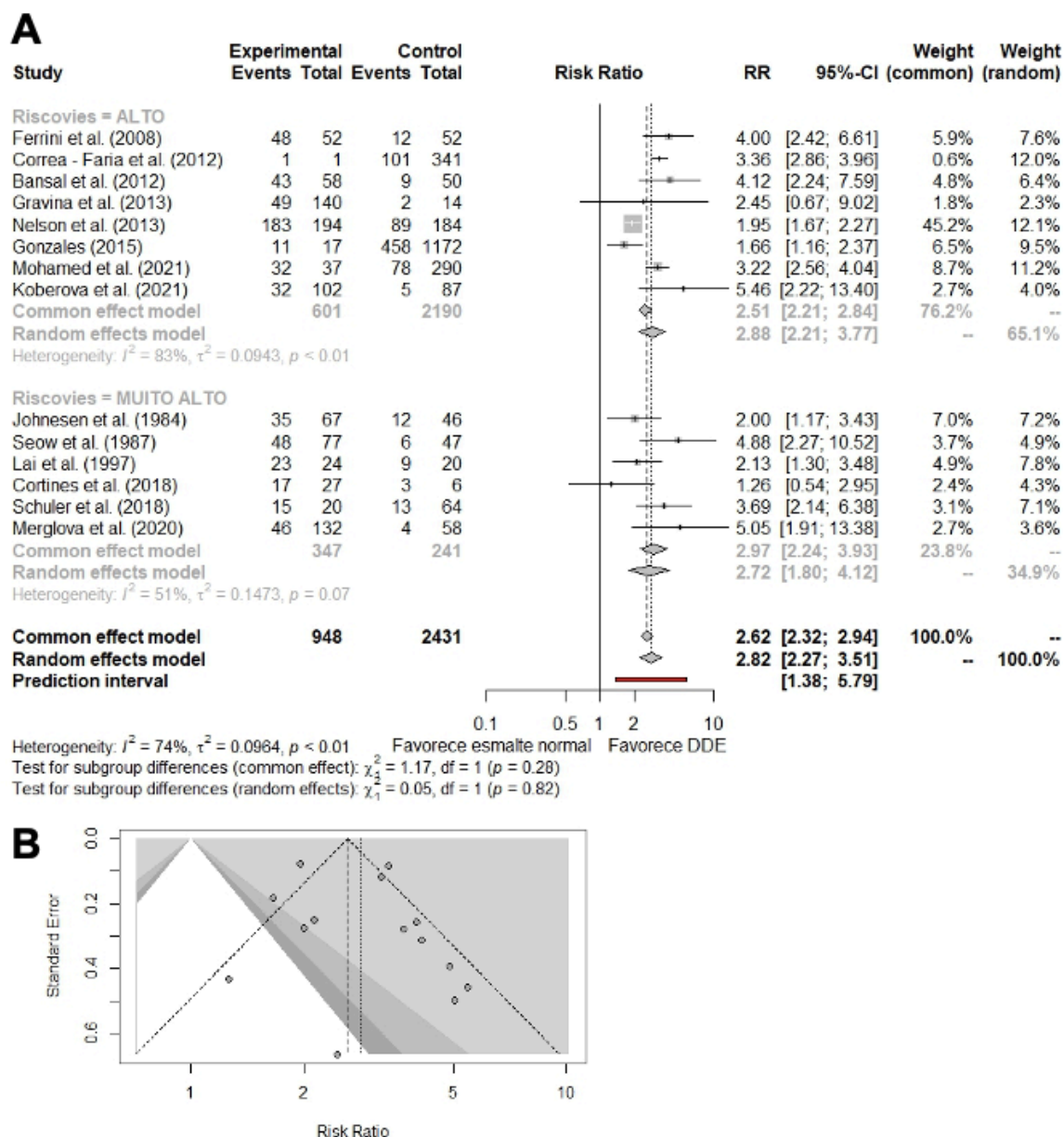


Figura 10- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e o risco de Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos – Risco Relativo (RR).

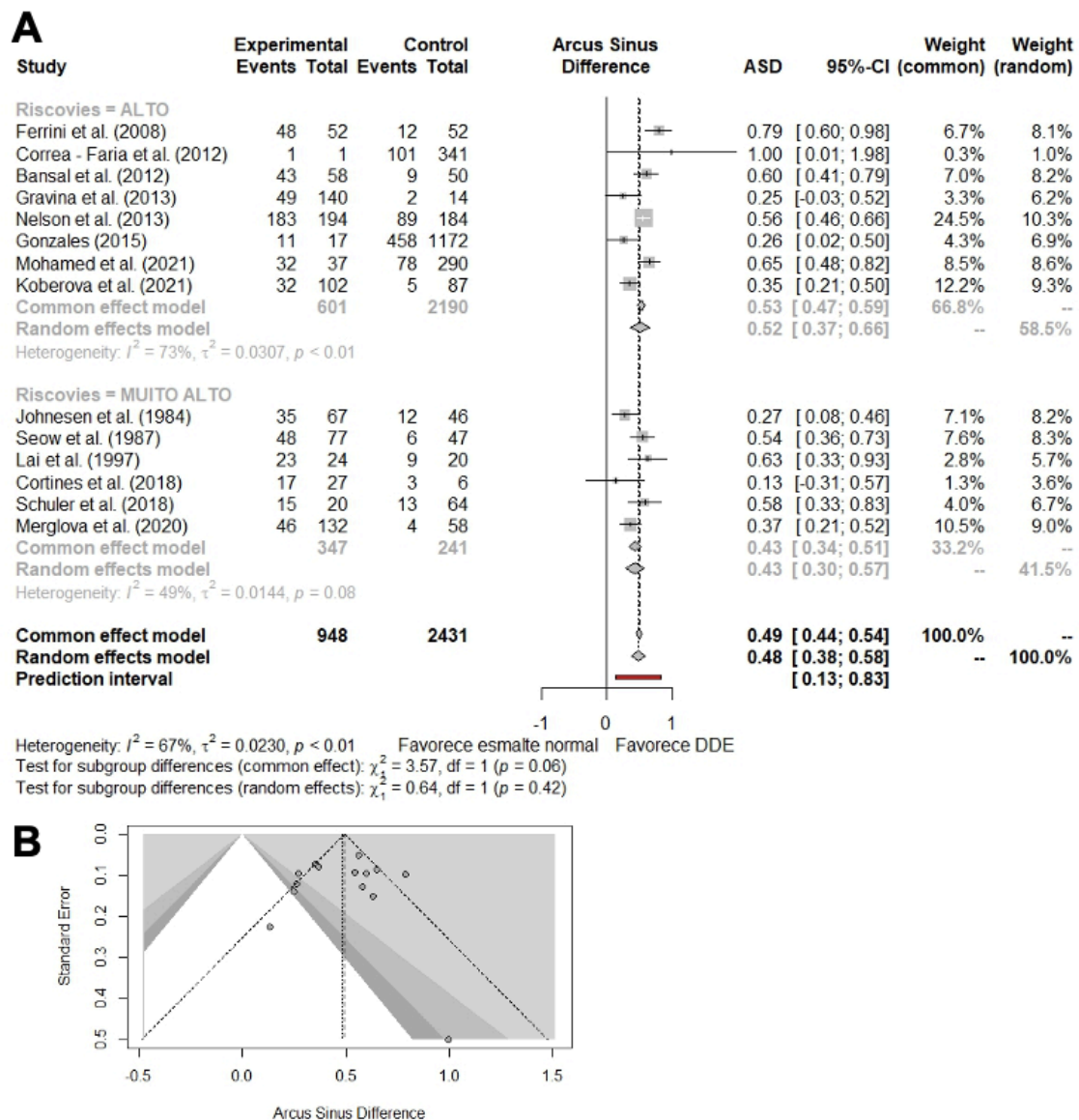


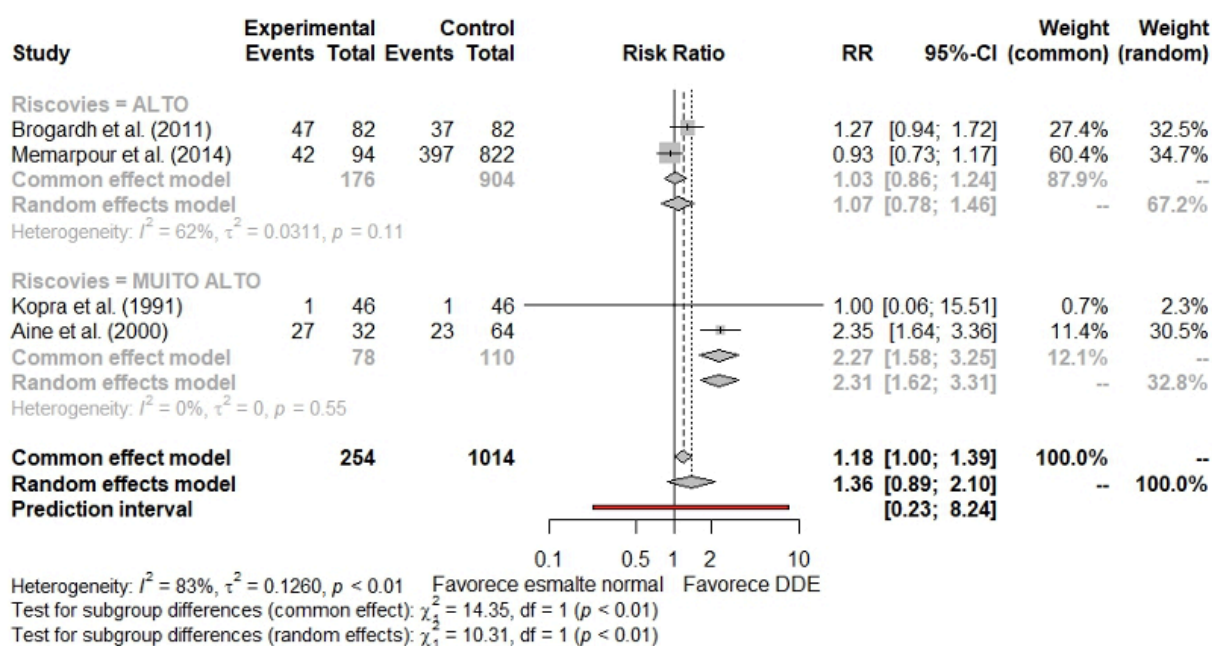
Figura 11- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e o risco de Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos – H de Cohen.

5.4.2 Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes permanentes

Relação entre baixo peso ao nascer e DDE em dentes permanentes

Em termos da relação entre baixo peso ao nascer e DDE em dentes permanentes, observou-se uma heterogeneidade muito alta ($I^2=83\%$; $P_{\text{heterogeneidade}} < 0.01$, RR baixo de 1,36, IC 95%: 0,89-2,10; $p=0.159$). Conforme demonstrado na figura 12A e 13A, o RR combinado com a linha horizontal do IC95% inclui a hipótese nula, indicando que não há evidências que BPN promova maior risco de DDE em dentes permanentes. O mesmo resultado é observado quando se avaliou o tamanho de efeito H de Cohen (H de Cohen= 0,14, IC 95%:- 0,10-0,39; $p=0.251$).

A



B

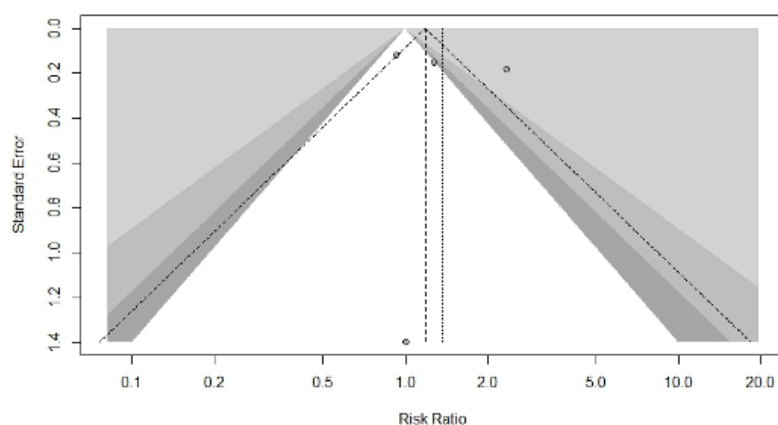
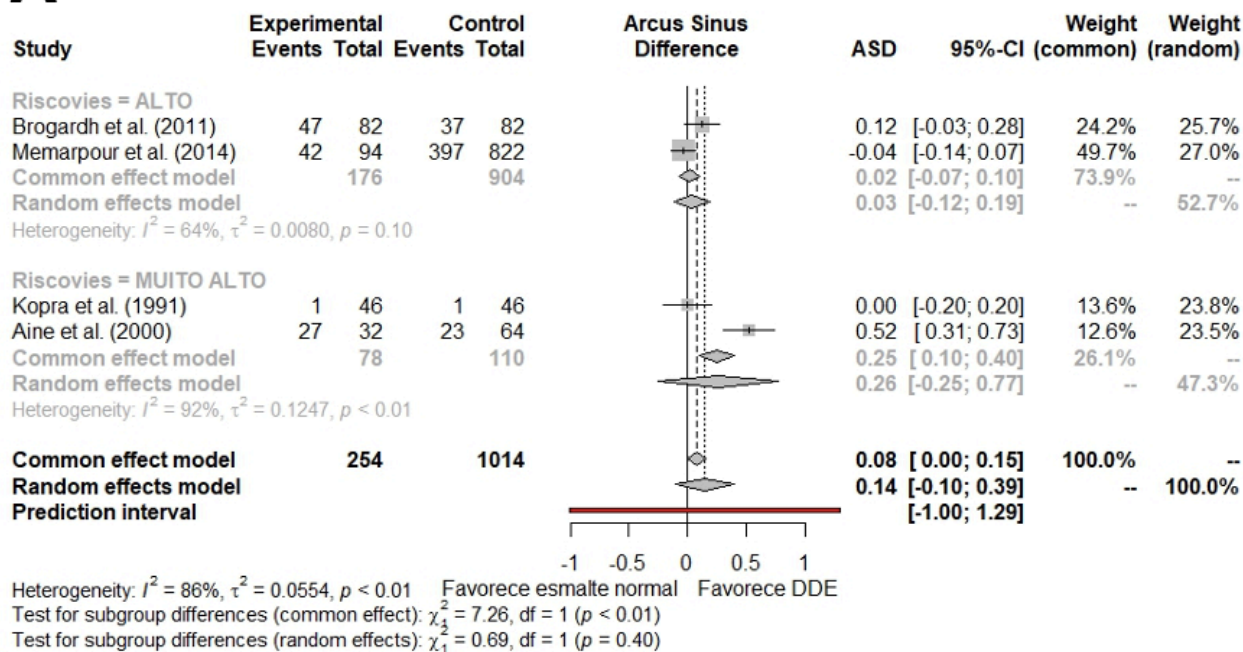


Figura 12- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes permanentes – Risco Relativo (RR).

A



B

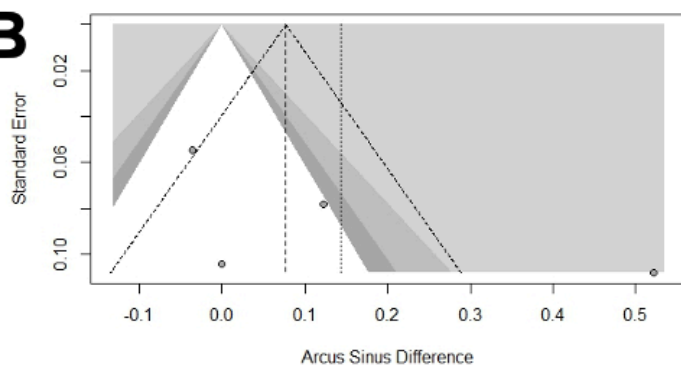


Figura 13- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes permanentes – H de Cohen (ASD).

Relação entre muito baixo peso ao nascer e DDE em dentes permanentes

Os resultados mostraram que não houve suporte de que o muito baixo peso ao nascer (<1500g) esteja associado aos DDE em dentes permanentes (RR= 1,30; IC 95%: 0,87–1,92; $p=0,1968$) e (H de Cohen=0,11; IC 95%: -0,05–0,26; $p<0.0001$), levando-se em consideração o modelo de efeito comum (fixo) com base no resultado de heterogeneidade ($I^2=23\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}=0,26$ e $I^2=4\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}=0,31$, respectivamente) (Figuras 14 e 15).

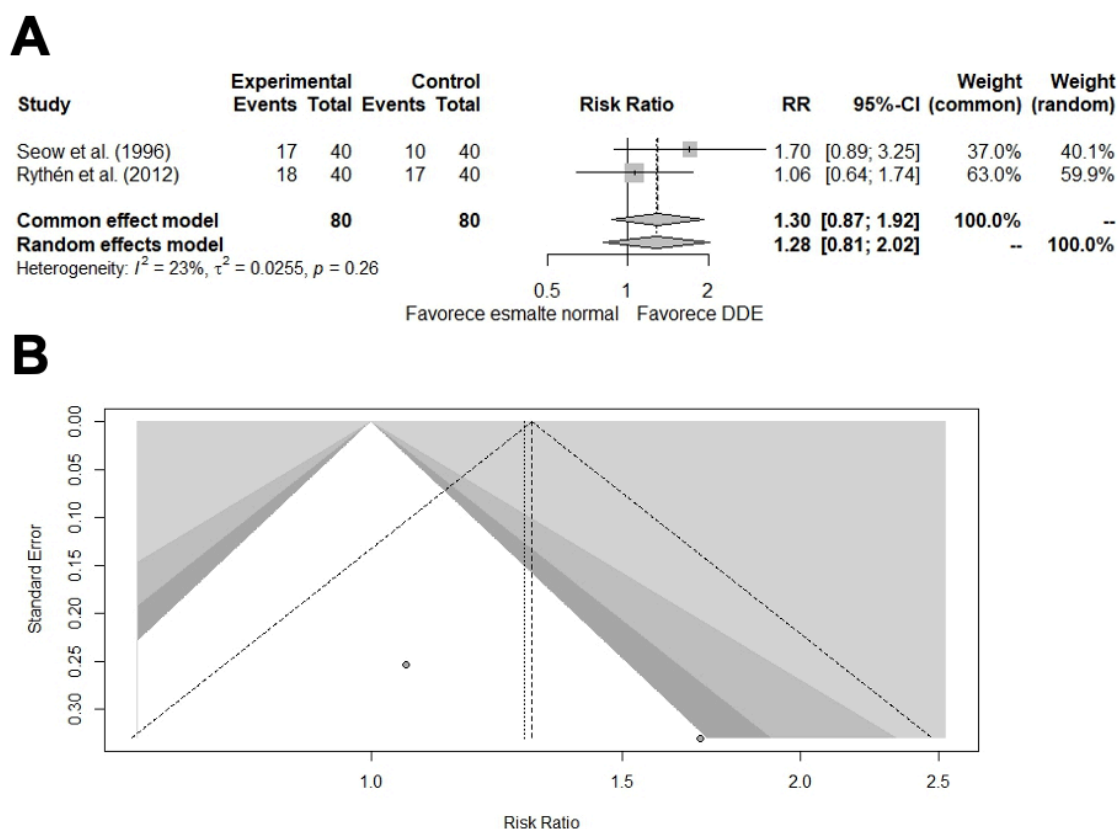


Figura 14- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes permanentes – Risco Relativo (RR).

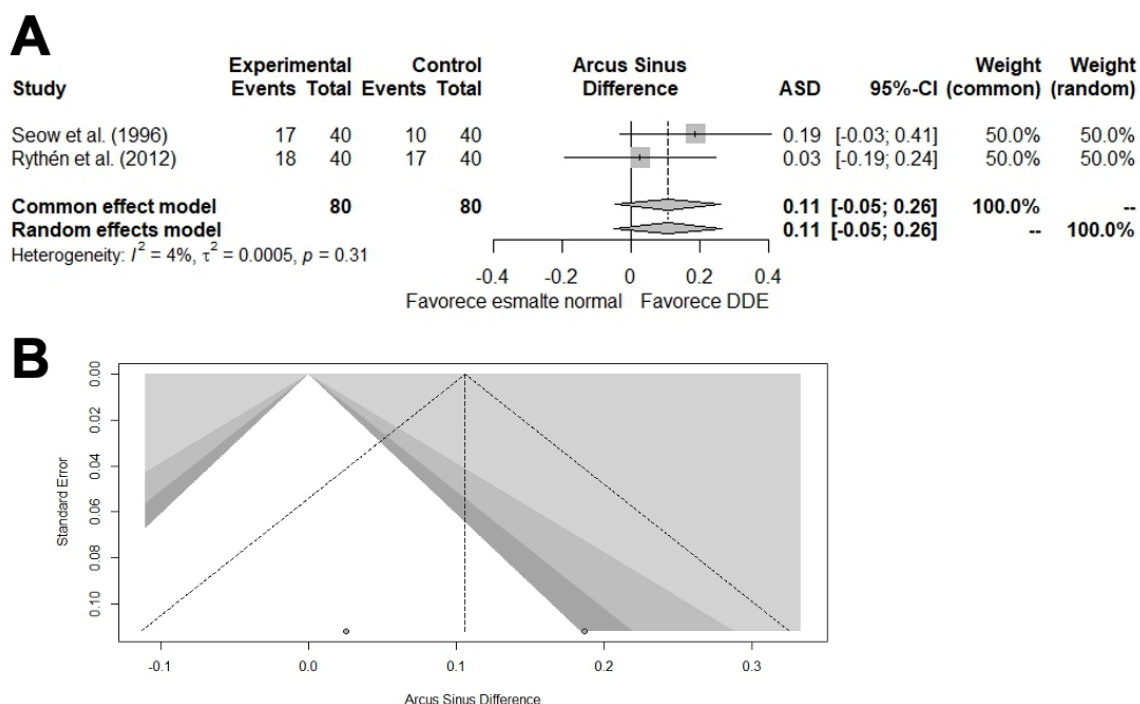


Figura 15- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes permanentes – H de Cohen (ASD).

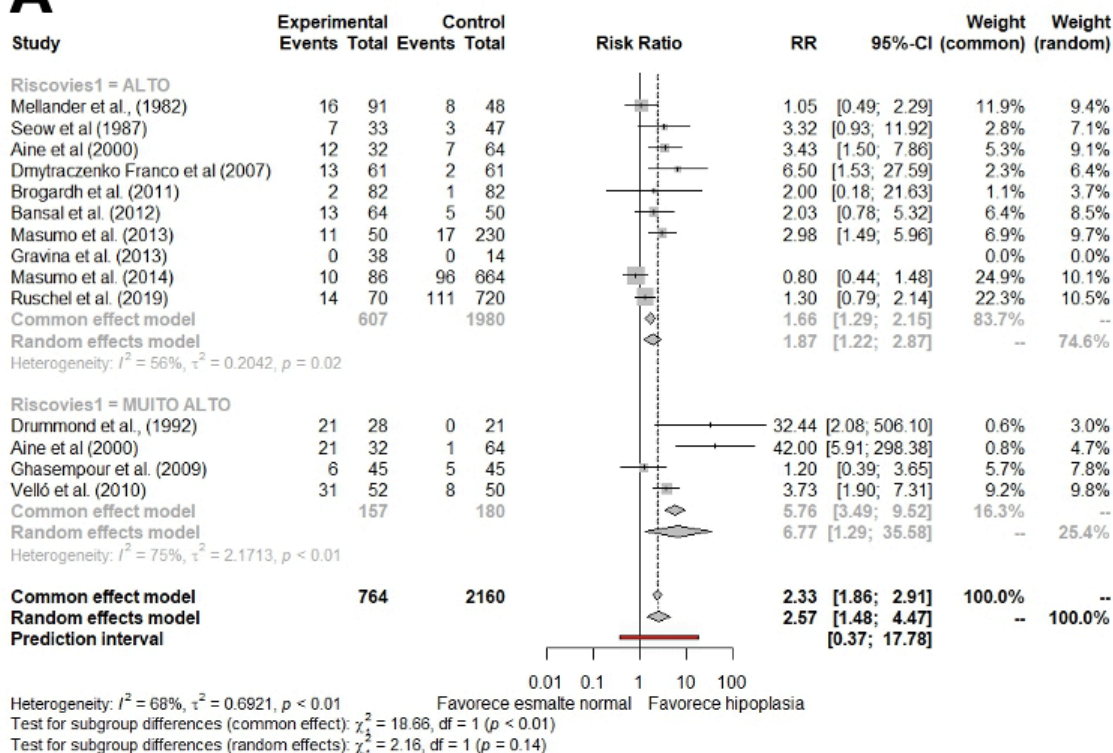
5.4.3 Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes

Relação entre baixo peso ao nascer e Hipoplasia em dentes decíduos e permanentes

Uma metanálise com 13 estudos avaliando a associação entre o baixo peso ao nascer (BPN) e Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes foi realizada. Os resultados mostram que crianças com baixo peso ao nascer tem risco aproximadamente 2,6 vezes maior de desenvolver Hipoplasia do que crianças com peso normal ao nascer (RR=2,56; IC 95%: 1,48-4,47; $p=0.0008$) com $z=3,35$ e poder estatístico de 91,8%. A análise por subgrupos demonstrou que os grupos não tiveram diferenças significativas ($p=0.14$), ou seja, o risco de viés não influenciou no desfecho (Figura 16).

Levando-se em consideração o tamanho do efeito da diferença entre proporções (H de Cohen), de acordo com o modelo de efeitos aleatórios ($I^2=88\%$; $P_{\text{heterogeneidade}} < 0.01$), observamos resultados semelhantes. Com pequeno tamanho de efeito, o BPN é um fator de risco para a Hipoplasia na dentição decídua e permanente (H de Cohen= 0,25, IC 95%: 0,09-0,42; $p=0.003$) com $z=3,0$ que resultou em um poder estatístico de 85% (Figura 17).

A



B

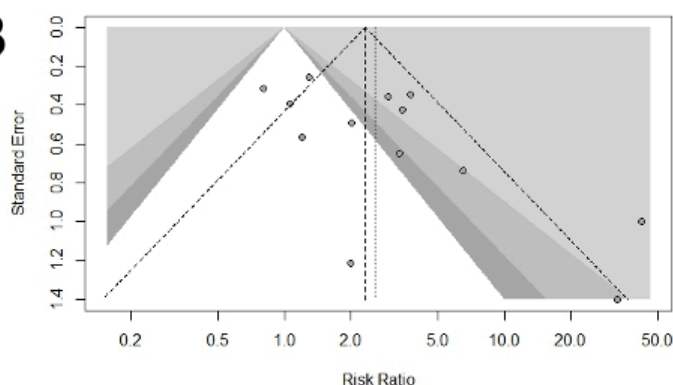


Figura 16- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes – Risco Relativo (RR).

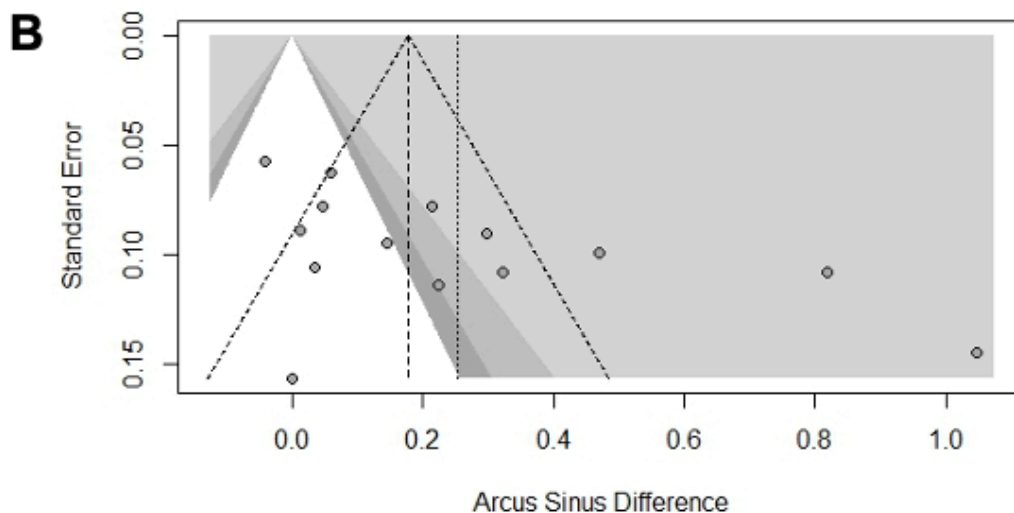
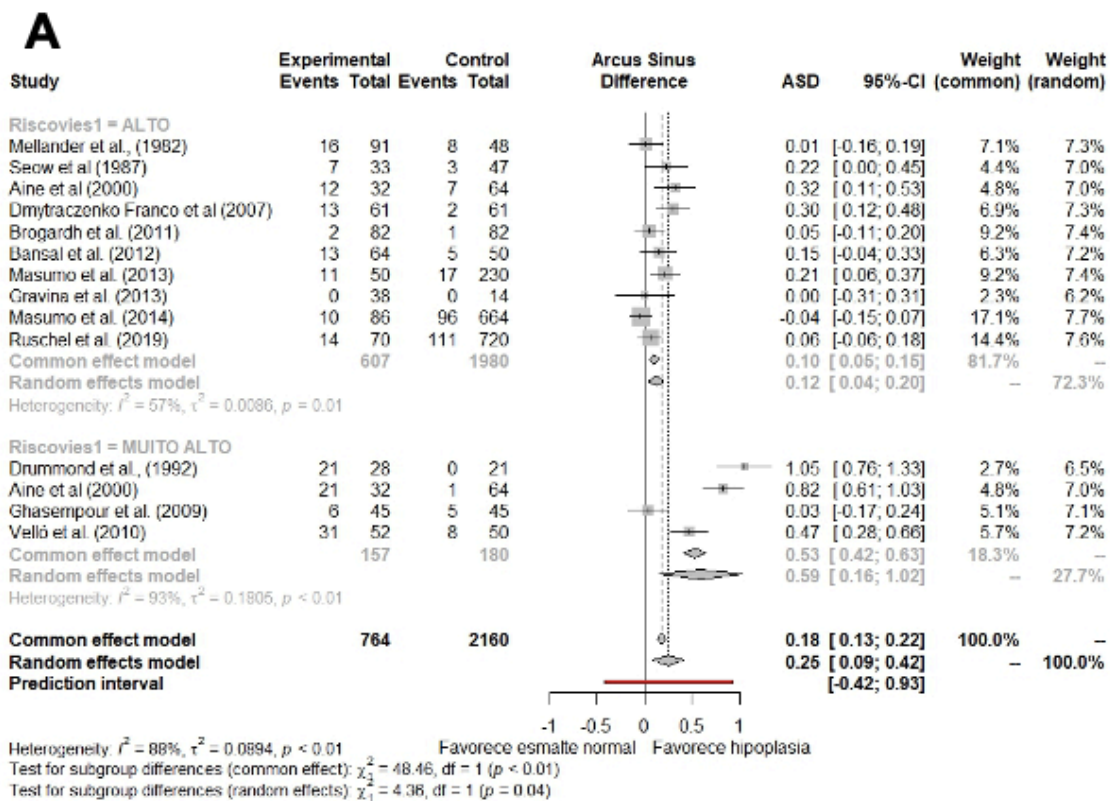


Figura 17- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes – H de Cohen (ASD).

Relação entre muito baixo peso ao nascer e Hipoplasia em dentes decíduos e permanentes

Com relação à condição muito baixo peso ao nascer, os resultados mostram que crianças nascidas com essa condição têm risco 4 vezes maior de desenvolver Hipoplasia do esmalte (RR= 4,20; IC 95%: 2,47–7,12; $p<0.0001$), com um poder estatístico > 99,9%.

Quando avaliamos o tamanho de efeito H de Cohen, observamos resultado semelhante, tamanho de efeito pequeno (H de Cohen=0,32; IC 95%: 0,19 - 0,46; $p<0.0001$), com um poder estatístico > 99,9% e levando em consideração o modelo de efeitos aleatórios, com base no resultado de heterogeneidade ($I^2=41\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}=0.07$ e $I^2=77,5\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}<0.01$, respectivamente) (Figuras 18 e 19).

A análise por subgrupos demonstrou que os grupos não houveram diferenças significativas para ambos os tamanhos de efeito ($p=0.90$; $p=0.92$), ou seja, o risco de viés não influenciou no desfecho.

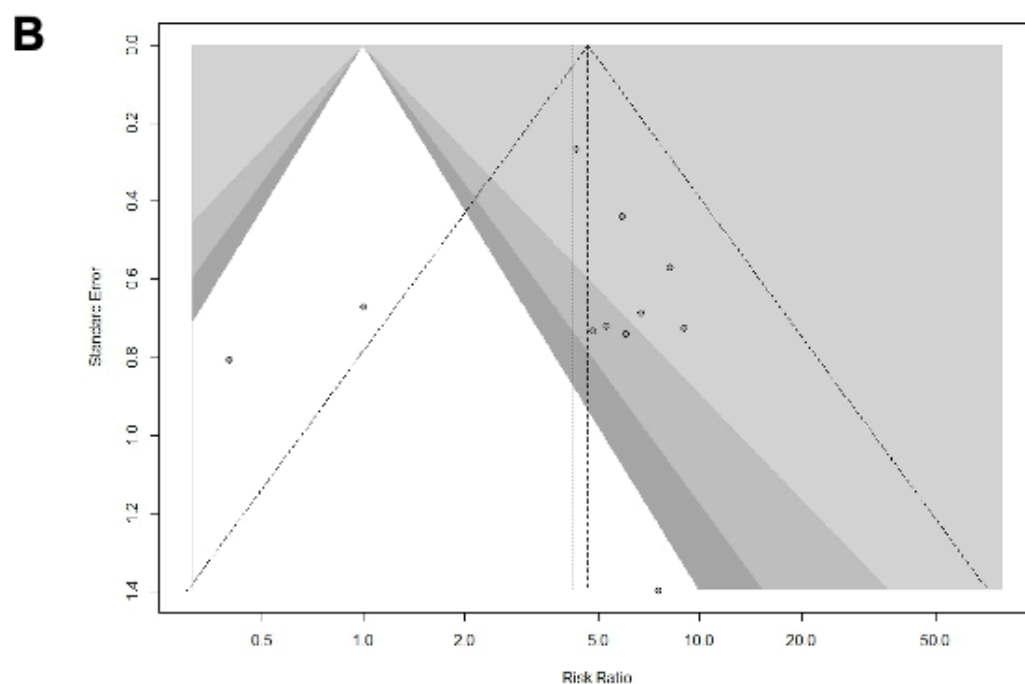
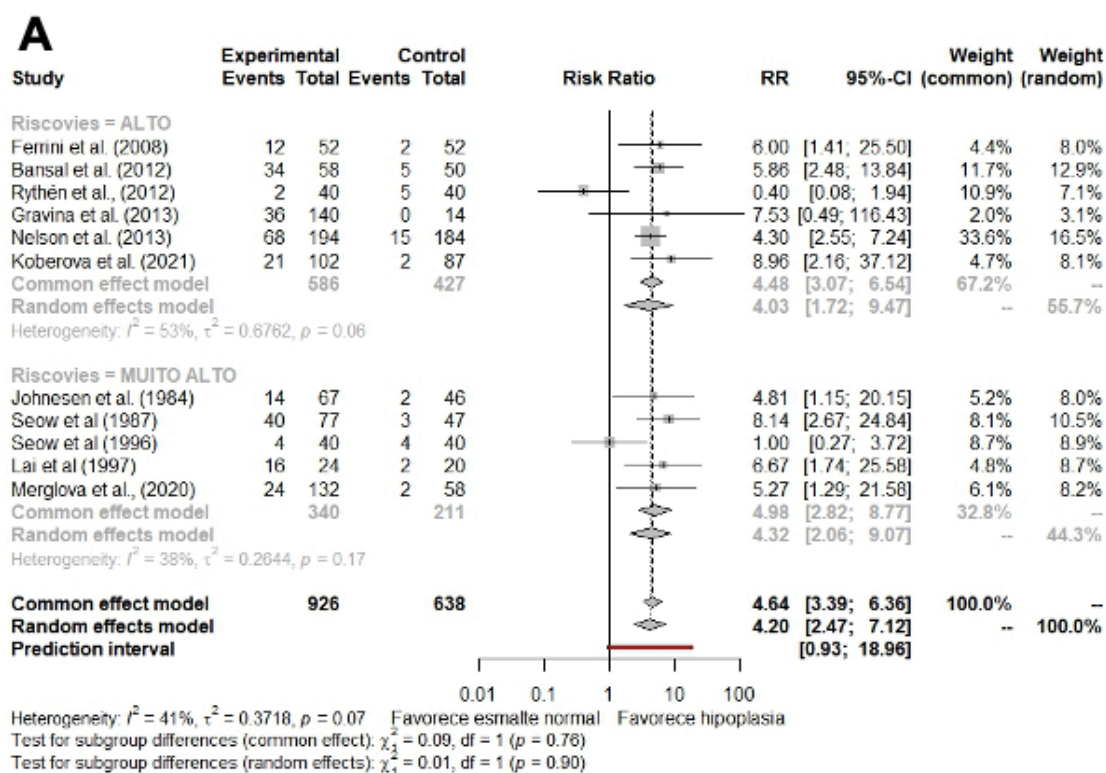


Figura 18- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes – Risco Relativo (RR).

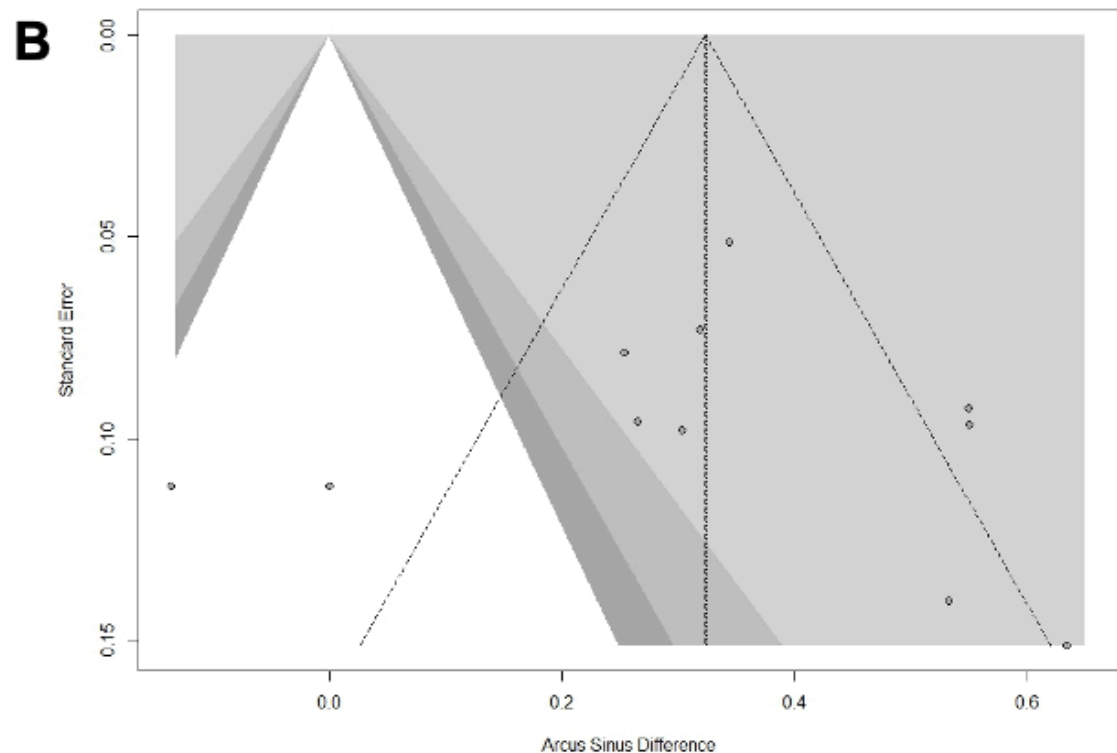
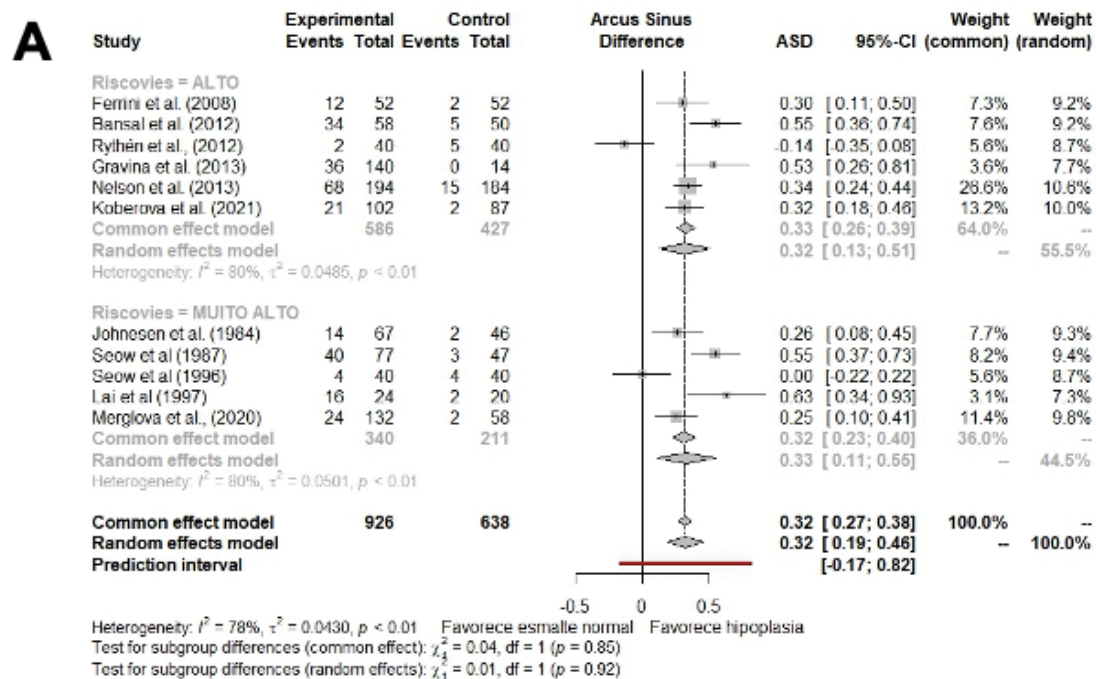


Figura 19- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Hipoplasia do esmalte em dentes decíduos e permanentes – H de Cohen (ASD).

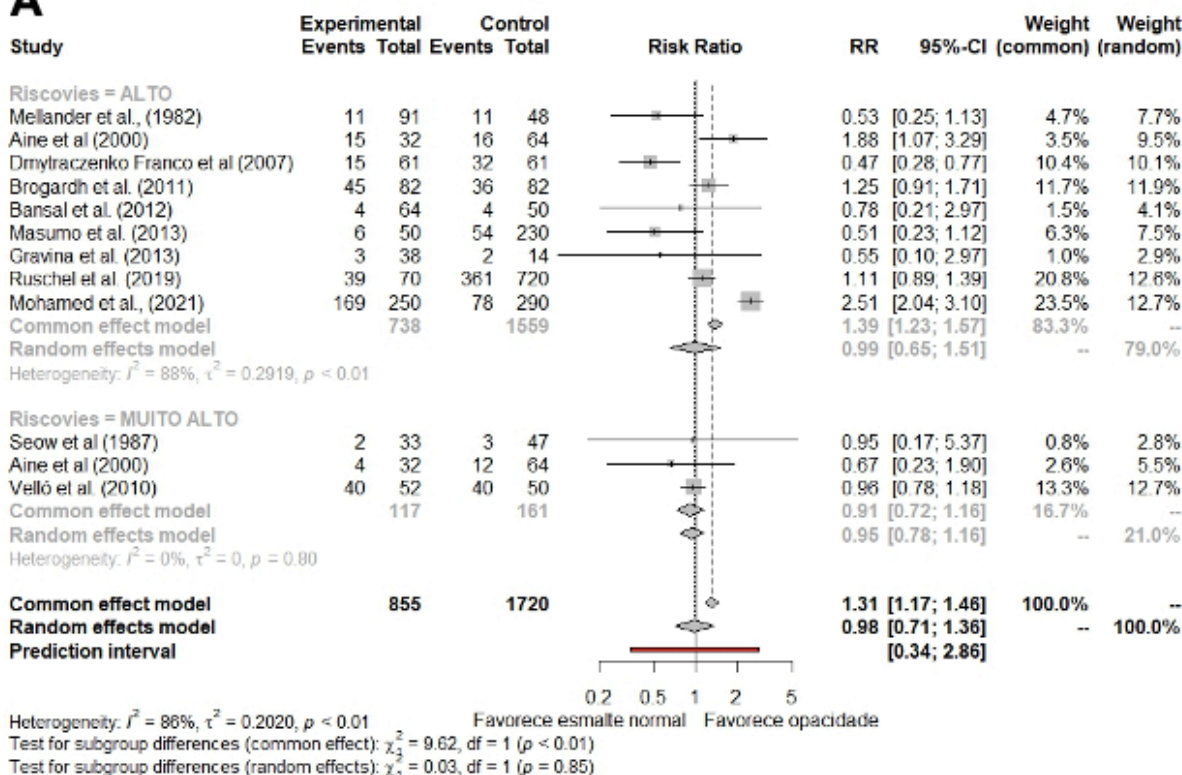
5.4.4 Opacidade do esmalte em dentes decíduos e permanentes

Relação entre baixo peso ao nascer e Opacidade em dentes decíduos e permanentes

No que diz respeito à relação entre baixo peso ao nascer e o defeito do esmalte opacidade em dentes decíduos e permanentes, observou-se uma heterogeneidade muito alta ($I^2=86,3\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}<0.01$), RR baixo de 0,98, IC 95%: 0,71-1,36; $p=0.925$). Conforme demonstrado na figura 20A e 21A, o RR combinado com a linha horizontal do IC95% inclui a hipótese nula, indicando que não há evidências que o BPN promova maior risco de opacidade em dentes decíduos e permanentes. O mesmo desfecho é observado quando se avaliou o tamanho de efeito H de Cohen (H de Cohen= 0,01, IC 95%:-0,11-0,12; $p=0.518$).

A análise por subgrupos demonstrou que os grupos não tiveram diferenças significativas para ambos os tamanhos de efeito ($p=0.85$; $p=0.52$).

A



B

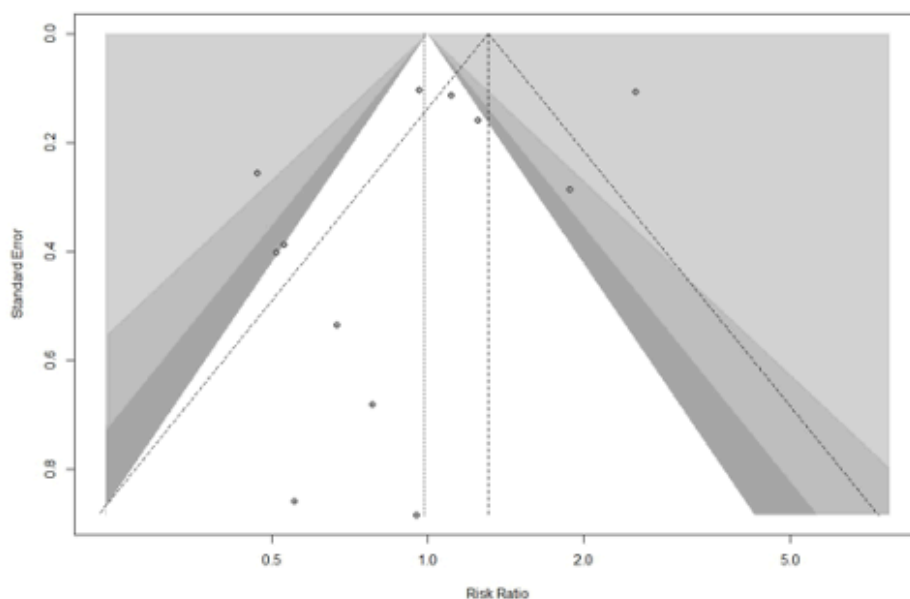


Figura 20- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Opacidade do esmalte em dentes decíduos e permanentes – Risco Relativo (RR).

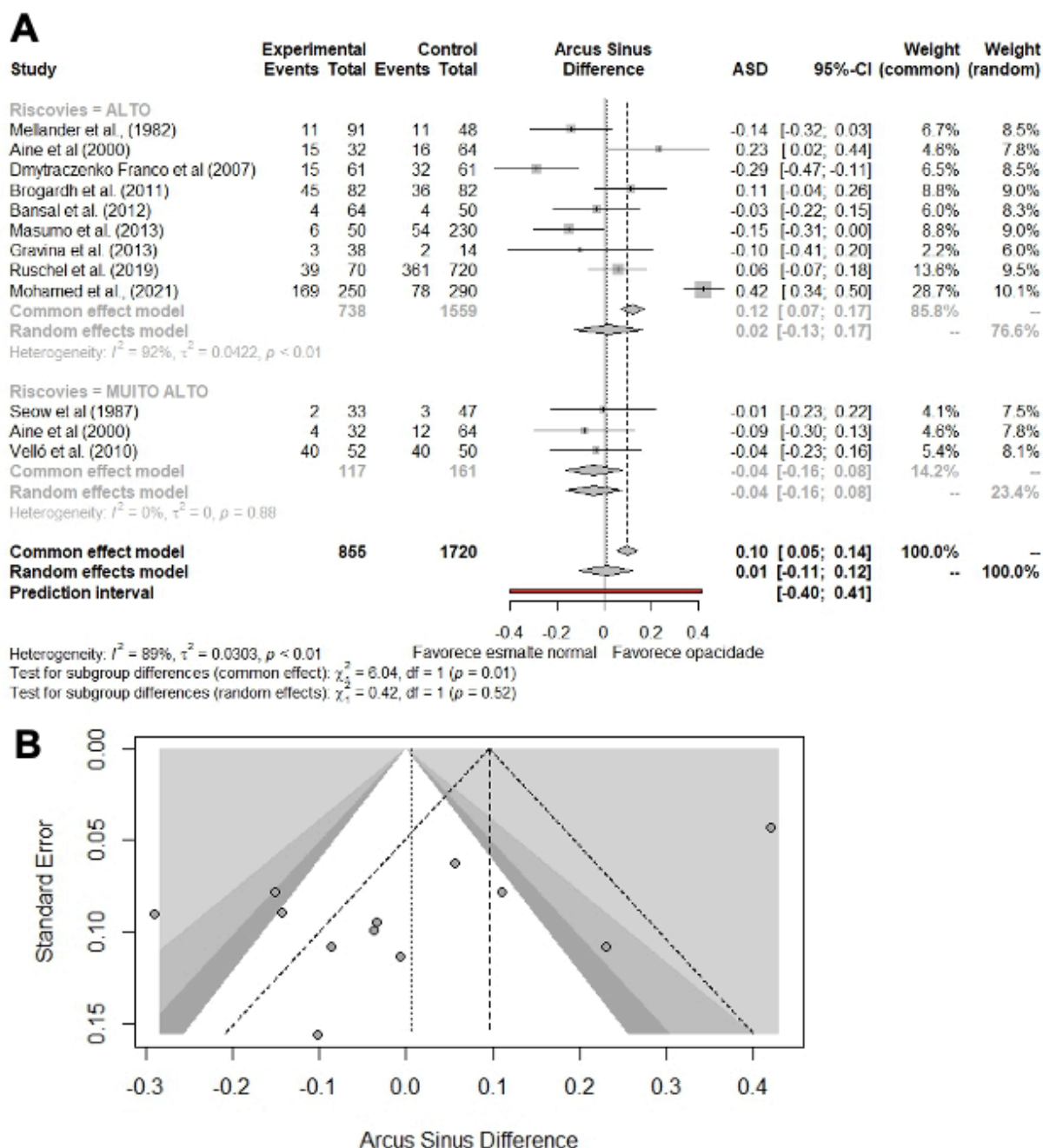


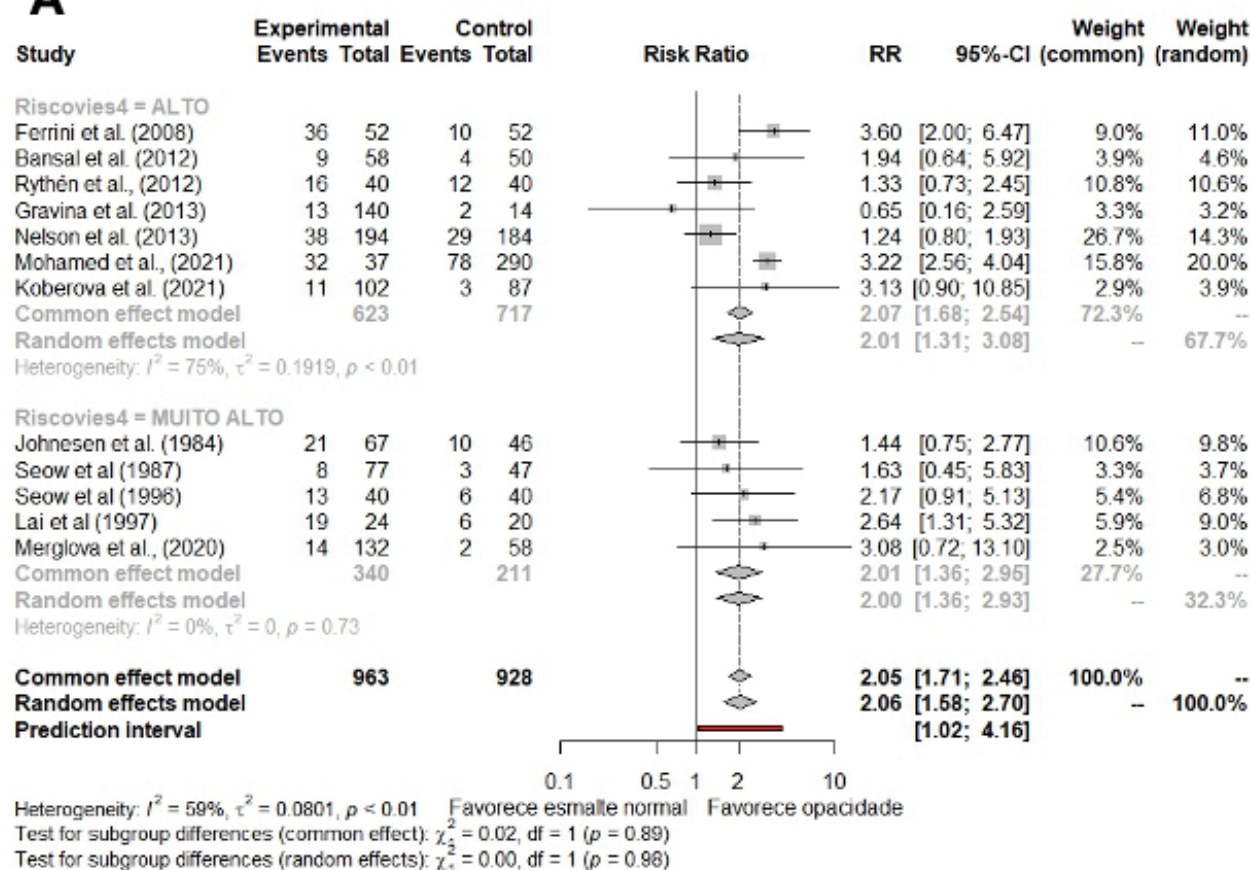
Figura 21- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Opacidade do esmalte em dentes decíduos e permanentes – H de Cohen (ASD).

Relação entre muito baixo peso ao nascer e Opacidade em dentes decíduos e permanentes

No que concerne à condição muito baixo peso ao nascer, os resultados mostram que crianças nascidas com essa condição têm risco 2 vezes maior de desenvolver opacidade do esmalte (RR= 2,06; IC 95%: 1,58–2,70; $p<0.0001$), com $Z=5,30$, resultando em um poder estatístico >99,9% (Figura 20). Ao considerarmos o tamanho de efeito H de Cohen, observamos um tamanho de efeito pequeno (H de Cohen=0,21; IC 95%: 0,09 - 0,34; $p=0.0009$), com um poder estatístico=91,3%. (Figura 22 e 23).

A análise por subgrupos demonstrou que os grupos não tiveram diferenças significativas para ambos os tamanhos de efeito ($p=0.98$; $p=0.75$), ou seja, o risco de viés não influenciou no desfecho.

A



B

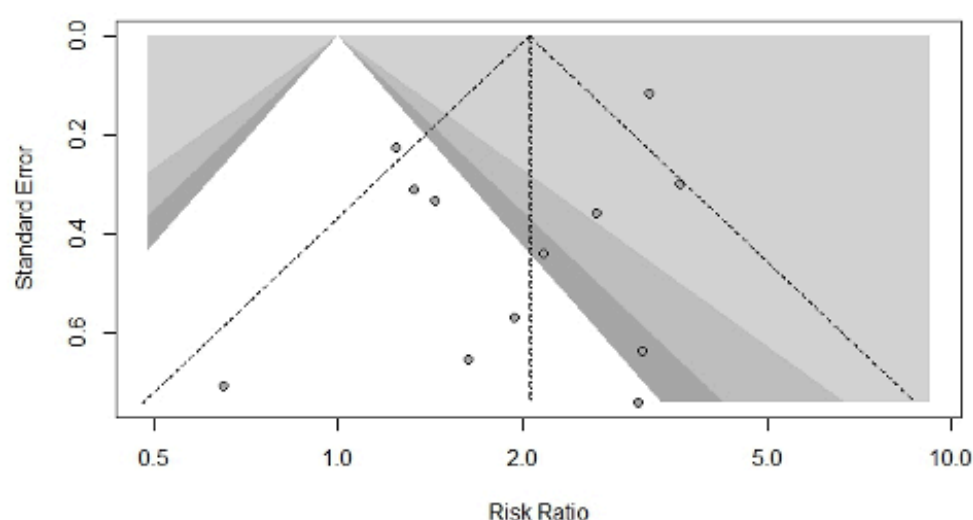
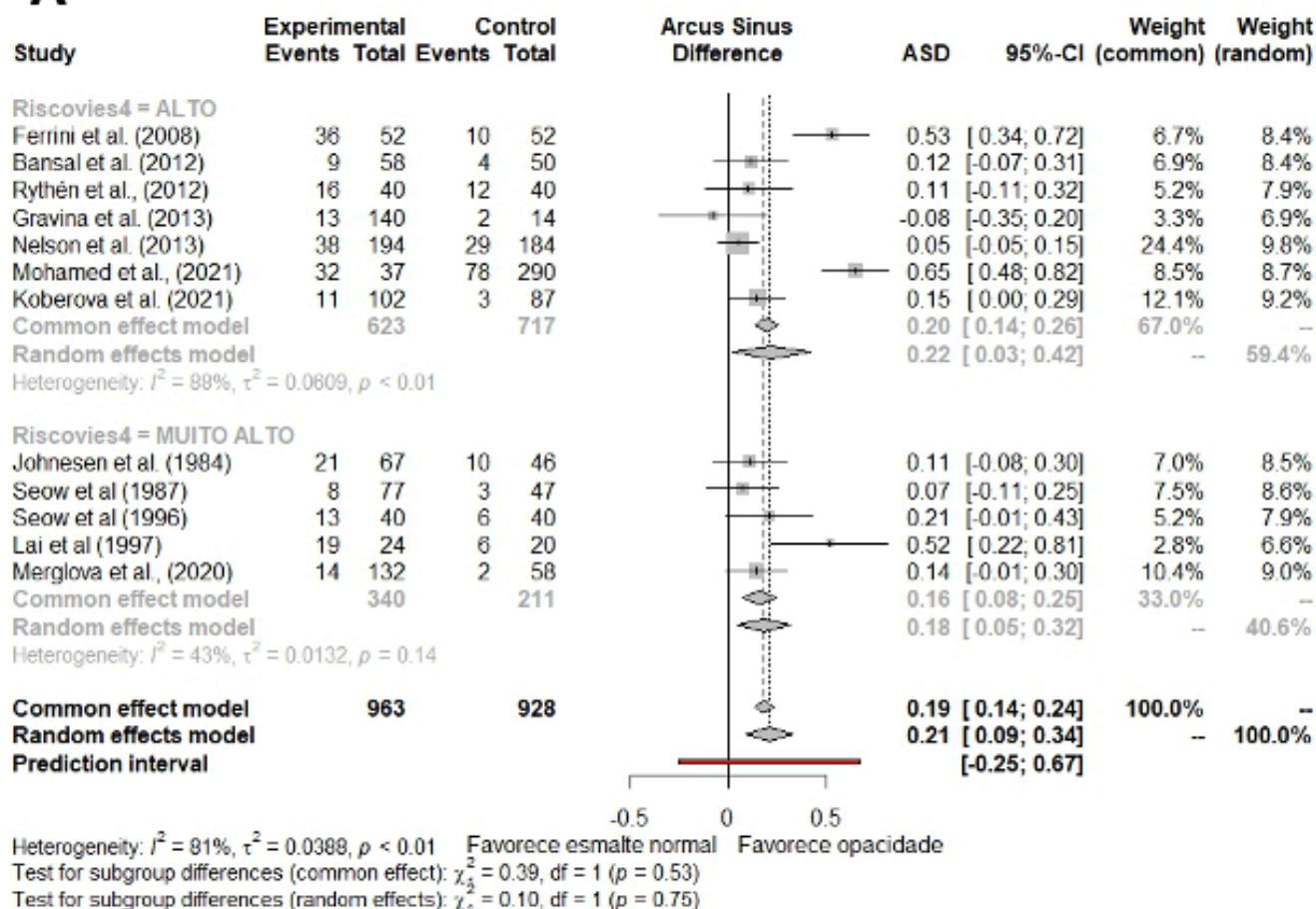


Figura 22- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Opacidade do esmalte em dentes decíduos e permanentes – Risco Relativo (RR).

A



B

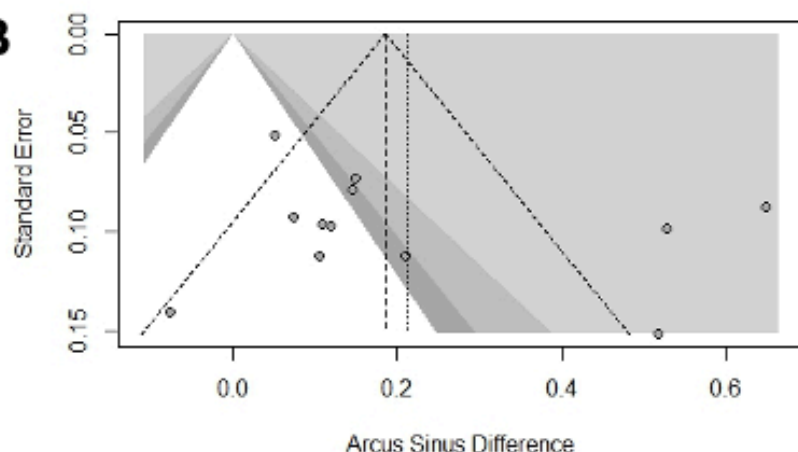


Figura 23- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Opacidade do esmalte em dentes decíduos e permanentes – H de Cohen (ASD).

5.4.5 Hipomineralização Molar Incisivo

Relação entre baixo peso ao nascer e Hipomineralização molar incisivo

O baixo peso ao nascer (<2.500g) esteve associado com a HMI, independente do tamanho do efeito calculado (RR ou H de Cohen) (Figura 24 e 25), crianças com baixo peso ao nascer tem mais risco de desenvolver HMI (RR médio= 1,25; IC 95%: 1,02–1,35; $I^2=74\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}<0.01$) e H de Cohen = 0,06; IC 95%: -0,00–0,13; $I^2=79\%$; $P_{\text{heterogeneidade}}<0.01$).

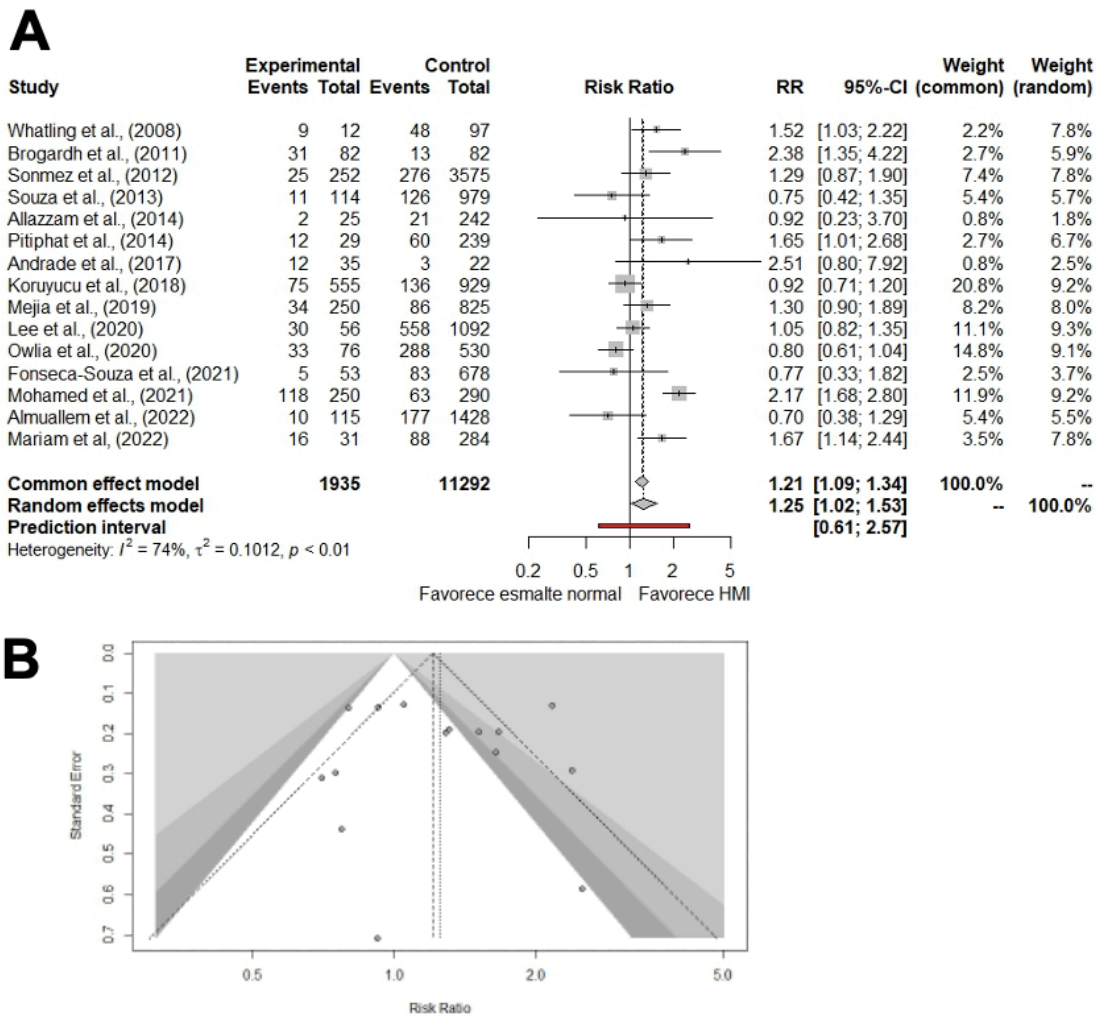
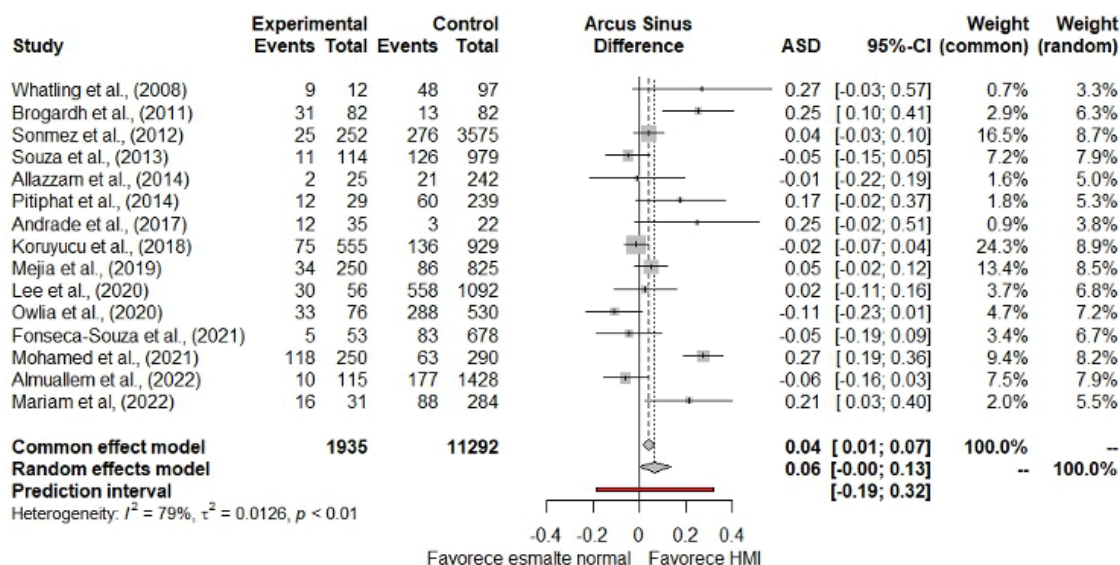


Figura 24- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e Hipomineralização molar incisivo – Risco Relativo (RR).

A



B

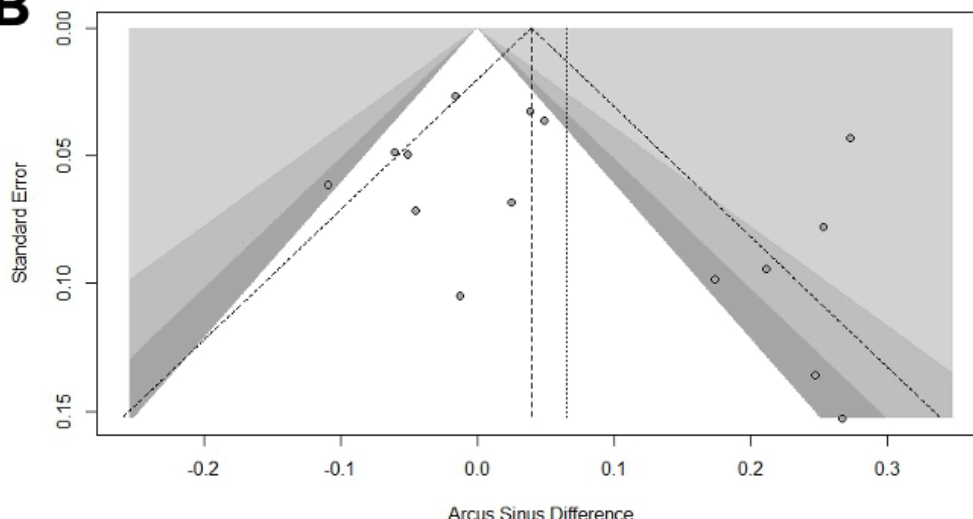
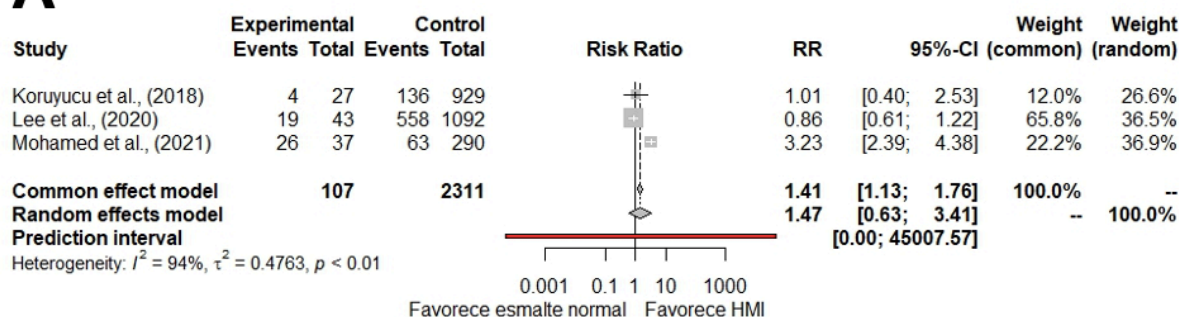


Figura 25- Associação entre baixo peso ao nascer (<2500g) e Hipomineralização molar incisivo – H de Cohen (ASD).

Relação entre muito baixo peso ao nascer e Hipomineralização molar incisivo

Em se tratando da relação entre MBPN e HMI, observou-se uma heterogeneidade muito alta ($I^2=94\%$; $P_{\text{heterogeneidade}} < 0.01$, Risco Relativo pequeno de 1,47, IC 95%: 0,63-3,41; $p=0,372$). Conforme demonstrado na figura 26 e 27, o RR combinado com a linha horizontal do IC95% inclui a hipótese nula, indicando que não há evidências que MBPN cause maior risco de HMI. O mesmo desfecho é observado para o H de Cohen (H de Cohen pequeno=0,15, IC 95%: -0,21-0,50; $p=0.4194$).

A



B

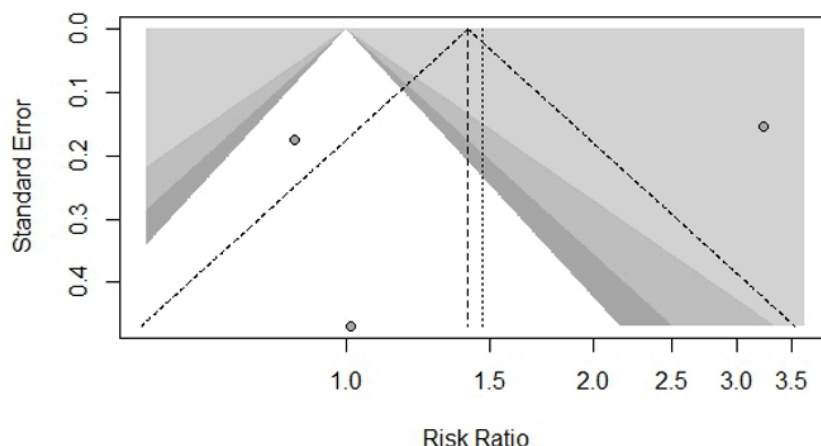
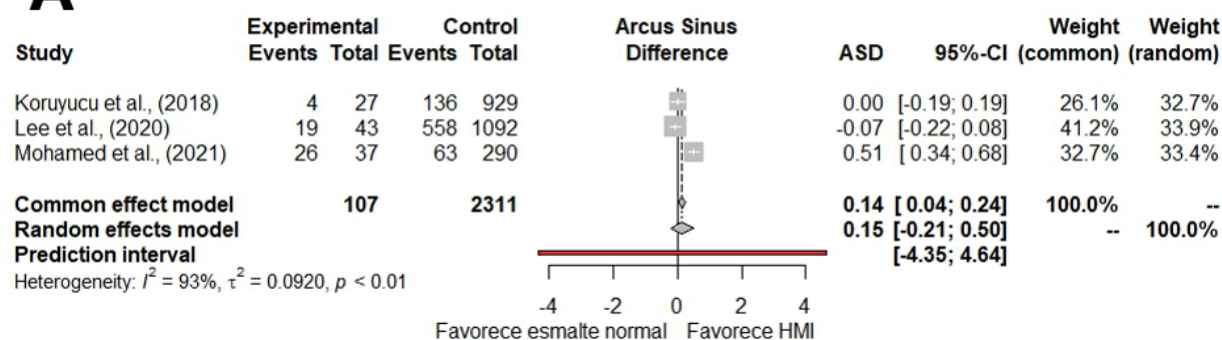


Figura 26- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Hipomineralização molar incisivo – Risco Relativo (RR).

A



B

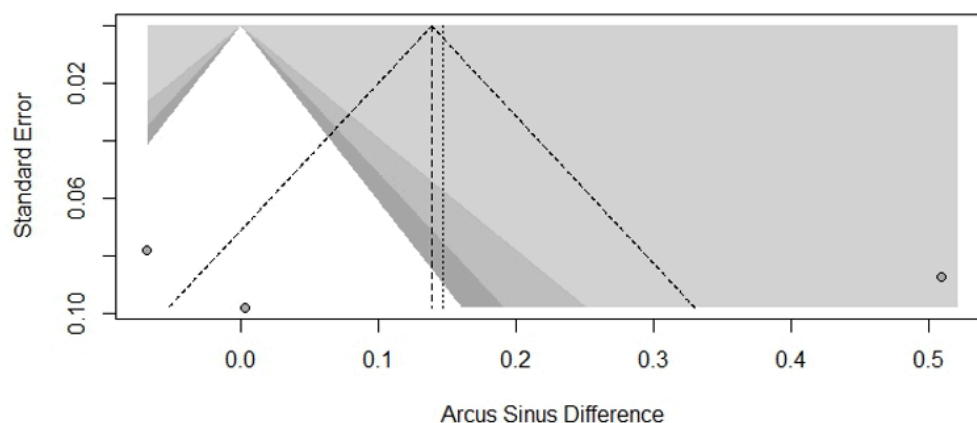


Figura 27- Associação entre muito baixo peso ao nascer (<1500g) e Hipomineralização molar incisivo – H de Cohen (ASD).

5.5 Avaliação da certeza de evidência

Todas as sínteses realizadas apresentaram qualidade de evidência baixa ou muito baixa (Tabela 3). Uma baixa certeza de evidência foi determinada para a associação entre muito baixo peso ao nascer e Hipoplasia do esmalte (levando em consideração a magnitude de efeito RR) e um nível de certeza muito baixo para todas as outras associações analisadas.

Esse resultado se deve ao fato do GRADE já partir de uma certeza de evidencia baixa, de acordo com a natureza dos estudos (estudos observacionais), do risco de viés apresentado pelos estudos; da inconsistência (ausência de sobreposição entre os IC95%, Heterogeneidade estatisticamente significativa e $I^2 > 50\%$); da imprecisão causada pelo tamanho mínimo da informação (para desfechos binários tamanhos amostrais inferiores a 300), ao IC95% cruzando o efeito nulo e ao tamanho da magnitude de efeito.

Tabela 3- Avaliação da certeza da evidência de acordo com a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
24	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	640/1387 (46.1%)	1814/6248 (29.0%)	RR 1.56 (1.22 para 2.00)	163 mais por 1.000 (de 64 mais para 290 mais)	⊕○○○ Muito baixa
24	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	640/1387 (46.1%)	1814/6248 (29.0%)	ASD 0.20 (0.10 para 0.31)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
9	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	298/579 (51.5%)	203/1338 (15.2%)	RR 1.92 (1.06 para 3.49)	140 mais por 1.000 (de 9 mais para 378 mais)	⊕○○○ Muito baixa
9	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	298/579 (51.5%)	203/1338 (15.2%)	0.28 (0.03 para 0.53)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
14	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	583/948 (61.5%)	801/2431 (32.9%)	RR 2.82 (2.27 para 3.51)	600 mais por 1.000 (de 418 mais para 827 mais)	⊕○○○ Muito baixa
14	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	583/948 (61.5%)	801/2431 (32.9%)	ASD 0.48 (0.38 para 0.58)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	117/254 (46.1%)	458/1014 (45.2%)	RR 1.36 (0.89 para 2.10)	163 mais por 1.000 (de 50 menos para 497 mais)	⊕○○○ Muito baixa
4	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	117/254 (46.1%)	458/1014 (45.2%)	ASD 0.14 (-0.10 para 0.39)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
2	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{c,d}	nenhum	35/80 (43.8%)	27/80 (33.8%)	RR 1.28 (0.81 para 2.02)	95 mais por 1.000 (de 64 menos para 344 mais)	⊕○○○ Muito baixa

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
2	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{c,d}	nenhum	35/80 (43.8%)	27/80 (33.8%)	ASD 0.11 (-0.05 para 0.26)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
13	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	179/764 (23.4%)	264/2160 (12.2%)	RR 2.57 (1.48 para 4.47)	192 mais por 1.000 (de 59 mais para 424 mais)	⊕○○○ Muito baixa
13	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	179/764 (23.4%)	264/2160 (12.2%)	0.25 (0.09 para 0.42)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
11	estudo observacional	grave ^a	grave ^d	não grave	não grave	forte associação	271/926 (29.3%)	42/638 (6.6%)	RR 4.20 (2.47 para 7.12)	211 mais por 1.000 (de 97 mais para 403 mais)	⊕⊕○○ Baixa
11	estudo observacional	grave ^a	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	271/926 (29.3%)	42/638 (6.6%)	0.32 (0.19 para 0.46)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
12	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^f	nenhum	353/855 (41.3%)	649/1720 (37.7%)	RR 0.98 (0.71 para 1.36)	8 menos por 1.000 (de 109 menos para 136 mais)	⊕○○○ Muito baixa
12	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^f	nenhum	353/855 (41.3%)	649/1720 (37.7%)	0.01 (-0.11 para 0.12)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
12	estudo observacional	grave ^a	grave ^a	não grave	não grave	nenhum	230/963 (23.9%)	165/928 (17.8%)	RR 2.06 (1.58 para 2.70)	188 mais por 1.000 (de 103 mais para 302 mais)	⊕○○○ Muito baixa
12	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	230/963 (23.9%)	165/928 (17.8%)	0.21 (0.09 para 0.34)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
15	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^b	não grave	não grave	nenhum	514/1935 (26.6%)	2148/11292 (19.0%)	RR 1.25 (1.02 para 1.53)	48 mais por 1.000 (de 4 mais para 101 mais)	⊕○○○ Muito baixa

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
15	estudo observacional	grave ^a	muito grave ^b	não grave	não grave	nenhum	514/1935 (26.6%)	2148/11292 (19.0%)	ASD 0.06 (0.00 para 0.13)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa
3	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	49/107 (45.8%)	757/2311 (32.8%)	RR 1.47 (0.63 para 3.41)	154 mais por 1.000 (de 121 menos para 789 mais)	⊕○○○ Muito baixa
3	estudo observacional	grave ^a	grave ^e	não grave	grave ^c	nenhum	49/107 (45.8%)	757/2311 (32.8%)	ASD 0.15 (-0.21 para 0.50)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕○○○ Muito baixa

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Estudos apresentam alto e muito alto risco de viés, de acordo com o ROBINS-E.

b. Há variação na sobreposição dos IC95% entre os estudos; Heterogeneidade estatisticamente significativa ($p<0.01$) e $I^2>75\%$.

c. BPN favorece DDE, mas o IC95% cruza o efeito nulo.

d. Número de indivíduos avaliados abaixo do limite sugerido pelo GRADE de 300.

e. Há variação na sobreposição dos IC95% entre os estudos;

f. IC95% cruza o efeito nulo.

g. Há variação na sobreposição dos IC95% entre os estudos; Heterogeneidade estatisticamente significativa ($p<0.01$) e $I^2=51\%-75\%$.

j. Há muita variação da estimativa de efeito (estimativas pontuais); Variação na sobreposição dos IC95% entre os estudos; Heterogeneidade estatisticamente significativa ($p<0.01$) e $I^2>75\%$.

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática analisou o peso ao nascer como fator associado aos DDE, incluindo a Hipomineralização molar incisivo. O baixo peso ao nascer é um problema significativo em todo o mundo, com a prevalência global estimada em 15% a 20% de todos os nascimentos em um ano (Desta *et al.*, 2019), tem sido associada ao baixo nível socioeconômico (UNICEF, 2014), às doenças manifestadas na gravidez (Van den Broek *et al.*, 2014) e ao parto prematuro (Ahumada *et al.*, 2016). Neste contexto, o adoecimento materno e o baixo peso ao nascer tem relatado como fatores de risco para ocorrência de DDE (Juárez-Lopes *et al.*, 2023).

Compreender a possível associação entre peso ao nascer e os DDE pode fornecer ferramentas importantes que apontam para as lacunas de um tópico importante na odontologia (Andrade-Maia *et al.*, 2023). Esta revisão sistemática é a primeira a comparar, por meio de metanálise, a associação entre HMI e os demais DDE (em dentes decíduos e permanentes)), em crianças nascidas com baixo peso (<2.500g) e muito baixo peso (<1.500g), com análise de subgrupos de acordo o risco de viés dos estudos (em que se utilizou a ferramenta ROBINS-E) e que apresenta a avaliação da certeza da evidência, por meio do GRADE.

Apesar das associações encontradas nas metanálises realizadas, todos os estudos foram julgados como alto ou muito alto risco de viés de acordo com a orientações de julgamento do ROBINS-E, fato justificado principalmente pela falta de controle dos todos os importantes fatores de confusão dos estudos (como por exemplo, a intubação orotraqueal). Apesar disso, não observamos diferenças significativas quando levamos em consideração as análises de subgrupos por risco de viés, exceto para avaliação da associação entre BPN e DDE em dentes permanentes e BPN e Hipoplasia.

Os resultados mostram que, os bebês nascidos com baixo peso e muito baixo peso foram associados a DDE na dentição decídua. Nossos resultados são semelhantes ao de outra revisão sistemática (XU *et al.*, 2022) que demonstrou o BPN como fator de risco para DDE em dentes decíduos (OR= 1,67, IC 95%: 1,08–2,59), especialmente para MBPN (OR = 7,19, IC 95%: 4,98–10,38). No entanto, diferentemente da nossa metanálise, o estudo não avaliou a relação do muito

baixo peso ao nascer com relação à hipoplasia e opacidade. Um problema comum entre os estudos disponíveis é a falta de investigação dos eventos adversos pós-natais de interesse (tais como infecção, intubação e desnutrição) no período que antecede a completa formação coronária dos dentes a serem investigados, justificando suas classificações como alto risco de viés.

Outras revisões sistemáticas (Juarez-Lopes *et al.*, 2023; WU *et al.*, 2020) revelaram associação com o baixo peso ao nascer, e HMI com expressiva variabilidade nos valores dos tamanhos de efeito. Concluíram que recém-nascidos com baixo peso ao nascer tiveram aproximadamente três vezes mais probabilidade de sofrer de HMI (OR = 3,25, IC95%: 2,28–4,62), todavia, tais estudos não realizaram metanálises levando em consideração o muito baixo peso ao nascer e não avaliaram o viés de publicação. Dessa forma, estudos primários com resultados positivos são mais fáceis de serem publicados.

A alta heterogeneidade estatisticamente significativa observada na maioria das metanálises realizadas, demonstra que algumas crianças com BPN e MBPN favorece expressivamente mais o aparecimento do DDE do que outras. É possível que a natureza dos estudos e as diferentes quantidades amostrais tenham refletido na alta heterogeneidade observada (Castañeda-Sarmiento *et al.*, 2022).

Além do desfecho baixo peso ao nascer, os DDE têm sido associados a outros fatores. Qualquer alteração durante a amelogênese pode causar defeitos do esmalte (incluindo a HMI), portanto existem diferentes contextos pré-natal, perinatal e pós-natal que podem ser determinantes para a saúde bucal e qualidade de vida das crianças (Silva *et al.*, 2020; Juarez-Lopes *et al.*, 2023).

No que diz respeito ao período perinatal, a prematuridade e a intubação orotraqueal em recém nascidos têm sido estudadas e relatadas como fatores de risco para DDE Seow *et al.*, 1984; Norén *et al.*, 1993; Melo; Silva; Lima, 2014. Crianças nascidas pré-termo apresentam o risco de DDE cerca de 2,3 vezes maior do que os bebês nascidos a termo, com forte correlação entre parto prematuro e hipoplasia do esmalte na dentição decídua (Jacobsen *et al.*, 2014).

O nascimento de recém-nascidos pré-termo e/ou de baixo peso eleva os custos econômicos e sociais e representa um problema de saúde pública. Medidas preventivas e de promoção da saúde são imprescindíveis para a qualidade de vida destas crianças (Cruvinel *et al.*, 2012). O DDE (com maior risco em crianças com baixo peso ao nascer tem sido associado ao desenvolvimento

da cárie dentária. Crianças com hipoplasia de esmalte apresentaram risco até cinco vezes maior de desenvolver cárie (RR:5,45; IC 95%: 1,84–16,14) (Castañeda-Sarmiento *et al.*, 2022), esta informação ressalta a importância desta revisão sistemática.

Com relação às limitações da evidência, podemos citar o que segue. 1) Em alguns dos estudos incluídos, os dados foram obtidos de registros hospitalares, mas em outros, os dados foram fornecidos pelos pais e responsáveis por meio da memória, o que poderia criar viés de informação e afetar a precisão. 2) A maioria dos estudos incluídos foram transversais (limita a interpretação de uma relação causal) 3) Possível ocorrência dos DDE como uma combinação de múltiplas etiologias. 4) Com relação aos DDE, alguns estudos avaliaram essa variável de forma geral, enquanto outros, de acordo com os diferentes tipos, incluindo hipoplasia e opacidades do esmalte. 5) Ausência de investigação da relação entre procedimentos orais invasivos relacionados ao nascimento (por exemplo, intubação) e DDE, pois a laringoscopia e/ou a posição de um tubo endotraqueal podem fornecer pressão suficiente para romper a estrutura do esmalte (Drummond *et al.*, 1992). 6) Alguns estudos não citaram que os participantes eram residentes de regiões com baixo teor de flúor, sabe-se que o esmalte em desenvolvimento incorpora oligoelementos ao mineral dependendo da exposição durante a amelogenese (Reitznerova *et al.*, 2000).

Como o método GRADE indicou uma qualidade de evidência muito baixa, devido à grave imprecisão e inconsistência em cada meta-análise. Estudos bem desenhados são necessários para aumentar a força da evidência.

O presente estudo ajuda a suprir uma lacuna na literatura ao investigar a associação entre DDE em dentes decíduos e permanentes e baixo peso ao nascer por meio de uma revisão sistemática e metanálise. Ao estabelecer uma base de evidências mais robusta, este trabalho contribui para a formulação de diretrizes clínicas embasadas, oferecendo subsídios valiosos aos profissionais de saúde envolvidos no cuidado materno-infantil e destacando a importância de uma abordagem atenta e personalizada diante dessa população específica.s

Ao abordar e discutir as limitações do estudo fortalece a interpretação dos resultados e destaca áreas para futuras pesquisas. Fora os dados já apresentados ainda podem ser citados como limitações do estudo o viés de publicação, pois estudos que mostram associações significativas têm mais

probabilidade de serem publicados, enquanto estudos com resultados não significativos podem não ser publicados. Isso pode levar a uma visão enviesada da literatura. Outro ponto que merece atenção é que a revisão pode fornecer evidências de associação, mas não necessariamente estabelecer causalidade. É importante interpretar os resultados com cautela em relação à natureza da relação observada.

o recém-nascido, eletrônica graduada a 10g, balança calibrada pelo menos uma vez por ano, colocada em superfície nivelada e tarada a zero gramas Cutland *et al.*, 2017 a partir de achados ultrassonográficos, exame confirmatório do primeiro trimestre de gestação, em torno de 6/7 semanas) (Quinn *et al.*, 2016).

A investigação da associação entre BPN e DDE é algo complexo e mesmo estudos longitudinais bastante controlados são sujeitos a potenciais riscos de vieses. Talvez, seja mais plausível construir uma variável que considere a quantidade e qualidade dos eventos adversos que ocorrem durante a amelogênese e associar essa variável aos DDE nos dentes selecionados a serem avaliados. Neste caso, não seria um fator específico a ser isolado, mas um conjunto de fatores incluindo efeitos adversos durante a amelogênese.

7. CONCLUSÃO

A evidência sugere uma associação entre baixo peso ao nascer e defeitos de desenvolvimento do esmalte de dentes decíduos e permanentes. Neste contexto de alto risco de viés: 1) o baixo peso ao nascer mostrou-se associado a Defeitos de desenvolvimento do esmalte em dentes decíduos (em especial, a Hipoplasia) e hipomineralização molar incisivo; 2) A metanálise detectou ainda associação entre o muito baixo peso ao nascer e DDE em dentes decíduos (sobretudo a hipoplasia e opacidade). Foi determinado um baixo e muito baixo nível de certeza da evidência para a associação entre baixo peso ao nascer / muito baixo peso ao nascer e defeitos de desenvolvimento do esmalte (incluindo HMI).

REFERÊNCIAS*

- Ahmadi R, Ramazani N, Nourinasab R. Molar incisor hypomineralization: a study of prevalence and etiology in a group of Iranian children. *Iran J Pediatr*. 2012;22(2):245-251.
- Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF. Risk Factors for premature birth in a hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem* [Internet]. 2016;24:e2750. doi:10.1590/1518-8345.0775.2750.
- Aine L, Backström MC, Mäki R, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(8):403-409. doi:10.1034/j.1600-0714.2000.290806.x.
- Alaluusua, S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Home European Archives of Paediatric Dentistry*. 2010;11(2):53-58. doi:10.1007/bf03262713.
- Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent*. 2014;2014:234508. doi:10.1155/2014/234508.
- Almuallem Z, Alsuhaime A, Alqudayri A, et al. Prevalence and possible aetiological factors of molar incisor hypomineralisation in Saudi children: A cross-sectional study. *Saudi Dent J*. 2022;34(1):36-44. doi:10.1016/j.sdentj.2021.10.004.
- AlQahtani SJ, Hector MP, Liversidge HM. Brief communication: The London atlas of human tooth development and eruption. *Am J Phys Anthropol*. 2010;142(3):481-490. doi:10.1002/ajpa.21258.
- Andrade NS, Pontes AS, Paz HES, de Moura MS, Moura LF, Lima MD. Molar incisor hypomineralization in HIV-infected children and adolescents. *Spec Care Dentist*. 2017;37(1):28-37. doi:10.1111/scd.12209

Andrade-Maia G, Silva Pereira T, Chagas Clementino L, et al. Developmental defects of enamel: a bibliometric analysis of the top 100 most-cited papers. *Caries Res*. Published online December 15, 2023. doi:10.1159/000535856.

Bansal R, Bansal R, Sharma A, Sidram Gd. Effect Of Low Birth Weight and Very Low Birth Weight On Primary Dentition In The Indian Population. *The Internet journal of pediatrics and neonatology*. 2012; 14(2):1-7. doi: 10.5580/2cc6.

Barlett JD. Dental Enamel Development: Proteinases and Their Enamel Matrix Substrates. *ISRN Dent*. 2013:684607. doi: [10.1155/2013/684607](https://doi.org/10.1155/2013/684607).

Bianchi ME, Restrepo JM. Low Birthweight as a Risk Factor for Non-communicable Diseases in Adults. *Frontiers in Medicine*. 2022;8(793990):1-6. doi: 10.3389/fmed.2021.793990.

Brogardh-Roth S, Matsson L, Klingberg G. Molar-incisor hypomineralization and oral hygiene in 10- to-12-yr-old Swedish children born preterm. *Eur J Oral Sci* 2011; 119: 33–39. doi: 10.1111/j.1600-0722.2011.00792.x.

Castañeda-Sarmiento CS, Koecklin UKH, Hernandez BMB, et al. Association between developmental defects of enamel and early childhood caries in children under 6 years old: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2022;8(9):e10479. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10479.

Chaves AM, Rosenblatt A, Oliveira OF. Enamel defects and its relation to life course events in primary dentition of Brazilian children: a longitudinal study. *Community Dent Health*. 2007;24(1):31-36.

Coffield KD, Phillips C, Brady M, Roberts MW, Strauss RP, Wright JT. The psychosocial impact of developmental dental defects in people with hereditary amelogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*. 2005;136(5):620-30. doi: 10.14219/jada.archive.2005.0233.

Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* 2.ed. Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1988.

Corrêa-Faria P, Martins-Júnior PA, Vieira-Andrade RG, Oliveira-Ferreira F, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors. *Int J Paediatr Dent*. 2013;23(3):173-179. doi:10.1111/j.1365-263X.2012.01241.

Cortines AAO, Corrêa-Faria P, Paulsson L, Costa PS, Costa LR. Developmental defects of enamel in the deciduous incisors of infants born preterm: Prospective cohort. *Oral Dis*. 2019;25(2):543-549. doi:10.1111/odi.13011.

Cruvinell VRN, Gravinal DBL, Azevedo TDPL, Rezende CS; Bezerrall ACB; Toledo OA. Prevalence of enamel defects and associated risk factors in both dentitions in preterm and full term born children. *J Appl Oral Sci*. 2012;20(3):310-7. doi: 10.1590/S1678-77572012000300003.

Cutland CL, Lackritz EM, Mallett-Moore T, et al. Low birth weight: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35(48 Pt A):6492-6500. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.049.

Dantas ELA, Figueiredo JT, Ribeiro NM, Oliezer RS, Gerlach RF, Sousa FB. Variation in mineral, organic, and water volumes at the neonatal line and in pre- and postnatal enamel. *Arch Oral Biol*. 2020; 118:104850. doi:10.1016/j.archoralbio.2020.104850.

Dantas ELA. Análise dos componentes volumétricos da linha neonatal e esmalte circunjacente. Dissertação [Mestrado em odontologia] – Universidade Federal da Paraíba; 2018.

Desta M, Tadese M, Kassie B, Gedefaw M. Determinants and adverse perinatal outcomes of low birth weight newborns delivered in Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Ethiopia: a cohort study. *BMC research notes*. 2019;12(1):1–7. doi: 10.1186/s13104-019-4155-x.

Dmytraczenk Franco KM, Line SR, de Moura-Ribeiro MV. Prenatal and neonatal variables associated with enamel hypoplasia in deciduous teeth in low birth weight

preterm infants. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(6):518-523. doi:10.1590/s1678-77572007000600012.

Drummond BK, Ryan S, O'Sullivan EA, Congdon P, Curzon ME. Enamel defects of the primary dentition and osteopenia of prematurity. *Pediatr Dent.* 1992;14(2):119-121.

Easter SR, Eckert LO, Boghossian N, et al. Fetal growth restriction: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2017;35(48 Pt A):6546-6554. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.042.

Elfrink ME, Moll HA, Kiefte-de Jong JC, 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. Published 2014 Jul 2. doi:10.1371/journal.pone.0091057.

FDI Comission. A review of the developmental defects of enamel index (DDEIndex). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J.* 1992;42(6):411-26.

Ferrini FR, Marba ST, Gavião MB. Oral conditions in very low and extremely low birth weight children. *J Dent Child (Chic).* 2008;75(3):235-242.

Feuser E, Moreira Teixeira N, Valdelice Cruz P, et al. Developmental Enamel Defects and Dental Caries in the Primary Dentition of Preterm Children. *J Dent Child (Chic).* 2021;88(1):40-45.

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. doi:10.1590/pboci.2021.130.

Fowkes FG, Fulton PM. Critical appraisal of published research: introductory guidelines. *BMJ.* 1991;302(6785):1136-1140. doi:10.1136/bmj.302.6785.1136

Free R, DeRocher K, Cooley V, Joester D. Mesoscale structural gradients in human tooth enamel. PNAS. 2022;119(52):e2211285119. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2211285119>

United Nations Children's Fund (UNICEF- OMS). Low birthweight (2023). <https://data.unicef.org/topic/nutrition/low-birthweight/>.

Ghanim AM, Morgan MV, Mariño RJ, Bailey DL, Manton DJ. Risk factors of hypomineralised second primary molars in a group of Iraqi schoolchildren. Eur Arch Paediatr Dent. 2012;13(3):111-118. doi:10.1007/BF03262856.

Ghasempour M, Ahmadpour-Kacho M, Sheikhi S. Dental caries in pre-term and low birth-weight children and related factors. J Contemp Dent Pract. 2009;10(4):51-58.

Gil-Bona A, Bidlack FB Tooth Enamel and Its Dynamic Protein Matrix. Int. J. Mol. Scj. 2020;21(12):4458. doi: 10.3390/ijms21124458.

Gonzalez BAC. Associação dos indicadores socioeconômicos, fatores pré e perinatais na ocorrência de defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição decídua: estudo de base populacional. Tese [Doutorado em odontologia] – Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

Gravina DB, Cruvinel VR, Azevedo TD, Toledo OA, Bezerra AC. Enamel defects in the primary dentition of preterm and full-term children. J Clin Pediatr Dent. 2013;37(4):391-395. doi:10.17796/jcpd.37.4.8q77717841781527.

Gurrusquieta BJ, Núñez VM, López ML. Prevalence of Molar Incisor Hypomineralization in Mexican Children. J Clin Pediatr Dent. 2017;41(1):18-21. doi:10.17796/1053-4628-41.1.18.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928. Published 2011 Oct 18. doi:10.1136/bmj.d5928.

Higgins J, Morgan R, Rooney A, Taylor K et al. Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Versão de lançamento, 20 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557

Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–1558.

Hu S, Parker J, Wright JT. Towards unraveling the human tooth transcriptome: The dentome. *PLoS One*. 2015;10:e0124801. doi:10.1371/journal.pone.0124801.

Hurnanen J, Visnapuu V, Sillanpää M, Löyttyniemi E, Rautava J. Deciduous neonatal line: Width is associated with duration of delivery. *Forensic Sci Int*. 2017; 271:87-91. doi:10.1016/j.forsciint.2016.12.016.

Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB, Ostergaard JR, Poulsen S. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. *Eur J Oral Sci*. 2014;122:7-14. doi: 10.1111/eos.12094.

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;23(1):65-78. doi:10.1007/s40368-021-00631-4

Johnsen D, Krejci C, Hack M, Fanaroff A. Distribution of enamel defects and the association with respiratory distress in very low birthweight infants. *J Dent Res*. 1984;63(1):59-64. doi:10.1177/00220345840630011401.

Juárez-López MLA, Salazar-Treto LV, Hernández-Monjaraz B, Molina-Frechero N. Etiological Factors of Molar Incisor Hypomineralization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dentistry Journal*. 2023; 11(5):111. doi: 10.3390/dj11050111.

Koberova R, Radochova V, Zemankova J, Ryskova L, Broukal Z, Merglova V. Evaluation of the risk factors of dental caries in children with very low birth weight

and normal birth weight. BMC Oral Health. 2021;21(1):11. Published 2021 Jan 7. doi:10.1186/s12903-020-01372-4.

Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N, Hansson BO, Holst A, Ullbro C. Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. Community Dent Oral Epidemiol. 1987;15(5):279-285. doi:10.1111/j.1600-0528.1987.tb00538.x.

Kopra DE, Davis EL. Prevalence of oral defects among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year-old children. Pediatr Dent. 1991;13(6):349-355.

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):318-328. doi: 10.1016/j.jds.2018.05.002.

Kwak SY, Yamakoshi Y, Simmer JP, Margolis HC. MMP20 Proteolysis of Native Amelogenin Regulates Mineralization In Vitro. J Dent Res. 2016;95(13):1511-1517. doi:10.1177/0022034516662814

Lacruz RS, Habelitz S, Wright J.T, Paine M.L. Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease. Physiol Rev. 2017;97(3):939-993. doi:10.1152/physrev.00030.2016.

Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, Rogers Y. Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. Pediatr Dent. 1997;19(1):42-49.

Lee DW, Kim YJ, Oh Kim S, et al. Factors Associated with Molar-Incisor Hypomineralization: A Population-Based Case-Control Study. Pediatr Dent. 2020;42(2):134-140.

Li W, Gao C, Yan Y, DenBesten P. X-linked amelogenesis imperfecta may result from decreased formation of tyrosine rich amelogenin peptide (TRAP). Arch Oral Biol. 2003;48(3):177-183. doi:10.1016/s0003-9969(02)00170-x.

- Li Y, Navia JM, Bian JY. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in primary dentition of Chinese children 3-5 years old. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995;23(2):72-79. doi:10.1111/j.1600-0528.1995.tb00204.x.
- Little MF, Casciani FS. The nature of water in sound human enamel. A preliminary study. *Arch Oral Biol.* 1966;11(6):565-571. doi:10.1016/0003-9969(66)90222-6.
- Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, Hu JC, Bartlett JD, Simmer JP. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biol Chem.* 2008;389(6):695-700. doi:10.1515/BC.2008.080.
- Lunardelli SE, Peres MA. Breast-feeding and other mother-child factors associated with developmental enamel defects in the primary teeth of Brazilian children. *J Dent Child (Chic).* 2006;73(2):70-78.
- Macena MAS, Leite MLA, Gouveia CL, Athayde P, Alconforado T, Sousa FB. A comparative study on component volumes from outer to inner dental enamel in relation to enamel tufts. *Arch Oral Biol.* 2014;59(6):568-577. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.03.001.
- Mahoney P. Incremental enamel development in modern human deciduous anterior teeth. *Am J Phys Anthropol.* 2012;147(4):637-651. doi:10.1002/ajpa.22029
- 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. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022;23(1):97-107. doi:10.1007/s40368-021-00665-8.
- JAMA Pediatrics.* 1941;6(1):33-67. doi:10.1001/archpedi.1941.02000130042004.
- Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A, Sampaio FC, Oliveira AF. Prevalence of enamel defects related to pre-, peri- and postnatal factors in a Brazilian population. *Community Dent Health.* 2009;26(3):143-149. doi: 10.1922/cdh_2268Massoni07.

Masumo R, Bårdsen A, Astrøm AN. Developmental defects of enamel in primary teeth and association with early life course events: a study of 6-36 month old children in Manyara, Tanzania. *BMC Oral Health*. 2013; 13:21. doi:10.1186/1472-6831-13-21.

Masumo R, Birungi N, Bårdsen A, Fadnes LT, Astrøm AN. Impact of low birthweight on early childhood caries in 6-36 months old infants in Uganda: A cross-sectional study. *Acta Odontol Scand*. 2014;72(4):312-320. doi:10.3109/00016357.2014.880189.

Mejía JD, Restrepo M, González S, Álvarez LG, Santos-Pinto L, Escobar A. Molar Incisor Hypomineralization in Colombia: Prevalence, Severity and Associated Risk Factors. *J Clin Pediatr Dent*. 2019;43(3):185-189. doi:10.17796/1053-4625-43.3.7

Mellander M, Norén JG, Fredén H, Kjellmer I. Mineralization defects in deciduous teeth of low birthweight infants. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71(5):727-733. doi:10.1111/j.1651-2227.1982.tb09511.x.

Melo SFO, Silva GVC, Lima AS. The neonatal intubation causes defects in primary teeth of premature infants. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(4):605-612. doi:10.5507/bp.2013.004.

Memarpour M, Golkari A, Ahmadian R. Association of characteristics of delivery and medical conditions during the first month of life with developmental defects of enamel. *BMC Oral Health*. 2014; 14:122. doi:10.1186/1472-6831-14-122.

Merglova V, Dort J. Developmental enamel defects of primary incisors in preterm infants with very low and extremely low birthweight. A case- control study. *Eur J Paediatr Dent*. 2020;21(4):318-322. doi:10.23804/ejpd.2020.21.04.11.

Mittal N. Phenotypes of Enamel Hypomineralization and Molar Incisor Hypomineralization in Permanent Dentition: Identification, Quantification and Proposal for Classification. *J Clin Pediatr Dent*. 2016;40(5):367-374. doi:10.17796/1053-4628-40.5.367.

Mohamed RN, Basha S, Virupaxi SG, Idawara Eregowda N, Parameshwarappa P. Hypomineralized Primary Teeth in Preterm Low Birth Weight Children and Its Association with Molar Incisor Hypomineralization-A 3-Year-Prospective Study. *Children (Basel)*. 2021;8(12):1111. doi:10.3390/children8121111.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.

Moradian-Oldak J. Protein-mediated enamel mineralization. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(6):1996-2023. Published 2012 Jun 1. doi:10.2741/4034.

Morton SC, Adams JL, Suttrop MJ, Shekelle PG. Meta-regression Approaches: What, Why, When, and How?. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); March 2004.

Nanci, A. Ten Cate's oral histology: development, structure and function. 8th Edition, Elsevier, St. Louis. 2013.

Needleman HL, Allred E, Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, Iverson K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatr Dent*. 1992 May-Jun;14(3):158-66.

Nelson S, Albert JM, Geng C, et al. Increased enamel hypoplasia and very low birthweight infants. *J Dent Res*. 2013;92(9):788-794. doi:10.1177/0022034513497751.

Norén JG, Ranggård L, Klingberg G, Persson C, Nilsson K. Intubation and mineralization disturbances in the enamel of primary teeth. *Acta Odontol Scand*. 1993;51(5):271-275. doi:10.3109/00016359309040577.

Ohuma E, Moller AB, Bradley E, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-1271. doi:10.1016/S0140-6736(23)00878-4.

Oliver J, May WL, Bell ML. Relative effect sizes for measures of risk, Communications in Statistics.Theory and Methods. 2017; 46:14, 6774-6774-6781. doi: 10.1080/03610926.2015.1134575.

World Health Organization. Preterm birth (2023). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan- A web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016;5(210):1-10. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Owlia F, Akhavan-Karbassi MH, Rahimi R. Could Molar-Incisor Hypomineralization (MIH) Existence be Predictor of Short Stature? Int J Prev Med. 2020; 11:101. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_459_18.

Paes-Souza SA, Marañón-Vásquez GA, Galisteu-Luiz K, Ferreira DMTP, Maia LC, Nojima MDCG. Is there variation in the depth of the curve of Spee in individuals with different dentoskeletal patterns? A systematic review with meta-analysis. Eur J Orthod. 2022;44(5):491-502. doi:10.1093/ejo/cjab078.

Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021; 372(71):1-9. doi:10.1136/bmj.n71.

Pandya M, Diekwisch TGH. Amelogenesis: Transformation of a protein-mineral matrix into tooth enamel. J Struct Biol. 2021;213(4):107809. doi:10.1016/j.jsb.2021.107809.

Pei J, Li B, Liu Y, et al. Matrix Metalloproteinase-2 Gene rs2287074 Polymorphism is Associated with Brick Tea Skeletal Fluorosis in Tibetans and Kazaks, China. Sci Rep. 2017; 12(7):40086. doi:10.1038/srep40086.

Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT. JAMA. 2006;295(10):1152-1160. doi:10.1001/jama.295.10.1152.

Pimlott JF, Howley TP, Nikiforuk G, Fitzhardinge PM. Enamel defects in prematurely born, low birth-weight infants. *Pediatr Dent*. 1985;7(3):218-223.

Pinho JR, Filho FL, Thomaz EB, Lamy ZC, Libério SA, Ferreira EB. Are low birth weight, intrauterine growth restriction, and preterm birth associated with enamel developmental defects? *Pediatr Dent*. 2012;34(3):244-248.

Pinto GDS, Costa FDS, Machado TV, et al. Early-life events and developmental defects of enamel in the primary dentition. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018;46(5):511-517. doi:10.1111/cdoe.12408.

Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur J Oral Sci* 2014; 122: 265–270.doi: 10.1111/eos.12136.

Prokocimer T, Amir E, Blumer S, Peretz B. Birth-Weight, Pregnancy Term, Pre-Natal and Natal Complications Related to Child's Dental Anomalies. *J Clin Pediatr Dent*. 2015;39(4):371-376. doi:10.17796/1053-4628-39.4.371

Prout RE, Shutt ER. Analysis of fatty acids in human root dentine and enamel. *Arch Oral Biol*. 1970;15(4):281-286. doi:10.1016/0003-9969(70)90054-3

Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016; 34(49): 6047-6056. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.045.

Reis CLB, Barbosa MCF, de Lima DC, et al. Risk factors for developmental defects of enamel in children from southeastern Brazil. *Community Dental Health*. 2021 Aug;38(3):178-181. doi: 10.1922/cdh_00242reis04.

Reitznerová E, Amarasiriwardena D, Kopčáková M, Barnes RM. Determination of some trace elements in human tooth enamel. *Fresenius J Anal Chem*. 2000;367(8):748-754. doi:10.1007/s002160000461.

Robinson C, Kirkham J, Brookes SJ, Bonass WA, Shore RC. The chemistry of enamel development. *Int J Dev Biol*. 1995;39(1):145-152.

Robinson C. Enamel maturation: a brief background with implications for some enamel dysplasias. *Front Physiol.* 2014;5:388. doi:10.3389/fphys.2014.00388

Rochow N, Landau-Crangle E, So HY, et al. Z-score differences based on cross-sectional growth charts do not reflect the growth rate of very low birth weight infants. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216048. doi:10.1371/journal.pone.0216048.

RStudio Team (2023). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.

Rugg-Gunn AJ, Al-Mohammadi SM, Butler TJ. Malnutrition and developmental defects of enamel in 2- to 6-year-old Saudi boys. *Caries Res.* 1998;32(3):181-192. doi:10.1159/000016451.

Ruschel HC, Vargas-Ferreira F, Tovo MF, Kramer PF, Feldens CA. Developmental defects of enamel in primary teeth: highly prevalent, unevenly distributed in the oral cavity and not associated with birth weight. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2019;20(3):241-248. doi:10.1007/s40368-018-0402-4

Ryan R, Hill S (2016) How to GRADE the quality of the evidence. 2016. Cochrane Consumers and Communication Group, disponível em: <http://cccr.org.cochrane.org/author-resources>.

Rythén M, Niklasson A, Hellström A, Hakeberg M, Robertson A. Risk indicators for poor oral health in adolescents born extremely preterm. *Swed Dent J.* 2012;36(3):115-124.

Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management. *Aust Dent J.* 2013;58(2):133-266. doi:10.1111/adj.12039.

Schlaudecker EP, Munoz FM, Bardají A, et al. Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine.* 2017;35(48 Pt A):6518-6528. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.040

Schüler IM, Haberstroh S, Dawczynski K, Lehmann T, Heinrich-Weltzien R. Dental Caries and Developmental Defects of Enamel in the Primary Dentition of Preterm Infants: Case-Control Observational Study. *Caries Res.* 2018; 52 (1-2): 22–31. doi: 10.1159/000480124.

Seow WK. A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children. *Pediatr Dent.* 1996;18(5):379-384.

Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Aust Dent J.* 1997;42(2):85-91. doi:10.1111/j.1834-7819.1997.tb00102.x.

Seow WK, Brown JP, Tudehope DI, O'Callaghan M. Developmental defects in the primary dentition of low birth-weight infants: adverse effects of laryngoscopy and prolonged endotracheal intubation. *Pediatr Dent.* 1984;6(1):28-31.

Seow WK, Humphrys C, Tudehope DI. Increased prevalence of developmental dental defects in low birth-weight, prematurely born children: a controlled study. *Pediatr Dent.* 1987;9(3):221-225.

Setally Azevedo Macena M, de Alencar e Silva Leite ML, de Lima Gouveia C, de Lima TA, Athayde PA, de Sousa FB. A comparative study on component volumes from outer to inner dental enamel in relation to enamel tufts. *Arch Oral Biol.* 2014;59(6):568-577. doi:10.1016/j.archoralbio.2014.03.001.

Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67-83. doi:10.4137/CMPed.S40070.

Silva FMFD, Magno MB, Neves AB, et al. Aesthetic perceptions and social judgments about different enamel opacities. *Braz Oral Res.* 2020;34:e049. Published 2020 Jun 5. doi:10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0049.

Simmer JP, Hu JC, Hu Y, et al. A genetic model for the secretory stage of dental enamel formation. *J Struct Biol.* 2021;213(4):107805. doi:10.1016/j.jsb.2021.107805

Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(2):128-161. doi:10.1177/10454411980090020101.

Smith TM. Experimental determination of the periodicity of incremental features in enamel. *J Anat.* 2006;208(1):99-113. doi:10.1111/j.1469-7580.2006.00499.x.

Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2013;14(6):375-380. doi:10.1007/s40368-013-0012-0.

Souza JF, Jeremias F, Costa-Silva CM, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH) in Brazilian children. *Eur Arch Paediatr Dent.* Published online June 25, 2013. doi:10.1007/s40368-013-0054-3.

SRHR. Fetal Growth Calculator. SRHR. Disponível em: <https://srhr.org/fetalgrowcalculator/#/>. Acessado em: 02 de fevereiro de 2024.

Takaoka LA, Goulart AL, Kopelman BI, Weiler RM. Enamel defects in the complete primary dentition of children born at term and preterm. *Pediatr Dent.* 2011;33(2):171-176.

Van den Broek NR, Jean-Baptiste R, Neilson JP. Factors associated with preterm, early preterm and late preterm birth in Malawi. *PLoS One.* 2014;9(3):e90128. Published 2014 Mar 3. doi:10.1371/journal.pone.0090128.

Vargas-Ferreira F, Salas MM, Nascimento GG, et al. Association between developmental defects of enamel and dental caries: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015;43(6):619-628. doi:10.1016/j.jdent.2015.03.011.

Velló MA, Martínez-Costa C, Catalá M, Fons J, Brines J, Guijarro-Martínez R. Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children [published correction appears in *Oral Dis.* 2011 Jan;17(1):128]. *Oral Dis.* 2010;16(3):257-262. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01629. x.

Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):119-123. doi:10.1016/j.ajog.2011.10.866

Xu S, Zhao C, Jia L, Ma Z, Zhang X, Shi H. Relationship between preterm, low birth weight, and development defects of enamel in the primary dentition: A meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:975340. doi:10.3389/fped.2022.975340.

Wagner Y, Heinrich-Weltzien, R. Risk factors for dental problems: recommendations for oral health in infancy. *Early Human Development*. 2017; 114:16-21. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.09.009

Wagner Y. Developmental defects of enamel in primary teeth - findings of a regional German birth cohort study. *BMC Oral Health*. 2016;17(1):10. Published 2016 Jul 7. doi:10.1186/s12903-016-0235-7

Weerheijm KL, Duggal M, Mej re I, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens. *Eur J Paediatr Dent*. 2003;4(3):110-113.

Whatling R, Fearne JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155-162. doi:10.1111/j.1365-263X.2007.00901.x.

Wright JT, Carrion IA, Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *Journal of Dental Research*. 2015;94(1):52-61. doi:10.1177/0022034514556708.

Wright JT. Enamel Phenotypes: Genetic and Environmental Determinants. Review. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):545. doi: 10.3390/genes14030545.

Wright JT. Developmental Defects of Enamel. Reference Module in Biomedical Sciences. 2018. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64138-7.

Wu X, Wang J, Li YH, Yang Z & Zhou Z. Association of molar incisor hypomineralization with premature birth or low birth weight: systematic review and

meta-analysis, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020; 33:10, 1700-1708. doi: 10.1080/14767058.2018.1527310.

* De acordo com as normas do PPGO/UFPB, baseadas na norma do *International Committee of Medical Journal Editors* - Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o *Medline*.

APÊNDICE

Tabela 1. Diretriz de Fowkes e Fulton adaptada para a presente revisão sistemática*

Tópico	Subtópico		Critérios de avaliação
O desenho do estudo é adequado ao objetivo?	Objetivo	Desenho	Seleção do desenho de acordo com o objetivo do estudo
	Prevalência Prognóstico Tratamento Causa/Associação	Transversal Coorte Estudo controlado Coorte, caso-controle, transversal	
A amostra do estudo é representativa?	Origem da amostra		[0] Estudo multicêntrico. [+] Um estudo de centro único. [++] Fonte da amostra/local não especificada.
	Método de amostragem		[0] Amostragem probabilística. [+] Foram incluídos todos os possíveis participantes de um local específico que atendessem aos critérios de seleção [++] Não há amostragem probabilística (conveniência) ou esta informação não é fornecida.
	Tamanho da amostra		[0] Foi realizado cálculo do tamanho da amostra reportando todos os parâmetros utilizados. [+] Foi realizado cálculo de tamanho de amostra inconsistente ou duvidoso ou não cita parâmetros utilizados. [++] Não foi realizado cálculo amostral ou não cita realização.
	Critérios de inclusão/ exclusão		[0] Critérios de seleção da amostra adequadamente estabelecidos (definição e mensuração adequadas das variáveis estudadas), definição clara de exclusões. [+] Os critérios de seleção da amostra, definição e mensuração das variáveis estudadas e/ou exclusões não foram claramente estabelecidos. [++] Os critérios de seleção não foram devidamente estabelecidos ou nenhuma informação é fornecida.
	Não-respondentes		NÃO APLICÁVEL
	Definição de controles		[0] Critérios de seleção dos controles foram adequadamente estabelecidos, definição clara de exclusões. [+] Os critérios de seleção dos controles e/ou exclusões não foram claramente estabelecidos. [++] Os critérios de seleção dos controles não foram devidamente estabelecidos ou não são fornecidas quaisquer informações.
O grupo controle é aceitável?	Origem dos controles		[0] Estudo multicêntrico. [+] Um estudo de centro único. [++] Fonte da amostra/local não especificada.
	Emparelhamento/aleatorização		[0] Foi realizado pareamento dos controles para variáveis idade/sexo. [+] Foi realizado pareamento de controles para outros fatores, mas não para idade/sexo. [++] Nenhuma correspondência de controles foi realizada ou nenhuma informação foi fornecida. [N/A] Estudos transversais.
	Características comparáveis		[0] Os grupos eram totalmente comparáveis. [+] Os grupos eram diferentes em algumas características [++] Os grupos não eram comparáveis em relação às características estudadas ou a caracterização dos grupos

		não era bem detalhada.
Qualidade das medições e dos resultados?	Validade	[0] Métodos válidos foram utilizados para a avaliação dos DDE. [+] Aparentemente, foram utilizados métodos válidos para a avaliação dos DDE, mas as informações relacionadas não são claras. [++] Nenhum método válido foi usado ou nenhuma informação foi fornecida.
	Reprodutibilidade	[0] A reprodutibilidade das avaliações foi avaliada e os procedimentos realizados foram relatados adequadamente. [+] A reprodutibilidade das avaliações foi avaliada, mas não expõe dados. [++] A reprodutibilidade das avaliações não foi avaliada.
	Cegamento	[0] As avaliações dos DDE foram realizadas às cegas. [+] As avaliações dos DDE não foram realizadas às cegas, mas a entrevista foi realizada às cegas. [++] As avaliações dos DDE e as análises estatísticas não foram realizadas cegamente ou nenhuma informação é fornecida.
	Controle de qualidade	[0] Foram utilizadas fotografias intra-orais. Os pesquisadores foram calibrados para realizar as avaliações do desfecho. [+] Pelo menos um dos procedimentos acima foi realizado Ou cita a calibração, mas não expõe detalhes. [++] Não foram utilizadas fotografias intra-orais, ou nenhuma informação é fornecida. Os pesquisadores não foram calibrados para realizar as avaliações ou nenhuma informação é fornecida.
Completeness?	Conformidade	NÃO APLICÁVEL
	Desistência e óbitos	NÃO APLICÁVEL
	Dados faltosos	[0] O estudo relata a ausência de dados e os motivos dessas ausências; ou não há dados faltantes. [+] A quantidade de dados faltantes é relatada, mas os motivos não são explicados. [++] Faltam dados, mas nenhum detalhe é fornecido.
	Tratamentos estranhos	NÃO APLICÁVEL
Influências distorcidas?	Contaminação	NÃO APLICÁVEL
	Alterações ao longo do tempo	NÃO APLICÁVEL
	Fatores de confusão	[0] Apenas indivíduos sem fatores de confusão (intubação, prematuridade, diagnóstico de infecção, síndromes...) foram incluídos. [+] Indivíduos com fatores de confusão foram incluídos e avaliados com relação ao desfecho (presença de DDE). [++] Foram incluídos indivíduos com fatores de confusão sem avaliação com relação ao desfecho; ou informações relacionadas não foram bem detalhadas.
	Distorção reduzida pela análise	[0] Foram realizadas análises estratificadas ou ajustadas ou não houve necessidade de realizá-las. [+] --- [++] Análises estratificadas ou ajustadas não foram realizadas e foram necessárias.
	Viés – Os resultados estão erroneamente enviesados numa determinada direção?	
Resumo das perguntas	Confundimento - Existe algum fator de confusão grave ou outra direção de distorção?	
	Acaso - É provável que os resultados tenham ocorrido por acaso?	
		Foram atribuídas respostas “SIM” ou “NÃO” a cada questão. Se a resposta for NÃO às três questões, o artigo é considerado com baixo risco de viés e confiável. Se a resposta for “NÃO” para uma ou duas questões, o artigo é considerado com moderado risco de viés.

**Baseada em Paes-Souza et al., 2022.*

Association between dental enamel development defects and low birth weight: a systematic review and metanalysis

Citation

EUGENIA DANTAS, BIANCA santiago, YURI CAVALCANTI, BASILIO VIEIRA, FREDERICO SOUSA, RAQUEL GERLACH. Association between dental enamel development defects and low birth weight: a systematic review and metanalysis. PROSPERO 2017 CRD42017078004 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42017078004

Review question

Are children born with low birth weight more likely to develop dental enamel defects?

Searches

Two examiners (Eugenia Dantas and Basilio Vieira) will independently perform the search process. The following electronic databases will be searched up to and including December 2017: PubMed, Scopus, The Cochrane Library, Web of Science, LILACS and the System for information on Grey Literature in Europe (SIGLE)

Types of study to be included

Observational studies

Condition or domain being studied

Dental enamel development defects

Participants/population

Children and Infants (A person with 2 to 12 years of age)

Intervention(s), exposure(s)

Low birth weight

Comparator(s)/control

Children born with normal weight

Main outcome(s)

Defects in enamel development seen in both deciduous and permanent teeth.

Additional outcome(s)

Additional outcomes will be defined as the review is performed/completed

Risk of bias (quality) assessment

Quality assessment and control of bias will be analysed by two of the authors. The quality assessment criteria from Fowkes & Fulton (1991) will be used to assess the risk of bias in included studies by considering the following characteristics: study design, sample size, source of sample, sampling method, entry criteria/exclusions, validity, reproducibility, missing data and confounding factors. Disagreements between the review authors over the risk of bias in particular studies will be resolved by discussion, with involvement of a third review author where necessary.

Strategy for data synthesis

A narrative and qualitative synthesis of the included studies will be performed for this review. If appropriate, a quantitative synthesis will be performed.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroups will be set according to the secondary outcomes established after reading and interpreting the potentially eligible articles selected for the review.

Contact details for further information

EUGENIA DANTAS
eugenialivia@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Federal University of Paraiba - UFPB

Review team members and their organisational affiliations

Mrs EUGENIA DANTAS. UFPB
Dr BIANCA santiago. UFPB
Dr YURI CAVALCANTI. UFPB
Mr BASILIO VIEIRA. UFPB
Dr FREDERICO SOUSA. UFPB
Dr RAQUEL GERLACH. FORP-USP

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

26 September 2017

Anticipated completion date

28 February 2018

Funding sources/sponsors

None

Conflicts of interest

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Amelogenesis; Dental Enamel; Humans; Infant, Low Birth Weight; Infant, Newborn

Date of registration in PROSPERO

08 November 2017

Date of first submission

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific

misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

26 September 2017