



## **ETIOLOGIA DA HIPOMINERALIZAÇÃO MOLAR-INCISIVO: REVISÃO DE LITERATURA**

## **ETIOLOGY OF MOLAR-INCISIVE HYPOMINERALIZATION: LITERATURE REVIEW**

**Danielle Patricia Silva BOMFIN**

**IES: Centro Universitário Luterano de Palmas (ULBRA PALMAS)**

**E-mail: daniellepatricia67@gmail.com**

**ORCID: <http://orcid.org/.0009-0007-2679-7803>**

**Tássia Silvana BORGES**

**IES: Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP ULBRA)**

**E-mail: tassia.s.borges@hotmail.com**

**ORCID: <http://orcid.org/.0000-0002-0983-5261>**

**Fernanda Fresneda VILLIBOR**

**IES: Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP ULBRA)**

**E-mail: Fernanda.villibor@ulbra.br**

**ORCID: <http://orcid.org/.0000-0002-4546-7478>**

### **RESUMO**

Dentre os defeitos de mineralização do esmalte dentário que podem ter impacto adverso na estética do sorriso e na integridade das estruturas dentárias, a Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) é caracterizada por uma deficiência de mineralização, afetando qualitativamente o esmalte dos primeiros molares, podendo ou não incluir os incisivos. Contudo, a etiologia da HMI ainda é bastante discutida. Sabe-se que é o resultado de múltiplos fatores pelos quais a criança foi exposta durante os primeiros anos de vida, os quais têm sido amplamente investigados. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é revisar a literatura atual acerca da etiologia da hipomineralização molar-incisivo. Os fatores genéticos são citados como fatores que podem levar a esta alteração do esmalte dentário, bem como fatores comportamentais, como utilização de medicamentos ou processos patológicos durante a gestação/infância. Mais estudos de alta qualidade são recomendados para compreensão com maior assertividade da etiologia da HMI.

**Palavras-chave:** Hipomineralização. Molar Incisivo. Etiologia. Odontologia.

## ABSTRACT

Among the mineralization defects of dental enamel that can have an adverse impact on the aesthetics of the smile and the integrity of dental structures, Molar-Incisor Hypomineralization (MIH) is characterized by a mineralization deficiency, qualitatively affecting the enamel of the first molars, which may or may not do not include incisors. However, the etiology of MIH is still widely debated. It is known that it is the result of multiple factors to which the child was exposed during the first years of life, which have been widely investigated. Therefore, the objective of the present study is to review the current literature on the etiology of molar-incisor hypomineralization. This is an integrative literature review work. The results of the present study demonstrated that MIH is a highly prevalent disease of still uncertain etiology and with isolated or combined variables that can culminate in its development. Genetic factors are cited as factors that can lead to this change in tooth enamel, as well as behavioral factors, such as the use of medications or pathological processes during pregnancy/childhood. More high-quality studies are recommended to better understand the etiology of MIH.

**Keywords:** Hypominerazation. Molar-incisivor. Etiology. Dentistry.

## INTRODUÇÃO

O esmalte dentário é a estrutura biológica mais mineralizada do corpo humano, que atua como uma camada externa protetora do dente contra as forças físicas, térmicas e químicas, preservando a vitalidade do complexo dentino-pulpar.<sup>1</sup>

A formação do esmalte, denominada de amelogênese, é um processo complexo que se inicia com ameloblastos secretando proteínas específicas para formação da matriz do esmalte. Após a deposição da matriz do esmalte, os ameloblastos regulam a remoção de água e de proteínas da matriz e promovem o ingresso de minerais.<sup>2</sup>

Os defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário (DDE) são, em geral, resultantes de defeitos estruturais advindos da disfunção do órgão do esmalte, em particular das células formadoras do esmalte durante a aposição e calcificação do esmalte dentário. Logo, o aparecimento desses defeitos está relacionado a distúrbios da amelogênese.<sup>3</sup>

Os DDEs podem acontecer na dentição decídua e permanente, sendo classificados didaticamente em duas categorias de acordo com o período em que ocorrem na amelogênese, os defeitos decorrentes de hipoplasias e os de hipomineralizações.<sup>4</sup>

Anomalias que ocorrem durante os estágios de calcificação/maturação geralmente resultam em volumes normais de esmalte, porém com mineralização deficiente (hipomineralização), levando conseqüentemente a uma alteração na translucidez. A Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI), amelogênese imperfeita e fluorose dentária exemplificam tais alterações qualitativas. Em contraste, anomalias quantitativas (hipoplasias) são atribuídas a distúrbios durante a fase de secreção da matriz de amelogênese.<sup>5</sup>

Dentre os defeitos de mineralização do esmalte dentário que podem ter impacto adverso na estética do sorriso e na integridade das estruturas dentárias, a Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) é caracterizada por uma deficiência de mineralização, afetando qualitativamente o esmalte dos primeiros molares, podendo ou não incluir os incisivos.<sup>6</sup>

Em relação a coloração, as opacidades podem ser desde branco-opaco, amarelo ou marrom, podendo ou não apresentar degradação pós-eruptiva, cuja gravidade varia de acordo com a extensão da condição. Além disso, a HMI tende a se manifestar de maneira assimétrica, afetando dois terços das coroas dos molares e incisivos, com um grupo de dentes sendo mais afetado que o outro.<sup>7</sup>

A forma leve de HMI é caracterizada por áreas opacas delimitadas, que podem variar do branco ao marrom, localizadas em regiões não funcionais dos primeiros molares permanentes, sem perda estrutural e ausência de sensibilidade dentária. Por outro lado, formas moderadas (com leve ou nenhuma sensibilidade dentária) e graves de HMI estão associadas a áreas opacas no terço oclusal/incisal dos dentes.<sup>8</sup>

Contudo, a etiologia da HMI ainda é bastante discutida. Sabe-se que é o resultado de múltiplos fatores pelos quais a criança foi exposta durante os primeiros anos de vida, os quais têm sido amplamente investigados. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é revisar a literatura atual acerca da etiologia da hipomineralização molar-incisivo.

## METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de uma revisão de literatura, avaliando-se a literatura disponível acerca da etiologia da HMI.

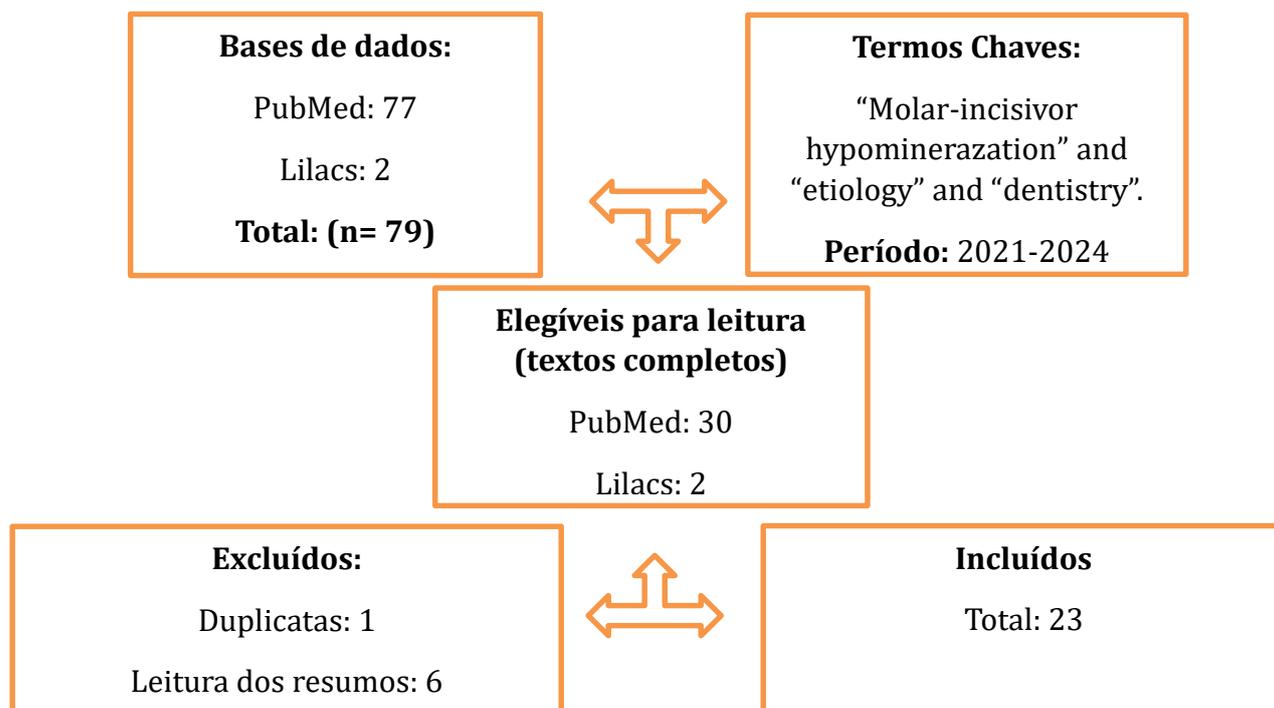
Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed/Medline, Scielo e Lilacs, utilizando as palavras-chaves: “Hipomineralização Molar Incisivo” e “etiologia” e “odontologia”, com os respectivos termos em inglês: “Molar-incisivor hypomineralization” and “etiology” and “dentistry”. A estratégia de busca nas plataformas aconteceu buscando artigos entre os anos de 2021 e 2024.

Como critério de inclusão foram selecionados artigos científicos do tipo pesquisa clínica e laboratorial, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e relatos de caso, disponíveis nas bases de dados, que se enquadravam no tema desta revisão, nos idiomas português e inglês.

Os critérios de exclusão adotados foram: trabalhos duplicados, com informações incompletas, não disponíveis na íntegra on-line, ou que após leitura completa não se enquadravam no tema da pesquisa.

Foi construído um fluxograma (Figura1) para ilustração da estratégia de busca e seleção de artigos que irão compor a revisão e uma tabela com os artigos.

**Figura 1:** Fluxograma da estratégia de busca dos artigos para a pesquisa.



## REVISÃO DE LITERATURA

### AMELOGÊNESE E DEFEITOS DE FORMAÇÃO DO ESMALTE DENTÁRIO

Entre os tecidos que constituem o elemento dentário, o esmalte se distingue pelos seus atributos particulares. Ao contrário de outros tecidos duros do corpo humano, o esmalte, uma vez formado, não pode sofrer remodelação, sendo classificado como uma estrutura e não mais como um tecido. Devido a essa característica, as alterações ocorridas durante a sua formação são permanentemente registradas, tornando os defeitos do esmalte potenciais marcadores biológicos de eventos adversos que ocorreram durante o período de seu desenvolvimento.<sup>9</sup>

A odontogênese e o processo eruptivo são eventos complexos e multifatoriais que se estendem por períodos prolongados e envolvem altas taxas metabólicas, necessitando de condições locais e sistêmicas apropriadas. Para que os fatores sistêmicos influenciem os dentes permanentes em desenvolvimento, eles geralmente devem ocorrer após o nascimento e antes dos 6 anos de idade. Durante esse intervalo, as coroas de todos os dentes permanentes, exceto os terceiros molares, são formadas. Dado que a maioria dos defeitos de esmalte afeta os dentes anteriores e os primeiros molares, os fatores sistêmicos provavelmente terão ocorrido predominantemente durante o primeiro ano e meio de vida.<sup>10</sup>

Os ameloblastos são altamente sensíveis a estímulos externos, e uma variedade de fatores, tanto locais quanto sistêmicos, pode influenciar a função celular, levando a anomalias no esmalte. A fase de atividade do ameloblasto, a duração e a intensidade do distúrbio podem afetar a função celular de maneira temporária ou permanente, determinando a manifestação dos três tipos mais comuns de defeitos de desenvolvimento do esmalte: hipoplasia, opacidade difusa e opacidade demarcada.<sup>11</sup>

O processo de amelogênese, que é a formação do esmalte dentário, é categorizado em duas fases principais: a fase de secreção e a fase de maturação, durante as quais os ameloblastos apresentam funções e morfologias distintas. Na fase inicial, ocorre a diferenciação das células do epitélio interno do esmalte em ameloblastos, subsequentemente à iniciação da deposição de dentina pelos odontoblastos. A matriz do esmalte é depositada em camadas ao longo da espessura do tecido em formação, e já se observa a organização espacial, estabelecendo os espaços cristalinos e intercristalinos.<sup>12</sup>

Durante esta fase de secreção, a matriz orgânica do esmalte é depositada e parcialmente mineralizada, iniciando-se nas pontas das cúspides e na borda incisal dos dentes, avançando de dentro para fora. Alterações nesta fase podem resultar em defeitos quantitativos ou hipoplasias, levando a um esmalte com menor espessura, que pode ser clinicamente observado ao comparar o esmalte afetado com o não afetado.<sup>13</sup>

Comparativamente aos dentes saudáveis, os dentes afetados por defeitos de esmalte exibem uma bainha prismática histologicamente menos definida e uma ausência de cristais de hidroxiapatita. O esmalte hipomineralizado demonstra propriedades mecânicas reduzidas, incluindo menor dureza e elasticidade, em comparação com o esmalte saudável.<sup>14</sup>

Adicionalmente, o esmalte afetado por estas condições patológicas apresenta uma maior concentração de proteínas, como albumina sérica, colágeno tipo I, ameloblastina,  $\alpha$ 1-antitripsina e antitrombina III. Estas proteínas têm a capacidade de inibir o crescimento dos cristais de hidroxiapatita, resultando na diminuição da mineralização do esmalte.<sup>15</sup>

Entre os defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário, a hipomineralização de molares e incisivos é uma alteração de desenvolvimento de origem sistêmica que afeta um ou mais primeiros molares permanentes e frequentemente está associada aos incisivos permanentes. Esta condição é geralmente caracterizada por opacidades bem definidas e defeitos qualitativos do esmalte, resultantes da redução dos componentes inorgânicos do esmalte e da diminuição da mineralização.<sup>16</sup>

De modo geral, pode levar a problemas estéticos, funcionais, psicológicos e comportamentais em crianças. A prevalência relatada varia consideravelmente, situando-se entre 2,5% e 40,2%. Vários aspectos do tratamento odontológico apresentam desafios, incluindo o manejo do comportamento do paciente, dificuldades na obtenção de anestesia local adequada, hipersensibilidade dentinária e retenção de restaurações.<sup>17</sup>

Em nível molecular, observa-se que o esmalte afetado pela HMI exibe uma elevada concentração de diversas proteínas, como albumina sérica e colágeno tipo I. Acredita-se que a presença dessas proteínas possa interferir no processo de crescimento dos cristais de hidroxiapatita e na atividade enzimática durante a maturação do esmalte, resultando na redução do conteúdo mineral do esmalte em casos de HMI. Como resultado, o esmalte hipomineralizado torna-se suscetível à

degradação pós-eruptiva e à hipersensibilidade, além de apresentar maior propensão ao desenvolvimento de lesões cariosas e dor.<sup>18</sup>

### **Etiologia da HMI**

Em 2001, Weerheijm et al. propuseram o termo Hipomineralização do Molar-Incisivo para descrever uma condição clínica em que um defeito de origem sistêmica afeta um ou mais dos primeiros molares permanentes, podendo também afetar os incisivos. Em 2003, o termo foi oficialmente adotado após uma conferência destinada a descrever a aparência clínica de defeitos morfológicos do esmalte que comprometem 2/3 ou mais das superfícies oclusal e/ou incisal dos molares permanentes ou incisivos.<sup>18</sup>

De acordo com as Diretrizes da Academia Europeia de Odontopediatria, os autores afirmaram que o defeito é consequência de uma variedade de fatores ambientais e condições médicas que atuam sistemicamente durante os períodos natal, perinatal e pós-natal do desenvolvimento da criança.<sup>10</sup>

Até o momento, o mecanismo etiológico da Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) permanece incerto, sendo frequentemente considerado multifatorial. Fatores congênitos e ambientais têm sido sugeridos como possíveis causas, assim como condições sistêmicas, incluindo infecções do trato respiratório.<sup>11</sup>

Outras etiologias propostas englobam doenças infantis, especialmente aquelas que requerem o uso prolongado de antibióticos, e outras condições médicas que podem interferir ou interromper a amelogenese durante o desenvolvimento inicial dos molares permanentes.<sup>19</sup>

Diversas causas têm sido propostas na literatura científica para os defeitos de esmalte dentário, incluindo a possibilidade de um componente genético na etiologia. As variações genéticas podem interagir com fatores sistêmicos, contribuindo para o desenvolvimento da HMI.<sup>12</sup>

Elzein et al.<sup>20</sup> avaliaram a associação da exposição a poluentes ambientais, especificamente dibenzo-p-dioxinas/dibenzofuranos policlorados ao HMI. Nenhuma associação significativa foi identificada neste estudo dos autores.

Alterações específicas em genes relacionados à amelogenese são cruciais para a codificação da amelogenina, a principal proteína do esmalte dentário secretada pelos

ameloblastos durante a fase de secreção da amelogênese. Além disso, outros genes expressos durante o estágio de maturação da amelogênese também estão envolvidos.<sup>12</sup>

Paralelamente aos fatores genéticos, diversos fatores pré-natais, perinatais e pós-natais têm sido associados ao desenvolvimento de defeitos do esmalte dentário. Estes incluem infecções do trato respiratório, complicações perinatais, hipóxia, baixo peso ao nascer, distúrbios metabólicos do cálcio, doenças infantis, uso de antibióticos ou outros medicamentos e amamentação prolongada.<sup>13</sup>

Em relação aos problemas peri-natais, diversas condições médicas têm sido propostas como potencialmente associadas à HMI, incluindo parto por cesariana, parto prolongado, parto prematuro e gravidez de gêmeos. No entanto, a literatura apresenta resultados inconclusivos sobre esta associação. Enquanto alguns estudos relataram uma associação positiva entre problemas peri-natais e HMI, outros estudos não foram capazes de identificar tal relação.<sup>18</sup>

O parto por cesariana, por exemplo, tem sido associado a uma maior incidência de hipóxia neonatal, o que pode resultar em problemas no armazenamento de oxigênio no recém-nascido, aumentando as chances de desenvolvimento de HMI nesses indivíduos. Além disso, a administração de anestesia epidural durante partos por cesariana pode levar à hipotensão na parturiente, associada a náuseas e vômitos que, por sua vez, podem causar hipóxia no recém-nascido. No entanto, é crucial ressaltar que nem todos os partos por cesariana resultarão necessariamente em hipóxia neonatal.<sup>20</sup>

Outro aspecto relevante a ser considerado em relação à hipoxia é a desoxigenação durante o parto, frequentemente evidenciada pela coloração azulada do recém-nascido ao nascer. Ao avaliar essa variável, não foi identificada uma correlação positiva entre a hipoxia neonatal e a ocorrência de HMI. Embora existam poucos estudos sobre este tema, sugere-se que episódios breves de hipoxia, como os que ocorrem durante o parto, não seriam suficientes para induzir defeitos no desenvolvimento do esmalte dentário.<sup>16</sup>

Existe um estudo realizado na Austrália que relatou uma maior prevalência de opacidades demarcadas em crianças prematuras com peso inferior a 1.500 kg. No entanto, é crucial destacar que a incidência de recém-nascidos com peso inferior a 1.500 kg na presente investigação foi extremamente baixa, ocorrendo em apenas dois

casos e dois controles. Dessa maneira, investigações mais apuradas acerca da temática se fazem necessárias.<sup>10</sup>

Estudos têm demonstrado uma associação estatisticamente significativa entre fatores pós-natais, como o período de amamentação, episódios de febre alta, doenças ou infecções infantis (incluindo infecções orais, otites, faringites, infecções respiratórias e urinárias, entre outras), diarreia e condições como varicela, insuficiência renal, rubéola, parotidite, adenoides e amigdalite, eczema e otite, com a ocorrência de defeitos de esmalte dentário.<sup>11,20</sup>

No contexto dos problemas de saúde ocorridos nos primeiros três anos de vida da criança, têm-se visto uma correlação significativa entre intercorrências médicas e HMI. Dentre as doenças, as respiratórias, como bronquite asmática são as mais citadas no estudo de Verma et al.<sup>13</sup> Postula-se que a associação entre HMI e problemas respiratórios na primeira infância possa ser atribuída ao fato de que estas crianças estão expostas a períodos prolongados de hipóxia em comparação com aquelas sem doenças respiratórias, o que pode interferir na função dos ameloblastos.<sup>13</sup>

Ao longo das últimas décadas, diversos antibióticos, incluindo a amoxicilina, têm sido prescritos para o tratamento de infecções em crianças. No entanto, o entendimento sobre a possível relação entre diferentes classes de antibióticos e o desenvolvimento dentário ainda é limitado. Especula-se que a amoxicilina possa induzir a uma formação precoce do esmalte, antecipando o início da amelogênese e/ou acelerando a taxa de deposição do esmalte.<sup>12</sup>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das estratégias de busca nas bases de dados Pubmed/Medline, Scielo e Lilacs, utilizando as palavras-chaves: “Hipomineralização Molar Incisivo” e “etiologia” e “odontologia”, com os respectivos termos em inglês: “Molar-incisivor hypomineralization” and “etiology” and “dentistry”, foram selecionados 10 artigos publicados entre 2021 a 2024, que foram tabelados de acordo com base de dados (procedência), título do artigo, autores, ano de publicação, objetivo do estudo e conclusão (Tabela 1). Para auxiliar na construção do texto, foram incluídos outros 11 artigos de relevância para o tema (publicados no mesmo período de busca dos demais e disponíveis nas bases de dados online) e dois livros.

**Tabela 1:** Lista de artigos utilizada para revisão de literatura

PROCEDÊNCIA	TÍTULO DO ARTIGO	AUTORES	ANO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Medline	Molar Incisor Hypomineralization prevalence in the schoolchildren of Gannavaram Mandal, Krishna District, Andhra Pradesh, India: a cross-sectional study.	Ravichandra et al. <sup>21</sup>	2021	Avaliar a prevalência de MIH em escolares com idades entre 8 e 14 anos de Gannavaram Mandal, distrito de Krishna, Andhra Pradesh, Índia	O diagnóstico e tratamento precoces podem reduzir significativamente as complicações associadas à HMI. Poucos estudos foram realizados na Índia e estudos abrangendo uma extensa população são necessários para compreender melhor a sua etiologia.
Medline	Prevalence, severity and associated risk indicators of molar incisor hypomineralization amongst 8-13-year-old children of Vadodara District Gujarat: a cross-sectional study	Shah et al. <sup>3</sup>	2023	Avaliar a prevalência, gravidade e indicadores de risco associados de MIH entre 8-13 anos de crianças do distrito de Vadodara, Gujarat, Índia.	A taxa de prevalência global de HMI entre as crianças rastreadas entre os 8 e os 13 anos foi de 9,6%. Os homens foram mais afetados. A gravidade da MIH foi maior nos molares do que nos incisivos e maior nas crianças das áreas rurais.
Medline	Molar Incisor Hypomineralization: prevalence, associated risk factors, its relation with dental caries and various enamel surface defects in 8-16-year-old schoolchildren of Lucknow District	Verma et al. <sup>13</sup>	2022	Avaliar a prevalência de HMI, seus possíveis fatores de risco e sua associação com cárie dentária e defeitos superficiais do esmalte (atrito e abrasão) em escolares com idade entre 8 e 16 anos no distrito de Lucknow.	Mais estudos com amostras maiores são necessários para investigar os diferentes fatores etiológicos e determinar o mecanismo biológico molecular que eles podem causar.

Medline	Does molar-incisor hypomineralization (MIH) affect only permanent first molars and incisors? New observations on permanent second molars	De Farias et al. <sup>8</sup>	2022	Avaliar a associação entre HMI e hipomineralização do esmalte dos segundos molares permanentes em termos de presença e gravidade.	Defeitos leves nos segundos molares permanentes tendem a ser mais frequentes em pacientes com HMI grave nos primeiros molares permanentes. A presença de hipomineralização do esmalte foi associada à maior experiência de cárie dentária.
Medline	Prenatal exposure to environmental toxins and comprehensive dental findings in a population cohort of children	Winkler et al. <sup>11</sup>	2024	Investigar qualquer possível relação entre a exposição intrauterina a produtos químicos desreguladores endócrinos (fenóis e ftalatos) e defeitos de desenvolvimento no esmalte em crianças, ao mesmo tempo que leva em conta a exposição ao flúor.	Encontrou-se uma alta proporção de hipomineralização dentária em uma população pediátrica, mas não foi encontrada associação com exposição pré-natal a fenóis e ftalatos.
Medline	Etiological Factors of Molar Incisor Hypomineralization: A Systematic Review and Meta-Analysis	Juaréz-Lopes et al. <sup>5</sup>	2023	Determinar os fatores etiológicos associados à HMI.	A etiologia da HMI é multifatorial. Crianças com distúrbios de saúde nos primeiros anos de vida e aquelas cujas mães sofreram doenças durante a gravidez podem ser mais suscetíveis à HMI.
Medline	The prevalence and characteristics of and the association between MIH and HSPM in South-Western France	Estivals et al. <sup>10</sup>	2023	Determinar a prevalência de HMI e Hipoplasia do Esmalte no sudoeste da França e explorar a distribuição de lesões hipomineralizadas em molares permanentes e decíduos.	A HMI e cárie precoce na infância apresentam três características assimétricas principais: localização dentária, gravidade da hipomineralização e número de dentes afetados.

Medline	Worldwide trends on molar incisor and deciduous molar hypomineralisation research: a bibliometric analysis over a 19-year period	Da Costa et al. <sup>12</sup>	2022	Identificar as tendências mundiais em evidências científicas e lacunas no conhecimento sobre (HMI).	As tendências globais apontam para um pico crescente de publicação científica, especialmente na última década, enquanto há escassez de estudos clínicos sobre tratamentos, avaliando principalmente extrações dentárias.
Lilacs	Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization.	Bezamat et al. <sup>15</sup>	2021	Investigar o potencial de interação entre genes e fatores ambientais na etiologia da HMI.	Foi identificada uma potencial interação entre os genes TGFA rs930655 com todos os marcadores testados na coorte da Turquia.
Lilacs	Association between genetic factors and molar-incisor hypomineralisation or hypomineralised second primary molar: A systematic review.	Figueira et al. <sup>9</sup>	2023	Determinar a associação entre fatores genéticos e HMI e/ou segundos molares decíduos hipomineralizados por meio de uma revisão sistemática.	Com evidência de evidência muito baixa ou baixa, foi observada associação entre HMI e cárie precoce da infância em genes associados à amelogênese, resposta imune, desintoxicação xenobiótica e transporte iônico.

**Fonte:** As autoras.

A discussão acerca da etiologia da HMI é de grande notoriedade na literatura e algumas hipóteses se sustentam por teorias que ainda são controversas.

Verma et al.<sup>13</sup> avaliou a prevalência de (HMI), seus possíveis fatores de risco e sua associação com cárie dentária e defeitos superficiais do esmalte (atrimento e abrasão) em escolares com idade entre 8 e 16 anos no distrito de Lucknow. Os autores chegaram à conclusão de que mais estudos com amostras maiores são necessários para investigar os diferentes fatores etiológicos e determinar o mecanismo biológico molecular que eles podem causar. Logo, não se pode determinar com precisão, na amostra estudada, a interferência de fatores que levaram ao diagnóstico, de maneira assertiva.

Um fator de risco pouco estudado para HMI é a exposição a contaminantes provenientes do consumo de alimentos e bebidas enlatados ou embalados em plástico durante a gravidez e os primeiros anos de vida. Sobre isto, Glodkowska & Emerich<sup>22</sup> relataram uma associação, em que os bisfenóis podem causar distúrbios hormonais e aumentos de proteínas como esmalte e albumina durante a amelogênese, o que pode levar a alterações na formação e maturação do esmalte.

Winkler et al.<sup>11</sup> investigaram uma possível relação entre a exposição intrauterina a produtos químicos desreguladores endócrinos (fenóis e ftalatos) e defeitos de desenvolvimento no esmalte em crianças. Os resultados obtidos demonstram que foi encontrado uma alta proporção de hipomineralização dentária, mas não foi possível gerar uma associação com exposição pré-natal a fenóis e ftalatos.

Juaréz-Lopes et al.<sup>5</sup> também colaboram na busca dos fatores etiológicos associados à HMI. Os autores concluíram que a etiologia da HMI é multifatorial. Crianças com distúrbios de saúde nos primeiros anos de vida e aquelas cujas mães sofreram doenças durante a gravidez podem ser mais suscetíveis à HMI, no entanto, nenhuma associação forte com algum fator específico foi determinada.

O estudo de Bezamat et al.,<sup>15</sup> por exemplo, utilizou amostras salivares de 1065 participantes, tendo-se o DNA extraído de cada amostra. Testes de associação e regressão logística foram realizados, identificando-se uma interação entre o gene TGFA (regulador celular essencial, atuando durante a proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular) com os demais marcadores da análise. O presente estudo levantou a hipótese que os genes interagem e contribuem para o desenvolvimento da doença. Contudo, nenhum fator de risco conclusivo evidenciou a origem da doença.

O estudo de Figueira et al.<sup>9</sup> por sua vez, por meio de uma revisão sistemática, também investigou a associação entre fatores genéticos/genes e o desenvolvimento de HMI. Dezesesseis estudos foram incluídos. Houve associação entre HMI e variantes genéticas relacionadas à amelogênese, resposta imune, desintoxicação xenobiótica e outros genes. Além disso, interações entre amelogênese e genes de resposta imune e receptores de vitamina D foram associadas à HMI. Todavia, os autores concluíram que as evidências apesar de levantarem hipóteses, ainda são baixas, necessitando de mais estudos a respeito.

No que diz respeito à relação ao período perinatal, sabe-se que complicações durante o parto podem causar sofrimento à criança e deficiências de oxigenação que

afetam a amelogênese. No estudo de Juaréz-Lopes et al.<sup>5</sup> não foi encontrada associação entre HMI e prematuridade ou parto cesáreo, o que pode ser devido aos baixos valores de razão de possibilidades do evento dos estudos incluídos, o que, por sua vez, pode ter diminuído a força da associação. Essas descobertas apoiam a observação de um estudo abrangente que mencionou que é necessária uma combinação simultânea de dois ou mais fatores de risco para que ocorra HMI.

Feltrin et al.<sup>23</sup> demonstram que os antibióticos, um dos medicamentos mais utilizados na infância, estão relacionados à ocorrência de febre alta prolongada. Da mesma forma, este estudo mencionou que a amoxicilina pode alterar a expressão de alguns genes essenciais para o desenvolvimento do esmalte, onde a febre alta alterou o estágio de formação da matriz do esmalte e mineralização do esmalte. No entanto, ainda não está definido com precisão se a alteração da função ameloblástica se deve a doenças na infância, febres relacionadas ou medicação administrada.

Uma revisão sistemática de Lopes et al.<sup>19</sup> identificou que a maioria dos artigos publicados relatados acerca da etiologia da HMI são estudos de caso-controle, estudos de coorte retrospectivos e estudos observacionais de baixa qualidade. Além disso, a metodologia dos estudos difere em vários aspectos, como o tipo de medicamento em foco, a idade em que o medicamento foi administrado e o histórico de medicamentos utilizados.

Logo, os dados da presente revisão corroboram com os dados de grande parte dos estudos analisados, demonstrando ainda grande controvérsia em torno da associação da HMI e uma etiologia assertiva. Tais dados demonstram uma necessidade de mais estudos investigativos de maneira a compreender melhor a origem dessa alteração.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Observa-se, portanto, que a HMI é uma doença de etiologia ainda incerta e com variáveis isoladas ou em associação que podem culminar em seu desenvolvimento. Os fatores genéticos são citados como fatores que podem levar a esta alteração do esmalte dentário, bem como fatores comportamentais, como utilização de medicações ou processos patológicos durante a gestação/infância. Neste aspecto, as realizações de mais estudos de alta qualidade são necessárias para melhor compreensão dos fatores etiológicos desse defeito de mineralização do esmalte dentário.

## REFERÊNCIAS

1. Bussaneli pj. Hipomeralização de Molares e Incisivos. São Paulo: Napoleão; 2020.
2. Associação Brasileira de Odontopediatria (ABOPED). Diretrizes para a prática clínica em odontopediatria. São Paulo: Napoleão; 2024.
3. Shah VU, Dave BH, Chari DN, Shah KA. (2023). Prevalence, severity and associated risk indicators of molar incisor hypomineralization amongst 8–13-year-old children of Vadodara District Gujarat: a cross-sectional study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2023;16(2):280.
4. Enax J, Amaechi BT, Farah R, Liu JA, Schulze zur Wiesche E, Meyer F. (2023). Remineralization strategies for teeth with molar incisor hypomineralization (MIH): A literature review. *Dentistry Journal*. 2023;11(3):80.
5. 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.
6. Saitoh M, Shintani S. Molar incisor hypomineralization: A review and prevalence in Japan. *Japanese Dental Science Review*. 2021;57:71-77.
7. Quintero Y, Restrepo M, Rojas-Gualdrón DF, Farias ALD, Santos-Pinto L. Association between hypomineralization of deciduous and molar incisor hypomineralization and dental caries. *Brazilian Dental Journal*. 2022;33:113-119.
8. Farias AL, Rojas-Gualdrón DF, Girotto Bussaneli D, Santos-Pinto L, Mejía JD, Restrepo M. Does molar-incisor hypomineralization (MIH) affect only permanent first molars and incisors? New observations on permanent second molars. *International journal of paediatric dentistry*. 2022;32(1):1-10.
9. Figueira R, Muniz FWMG, Costa LC, de Moura MS, de Deus LDFA, de Oliveira BM, de Lima MDDM. Association between genetic factors and molar-incisor hypomineralisation or hypomineralised second primary molar: A systematic review. *Archives of Oral Biology*. 2023;152:105716.
10. Estivals J, Fahd C, Baillet J, Rouas P, Manton DJ, Garot E. The prevalence and characteristics of and the association between MIH and HSPM in South-Western France. *International journal of paediatric dentistry*. 2023;33(3):298-304.
11. Winkler J, Dixon BL, Singh I, Soto R, Qiu Y, Zhang Y, Stanford JB. Prenatal exposure to environmental toxins and comprehensive dental findings in a population cohort of children. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):326.
12. Da Costa Rosa T, Pintor AVB, Magno MB, Marañón-Vásquez GA, Maia LC, Neves AA. Worldwide trends on molar incisor and deciduous molar hypomineralisation research: a bibliometric analysis over a 19-year period. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2022;1-14.

13. Verma S, Dhinsa K, Tripathi AM, Saha S, Yadav G, Arora D. Molar incisor hypomineralization: prevalence, associated risk factors, its relation with dental caries and various enamel surface defects in 8–16-year-old schoolchildren of Lucknow District. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2022;15(1):1.
14. Spinei A, Balteanu O, Plamadeala S, Hristea E, Spinei I. The Relationship Between Dental Caries Damage, Tooth Enamel Hypoplasia and the Particularities of Calcium Homeostasis in Children. In *International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2023;451-459).
15. Bezamat M, Souza JF, Silva FM, Corrêa EG, Fatturi AL, Brancher JA, Vieira AR. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS one*. 2021;16(1):e0241898.
16. Eller JCMS, Wanssa N, Bianco KGS, Miranda FS. Hipomineralização molar incisivo: desafios clínicos e tratamento em odontopediatria. *Revista Fimca*. 2021;8(1):47-50.
17. Martins MRS, Silva ILI, Moraes R. Hipomineralização molar-incisivo: a importância do diagnóstico diferencial para instituir um tratamento adequado aos pacientes afetados por esta condição. *Research, Society and Development*. 2021;10(10):e432101018801-e432101018801.
18. Gevert MV, Soares R, Wambier LM, Ribeiro AE, Avais LS, de Souza JF, Chibinski ACR. How is the quality of the available evidence on molar-incisor hypomineralization treatment? An overview of systematic reviews. *Clinical Oral Investigations*. 2022;26(10):5989-6002.
19. Lopes LB, Machado V, Botelho J, Haubek D. Molar-incisor hypomineralization: an umbrella review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2021;79(5):359-369.
20. Elzein R, Chouery E, Abdel-Sater F, Bacho R, Ayoub F. Molar-incisor hypomineralisation in Lebanon: Association with prenatal, natal and postnatal factors. *European Archives of Paediatric Dentistry*. 2021;22:283-290.
21. Ravichandra KS, Muppa R, Srikanth K, Kantipudi MJ, Ram KC. Molar Incisor Hypomineralization Prevalence in the Schoolchildren of Gannavaram Mandal, Krishna District, Andhra Pradesh, India: A Cross-sectional Study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2021;14(6):737.
22. Glodkowska N, Emerich K. Molar Incisor Hypomineralization: prevalence and severity among children from Northern Poland. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2019;20(1):59-66.
23. Feltrin-Souza J, Jeremias F, Alaluusua S, Sahlberg C, Santos-Pinto L, Jernvall J, Cerri PS. The effect of amoxicillin on dental enamel development in vivo. *Brazilian Oral Research*. 2020;34: e116.