



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Faculdade de Odontologia

Thamires Pereira de Souza Teixeira

**Análise da influência genética no desenvolvimento da  
Hipomineralização Molar Incisivo: uma revisão de escopo**

Rio de Janeiro  
2022

Thamires Pereira de Souza Teixeira

**Análise da influência genética no desenvolvimento da Hipomineralização Molar  
Incisivo: uma revisão de escopo**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Odontopediatria.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Vera Ligia Vieira Mendes Soviero

Prof. Dr. Felipe de Assis Ribeiro Carvalho

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CBB

T226 Teixeira, Thamires Pereira de Souza.  
Análise da influência genética no desenvolvimento da  
Hipomineralização Molar Incisivo: uma revisão de escopo / Thamires  
Pereira de Souza Teixeira. – 2022.  
51 f.

Orientadores: Vera Ligia Vieira Mendes Soviero, Felipe de Assis  
Ribeiro Carvalho.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de  
Janeiro, Faculdade de Odontologia.

1. Desmineralização do dente - Etiologia. 2. Genética. 3.  
Literatura de revisão como assunto. I. Soviero, Vera Ligia Vieira  
Mendes. II. Carvalho, Felipe de Assis Ribeiro. III. Universidade do  
Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

CDU  
616.314

Kárin Cardoso CRB/7 6287

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial  
desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Thamires Pereira de Souza Teixeira

**Análise da influência genética no desenvolvimento da Hipomineralização Molar  
Incisivo: uma revisão de escopo**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Odontopediatria.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2022.

Orientadores:

Prof.<sup>a</sup> Dra. Vera Ligia Vieira Mendes Soviero  
Faculdade de Odontologia – UERJ

Prof. Dr. Felipe de Assis Ribeiro Carvalho  
Faculdade de Odontologia- UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra Tatiana Kelly da Silva Fidalgo  
Faculdade de Odontologia - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra Gabriela Caldeira Andrade Americano  
Centro Universitário Católica do Leste de Minas Gerais

---

Prof.<sup>a</sup> Dra Daiana de Souza Perce da Silva  
Centro Universitário Arthur Sá Earp Neto

Rio de Janeiro

2022

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus pela dádiva de me proporcionar hoje todas as coisas que um dia já foram motivos das minhas orações. Por me mostrar, que apesar de difícil, vale a pena persistir e acreditar naquilo que eu quero ser.

Aos meus pais, Andréa e José, por serem o meu porto seguro, por estarem ao meu lado em todos os momentos, me apoiando e me incentivando a continuar. Sem eles, nada disso teria sido possível. Ao meu irmão, Felipe, que mesmo longe sempre esteve disposto a me ajudar, além de toda cumplicidade e parceria. Ao meu namorado, Francisco, por toda a compreensão, apoio, cuidado e claro, por todas as inúmeras revisões de trabalho e por assistir todos os meus ensaios de apresentações.

A minha orientadora Vera, um grande presente que recebi no mestrado, por todo o incentivo e apoio, além de ser uma grande inspiração como professora, odontopediatra e o mais importante, como pessoa. Como também ao professor Felipe, que sempre esteve disposto a nos ajudar.

E por fim, a todas as amigas que fiz durante todo esse período do mestrado. Foram 2 anos de bastante trabalho, mas também de muito amadurecimento tanto profissional como pessoal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

TEIXEIRA, Thamires Pereira de Souza. *Análise da influência genética no desenvolvimento da Hipomineralização Molar Incisivo: uma revisão de escopo*. 2022. 51 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

O objetivo da revisão foi identificar as evidências da associação de fatores genéticos na etiologia da HMI. Estudos primários, em humanos ou animais, no formato de pesquisas originais e relatos de casos poderiam ser incluídos. As bases de dados consultadas foram: *MEDLINE (PUBMED)*, *Embase*, *Scopus*, *Web Of Science* e *BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)*. Retiradas as duplicatas, um total de 390 artigos foram recuperados, dos quais 269 foram excluídos pelo título e 78, pelo resumo. Assim, 43 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 15 foram selecionados para a revisão. Foram 12 estudos em humanos, publicados entre 2013 e 2021, sendo 8 transversais, 3 caso-controle e 1 relato de caso, realizados no Brasil, China, Eslovênia, Turquia, Polônia, Alemanha e EUA e 3 estudos em animais. Todos os estudos sugerem que a predisposição para HMI está relacionada aos fatores genéticos. Resultados significativos apontaram que polimorfismos dos seguintes genes, envolvidos diretamente na amelogênese, podem ter influência na ocorrência de HMI: *AMELX*, *ENAM*, *AMBN*, *BMP2*, *BMP4*, *BMP7*, *DLX3*, *FAM83H*, *FGFR1*, *MMP20*, *TUFT1* e *TFIP11*. Além disso, polimorfismos dos seguintes genes da resposta imune também mostraram associação com HMI: *TGFBR1*, *DEFB1*. Dentre os genes envolvidos na formação de estruturas craniofaciais e genes reguladores celulares, polimorfismos do *SCUBE1* e do *VDR*, respectivamente, mostraram associação com HMI. Mais estudos reproduzindo a análise de polimorfismos em populações de diferentes locais e com diferentes graus de heterogeneidade são necessários para elucidar melhor o papel da genética no desenvolvimento da HMI.

Palavras chave: Hipomineralização Molar Incisivo. Etiologia. Genética

## ABSTRACT

TEIXEIRA, Thamires Pereira de Souza. *Influence of genetics on the occurrence of molar incisor hypomineralization: a scoping review*. 2022. 51 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

This review aimed to identify evidence of the association between genetic factors and the etiology of MIH. Primary research studies (humans or animals models), developed as original research and case reports could be included. The search strategy was conducted in multiple electronic databases, including Pubmed, BVS, Embase, Web of Science, and Scopus. After removing the duplicates, a total of 390 articles were analyzed. There were 269 papers excluded by title and 78 by abstract. Thus, 43 articles were read entirely, being only 15 selected for this review. There were 12 studies in humans, published between 2013 and 2021, 8 cross-sectional, 3 case-control, and 1 case report, carried out in Brazil, China, Slovenia, Turkey, Poland, Germany, and the USA, as well as 3 animal studies. All selected papers suggests an association between MIH and a genetic predisposition. It could also be verified that polymorphisms of the following genes, directly involved in amelogenesis, might be associated with the occurrence of MIH: *AMELX*, *ENAM*, *AMBN*, *BMP2*, *BMP4*, *BMP7*, *DLX3*, *FAM83H*, *FGFR1*, *MMP20*, *TUFT1*, and *TFIP11*. In addition, polymorphisms of the following immune response genes also indicated an association with MIH: *TGFBR1*, *DEFB1*. Regarding the genes involved in the formation of craniofacial structures and cellular regulatory genes, polymorphisms of *SCUBE1* and *VDR*, respectively, showed an association with MIH. More studies among the polymorphisms in populations from different locations and with different degrees of heterogeneity are needed to better understand the role of genetics in the development of MIH.

Keywords: Molar Incisor Hypomineralization. Etiology. Genetics

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura1 –	Fluxograma do processo de identificação, avaliação da elegibilidade e seleção dos estudos.....	19
Tabela 1 –	Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão.....	22
Tabela 2 –	Genes e polimorfismos avaliados nos 9 estudos em humanos incluídos na revisão e sua associação com HMI.....	46
Tabela 3 –	Interações gene-gene e gene-ambiente associadas significativamente com HMI em 3 estudos em humanos incluídos na revisão.....	50



## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AI	Amelogênese imperfeita
AIC	Critério de informação de Akaike
AMBN	Ameloblastina
AMELX	Amelogenina
AMTN	Amelotina
AQP5	Gene da proteína do canal de água
BMP	Proteína morfogenética óssea
BMP2	Proteína morfogenética óssea-2
BMP4	Proteína morfogenética óssea-4
BMP7	Proteína morfogenética óssea-7
DEFB1	Beta-Defensina 1
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DLX3	<i>Distal-Less Homeobox 3</i>
DZ	Dizigóticos
ENAM	Enamelina
EAPD	<i>European Academy Paediatric Dentistry</i>
FAM83H	Família com semelhança de sequência 83 membro H
FGFR1	Receptor 1 do fator de crescimento de fibroblastos
GPR68	Receptor 1 acoplado à proteína G
HLA DQ2	Antígeno leucocitário humano região DQ2
HLA DQ8	Antígeno leucocitário humano região DQ8
HMD	Hipomineralização de molares decíduos
HMI	Hipomineralização molar incisivo
IL4	Interleucina-4
IL7	Interleucina-7
IL10	Interleucina-10
IL17A	Interleucina-17A
ITBG6	Integrina beta-6
IRF6	Fator regulador de interferon 6
MMP20	Metaloproteinase-20

MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MZ	Monozigótico
KLK4	Peptidase 4 relacionada à calicreína
LAMA3	Subunidade alfa-3 da laminina
LAMB3	Subunidade beta-3 da laminina
PICO	Acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome
qPCR	Cadeia da Polimerase Quantitativa
SCUBE1	<i>Signal Peptide, CUB Domain And EGF Like Domain Containing 1</i>
ScR	<i>PRISMA for Scoping Review</i>
SLC24A4	Família 24 do portador de soluto
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeos únicos
STAT1	Transdutor de sinal e ativador da transcrição 1
TGFA	Fator de crescimento transformador alfa
TGFβ	Fator de transformação do crescimento beta
TUFT1	Tuftelina
TFIP11	Proteína 11 interagindo com o gene Tuftelina
VDR	Gene receptor de vitamina D
WDR72	Proteína 72 contendo repetição WD
μCT	Microtomografia Computadorizada

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
1	<b>PROPOSIÇÃO</b> .....	15
1.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	15
1.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	15
2	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	16
2.1	<b>Metodologia</b> .....	16
2.1.1	<u>Protocolo e registro da pesquisa</u> .....	16
2.1.2	<u>Pergunta da revisão</u> .....	16
2.1.3	<u>Crterios de inclusão e exclusão</u> .....	17
2.1.4	<u>Estratégia de busca</u> .....	17
2.1.5	<u>Seleção dos estudos e extração dos dados</u> .....	17
3	<b>RESULTADOS</b> .....	19
3.1	<b>Seleção dos estudos</b> .....	19
3.2	<b>Características dos estudos</b> .....	20
3.2.1	<u>Estudos em humanos</u> .....	20
3.2.2	<u>Estudos em animais</u> .....	21
3.3	<b>Síntese dos resultados</b> .....	34
4	<b>DISCUSSÃO</b> .....	36
	<b>CONCLUSÃO</b> .....	40
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
	<b>APÊNDICE A – Estratégia de busca para a Revisão de Escopo</b> .....	45
	<b>APÊNDICE B – Genes e polimorfismos avaliados nos 9 estudos em humanos incluídos na revisão e sua associação com HMI</b> .....	46
	<b>APÊNDICE C – Interações gene-gene e gene-ambiente associadas significativamente com HMI em 3 estudos em humanos incluídos na revisão</b> .....	50

## INTRODUÇÃO

A Hipomineralização Molar Incisivo (HMI) refere-se a defeitos de características qualitativas de desenvolvimento do esmalte. Sua terminologia e conceitos clínicos foram melhor definidos em 2001, sendo posteriormente, conduzidos diversos estudos sobre a devida condição. A HMI afeta pelo menos um dos quatro primeiros molares permanentes, sendo frequentemente associada ou não a incisivos permanentes também afetados (1). Há também a possibilidade do tal defeito em segundos molares decíduos, cúspides de caninos e pré-molares permanentes (2).

Clinicamente, os dentes afetados apresentam um esmalte com espessura normal, porém com opacidades bem demarcadas, sendo possível diferenciar a área afetada da sadia (2). As opacidades apresentam tons que variam desde o branco/creme até o amarelo/amarronzado. Outra característica do esmalte hipomineralizado, é a porosidade aumentada em sua composição. A consequência é um esmalte mais fragilizado, sendo suscetível a fraturas pós eruptivas, decorrentes de esforços mastigatórios (3).

São diagnosticados como HMI os defeitos de, no mínimo 1 mm, sendo capazes de atingir grande extensão da coroa (3). Para o seu diagnóstico, deve-se observar os seguintes critérios: opacidades demarcadas, fratura pós eruptiva do esmalte, restaurações atípicas, a exodontia de molares devido ao HMI e a não erupção de molares ou incisivos (2).

A classificação de sua severidade deve considerar os casos leves como opacidades branco/creme, sem degradação do esmalte. Nos casos mais severos, as opacidades tendem a apresentar uma coloração amarela/amarronzada, havendo um comprometimento estético, fraturas pós eruptivas, causando uma descontinuidade no esmalte, além de uma hipersensibilidade dentária, afetando sua função (3).

Estudos sobre HMI são conduzidos em diversos países e sua prevalência varia entre 2,4% a 40,8% (4, 5). A prevalência global atual é de 14,2% (6). De acordo com a literatura existente, não há predileção confirmada por sexo, ou seja, este dado varia de acordo com o estudo. Há uma grande variação no número de casos, já que, de acordo com a *European Academy Paediatric Dentistry* (EAPD),

nem todos os estudos utilizaram os mesmos critérios e métodos de diagnóstico, não sendo possível ser feita uma comparação precisa (3).

A etiologia da HMI é bastante discutida, tendo vários fatores etiológicos apontados, porém a força das devidas evidências científicas ainda apresenta variações (7). Acredita-se que a HMI tenha etiologia multifatorial, não apenas uma única causa. Estudos associam a condição a diversos fatores. Eventos pré, peri e pós natais, como doenças maternas, uso de certos medicamentos durante a gravidez, casos de prematuridade e complicações no parto, além de doenças infantis nos primeiros anos de vida, em particular a febre, asma ou pneumonia, possui um limitado número de associações em estudos etiológicos (8).

Uma possível associação de fatores pré-natais ao desenvolvimento da HMI é investigada. Em uma revisão sistemática, com meta-análise, associações como o tabagismo na gravidez, foram vistas em um número limitado, porém sem resultados significativos. O mesmo ocorre para fatores perinatais, como a prematuridade, o baixo peso ao nascer, cesárias e complicações no parto (8).

Doenças na primeira infância, especificamente até três a quatro anos de idade, são bastante associadas como possíveis fatores etiológicos. Resultados significativos foram encontrados em pesquisas que abordam doenças respiratórias, como a asma e pneumonia. Outras doenças, como bronquite, doenças renais e gastrointestinais, adenoidite e otite média também foram apontadas, mas com poucas evidências, sendo necessários mais estudos (8).

A exposição infantil a dioxinas e bisfenóis, agentes poluentes que se acumulam na cadeia alimentar e são secretados no leite humano, também foram indicados como possível fator etiológico (9). Em um estudo longitudinal, os níveis de exposição das devidas toxinas e a duração da amamentação não estavam associados a HMI (10).

Recentemente, foi apontada uma possível influência genética no desenvolvimento da HMI. Como a amelogenese é regulada por processos genéticos, qualquer distúrbio à função dos ameloblastos que ocorra principalmente nas últimas fases do processo, pode causar alterações que afetam as vias moleculares, resultando em consequências como a hipomineralização do esmalte, por exemplo (11, 12).

O esmalte dentário é formado a partir de uma matriz extra-celular derivada da síntese e secreção de proteínas pelos ameloblastos. Na fase pré-secretória, moléculas do grupo dos fatores de crescimento (*TGFβ*), secretadas pelos odontoblastos, iniciam a sinalização para a diferenciação dos ameloblastos. Ao longo do processo da amelogênese, incluindo as fases pré-secretória, secretória, de transição e de maturação, inúmeras moléculas, incluindo proteínas, enzimas e moléculas sinalizadoras, são essenciais na codificação da formação do esmalte. Dentre as proteínas, destacam-se: Ameloblastina (*AMBN*), Amelogenina (*AMELX*), Enamelina (*ENAM*), Tuftelina (*TUFT1*), Amelotina (*AMTN*) e Proteína de matriz não-extracelular (*FAM83H*). Dentre as enzimas, destacam-se a Kalikreina 4 (*KLK4*) e Metaloproteinase 20 (*MMP20*). Dentre as moléculas sinalizadoras, destacam-se: Proteínas morfogenéticas (*BMPs*) e Fatores de crescimento (*TGFβ*) (13, 14).

A amelogênese propriamente dita é dividida em três estágios principais: secreção, transição e maturação. O estágio de secreção, também chamado de produção proteica, é o estágio em que é depositada a matriz que determinará a espessura do esmalte, formada principalmente pelas proteínas *AMBN*, *AMELX* e *ENAM*. A *AMELX* representa cerca de 90% da matriz proteica, enquanto os 10% restantes são compostos por *AMBN* e *ENAM*. Além das proteínas, são secretadas também proteinases que vão iniciar sua atividade proteolítica no estágio de transição. Na fase de secreção, os ameloblastos têm estrutura longa, afilada e estão organizados bem juntos uns dos outros e os cristais de esmalte crescem em comprimento. A medida em que os cristais aumentam em extensão, a camada de esmalte se expande (15). O estágio de transição se inicia à medida que os cristais alcançam seu comprimento total. Observa-se, então, a diferenciação dos ameloblastos que reorganizam suas estruturas celulares, perdendo quase metade do seu comprimento. Cerca de 25% dos ameloblastos têm morte celular por apoptose. A expressão de enzimas proteolíticas como a *KLK4* e *MMP20* inicia-se abruptamente e segue aumentando progressivamente, fazendo com que as proteínas praticamente desapareçam até o final do estágio de maturação (15). Ao longo do estágio de maturação, os cristais crescem em largura e espessura e, gradativamente, o esmalte vai sofrendo o processo de mineralização e endurecimento. Este processo é dependente da clivagem das proteínas ou a deposição de íons fica inibida pela persistência de proteínas nos cristais ou nos espaços interprismáticos (16, 17).

A amelogênese é um processo molecular complexo. Variações genéticas que modifiquem a sinalização dos ameloblastos podem resultar em alterações na deposição e/ou na mineralização do esmalte (14). A proteólise seletiva das proteínas do esmalte é um dos principais fatores na determinação da formação do esmalte e não é difícil entender que defeitos genéticos que alterem a função enzimática de degradação das proteínas resultam em alterações patológicas do esmalte (15).

Os polimorfismos são mutações genéticas considerados elementos chave para o estudo da genética humana e podem ser usados como marcadores para rastrear a herança de variantes do genoma em família e populações. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são os mais simples e mais comuns de todos os polimorfismos. Nos SNPs, ocorre a substituição de uma base do par de bases do nucleotídeo num determinado local do gene. Os SNPs são comuns e surgem, em média, a cada 1000 pares de bases do genoma. O fato de serem comuns não significa que não tenham nenhum efeito sobre a saúde. As alterações relacionadas aos SNPs parecem ser relativamente sutis, modificando a susceptibilidade a doenças, mais do que causando a doença propriamente dita (18).

A amelogênese imperfeita (AI) é um exemplo de uma condição caracterizada pelos defeitos de desenvolvimento do esmalte para a qual já foi confirmada a etiologia genética. Variações em genes que codificam proteínas específicas da amelogênese têm papel essencial na causa de diferentes subtipos da AI, que podem ser de característica ligada ao X, autossômica dominante ou autossômica recessiva. A AI pode manifestar fenótipo hipoplásico ou hipomineralizado, sendo que 14 subtipos de AI já foram reconhecidos (14) (19). Uma mutação no gene *AMELX* foi identificada pela primeira vez como causa de AI em 1991, demonstrando o papel essencial desempenhado por este gene na decodificação de processos moleculares na amelogênese (20).

Atualmente, mais de trezentas mutações de genes envolvidos na amelogênese já foram identificadas em famílias portadoras de AI, a maioria relacionada aos genes *AMELX*, *ENAM*, *FAM83H*, *FAM20A* e *MMP20*. Variantes de genes como, *DLX3*, *LAMB3*, *KLK4*, *WDR72*, *SLC24A4*, *ITBG6*, *LAMA3*, *GPR68*, *AMBN* e *AMTN* também já foram identificadas como relacionadas à AI (*AI LOVD*: <http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/>) (38)

Desde a descrição da HMI em 2001 (1), as discussões em torno da sua etiologia estiveram direcionadas para busca de fatores ambientais relacionados a

insultos no período de mineralização dos primeiros molares e incisivos permanentes, ou seja, do final do período gestacional até cerca de 3 anos de idade. A dificuldade em estabelecer uma relação consistente de causa e efeito com fatores de risco ambientais pré-, peri- ou pós-natais e, mais recentemente, o fato de se constatar que o mesmo padrão de hipomineralização pode afetar outros dentes permanentes além dos primeiros molares e incisivos, fez com que os olhares se voltassem para a busca de um componente genético que pudesse melhor explicar a ocorrência da condição (12, 21).

Ainda há um número limitado de estudos sobre a contribuição genética na etiologia multifatorial da HMI. Até a presente data, não há registros e nem revisões sistemáticas publicadas abordando tal tema. Por este motivo, a presente pesquisa será uma Revisão de Escopo, tendo como objetivo identificar e analisar as evidências existentes.



# 1 PROPOSIÇÃO

## 1.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi identificar na literatura, através de uma revisão de escopo, as evidências da associação de fatores genéticos na etiologia da Hipomineralização Molar Incisivo.

## 1.2 Objetivos específicos

- a) identificar estudos que avaliaram a associação entre fatores genéticos e ocorrência de hipomineralização do esmalte dentário;
- b) identificar marcadores genéticos associados à hipomineralização do esmalte dentário.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo será uma revisão de escopo baseada na metodologia estabelecida pelo *Joanna Briggs Institute (JBI)*.

### 2.1 Metodologia

#### 2.1.1 Protocolo e registro da pesquisa

O estudo consiste numa Revisão de Escopo baseada na metodologia desenvolvida pelo Joanna Briggs Institute (JBI), disponível no JBI Manual for Evidence Synthesis (22), congruente com a lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (23).

O registro da pesquisa foi realizado na Plataforma *Open Science Framework*, disponível em [osf.io/epfs8](https://osf.io/epfs8) / doi:10.17605/OSF.IO/MWNYT (24).

#### 2.1.2 Pergunta da revisão

O estudo procurou responder a pergunta: “Quais são as evidências disponíveis sobre a influência genética na etiologia da HMI?”.

Seguindo a metodologia JBI, a pergunta da pesquisa foi formulada de acordo com a estratégia P- *population*, C- *concept* e C-*context*, de modo que: P- humanos ou animais com hipomineralização molar-incisivo; C- estudos genéticos no esmalte hipomineralizado; C- etiologia da HMI.

### 2.1.3 Crítérios de inclusão e exclusão

Para compor a revisão, foram selecionados estudos primários, realizados com humanos ou animais sobre o tema, no formato de pesquisas originais, além de relatos de casos.

Foi utilizado um filtro de tempo para a busca, sendo aceitos estudos de 2001 em diante, ano em que foi proposta na literatura a definição da hipomineralização molar incisivo (1). Não houve limitações de idiomas na pesquisa. Foram excluídos artigos que não contemplam o tema em geral, além de revisões de literatura. As duplicatas foram identificadas e sinalizadas.

### 2.1.4 Estratégia de busca

A partir da estratégia de busca PCC, foram definidas as palavras-chave utilizadas para as pesquisas, assim como os seus sinônimos. É importante salientar que, cada base teve sua pesquisa específica, utilizando números diferentes de descritores, adequando-se a cada norma. Uma bibliotecária auxiliou no processo da estratégia de busca. A estratégia de busca está exemplificada no APÊNDICE A.

As buscas nas bases de dados, o levantamento bibliográfico e a seleção dos artigos foram realizados entre dezembro/2020 e novembro/2021. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram: *MEDLINE (PUBMED)*, *Embase*, *Scopus*, *Web Of Science* e *BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)*. Não foram incluídos estudos originários da busca na literatura cinza e nem na leitura das referências.

### 2.1.5 Seleção das evidências e extração dos dados

A seleção dos estudos, com base nos critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente, foi realizada por dois avaliadores treinados (TPST e PSA), sendo necessário um terceiro avaliador em casos de discordância (VMS).

As referências foram inseridas no programa *Endnote Web* (Thomson Reuters, San Francisco, CA, USA). Depois de eliminadas as duplicatas, a primeira etapa foi a triagem de artigos pelos títulos. Em seguida, na segunda etapa, artigos que não foram excluídos pelo título, tiveram seus resumos lidos e avaliados. Nas duas primeiras etapas, foram excluídos artigos que fugiram do tema da pergunta da pesquisa ou que não se encaixavam nos critérios de inclusão. Artigos não excluídos por título ou resumo, passaram para a etapa seguinte de leitura do texto na íntegra. Nesta etapa, também foram analisadas as referências de cada artigo selecionado, visando identificar estudos adicionais.

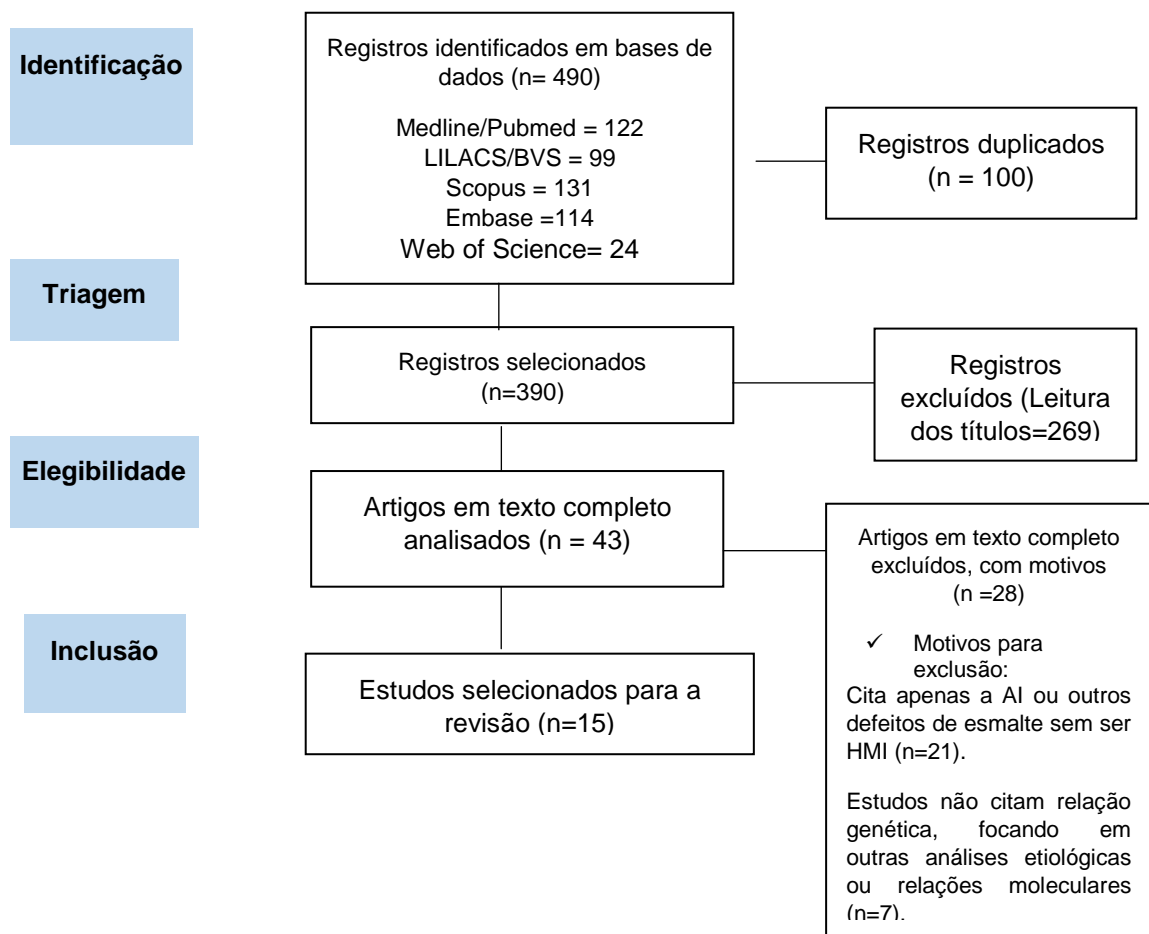
Para a extração dos dados de cada estudo, foi elaborada uma planilha no Programa *Microsoft Office Excel v.14.7* (Microsoft Corp, Seattle, WA, USA) onde foram registradas as seguintes informações: autores, ano, local de realização do estudo, desenho do estudo, amostra, variável dependente ou desfecho, variáveis independentes ou fatores de exposição, principais resultados e conclusão. Assim, os artigos selecionados tiveram os seus dados mapeados com o objetivo de registrar as principais informações, resultados e as descobertas relevantes para a revisão.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Seleção dos estudos

Um total de 490 artigos foram recuperados a partir da busca nas bases de dados. Após a identificação das duplicatas, restaram 390 artigos para análise. Na primeira fase, 269 artigos foram excluídos após leitura de títulos e 78 artigos após a leitura dos resumos. Assim, 43 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 15 foram selecionados para a revisão, conforme visto na figura a seguir. Não foram recuperados estudos a partir da análise das referências dos artigos selecionados.

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, avaliação da elegibilidade e seleção dos estudos



Fonte: A autora, 2022.

## 3.2 Características dos estudos

Uma síntese das características dos estudos está apresentada na tabela 1.

### 3.2.1 Estudos em humanos

Dos 15 estudos, 12 foram estudos em humanos, publicados entre 2013 e 2021. Oito seguiram o desenho transversal (11, 12, 25, 26, 28, 30, 33, 35), 3 foram estudos caso-controle (27, 29, 31) e 1 foi um relato de caso (32). Os estudos foram baseados em amostras do Brasil (11, 12, 25, 26, 27, 30, 33), China (29), Eslovênia (28), Turquia (12, 25), Polônia (31), Alemanha (35) e dos EUA (32). Três estudos referem-se à mesma amostra de uma população brasileira (11, 26, 33). O desfecho para 10 estudos (11, 12, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 35) foi a presença de hipomineralização do esmalte em dentes permanentes caracterizada pela HMI, diagnosticada de acordo com o critério EAPD. Apenas 1 estudo (31) usou o critério DDE e avaliou dentição decídua, ao invés, da permanente.

Dos 9 estudos que consideraram polimorfismos genéticos como variáveis independentes, 6 estudos (12, 28, 29, 31, 33, 35) utilizaram genes relacionados à amelogênese, 3 estudos (11, 28, 29) utilizaram genes relacionados à resposta imune, 1 estudo (27) avaliou receptores de Vitamina D e 1 estudo (29) avaliou gene relacionado a proteínas do canal de água. A influência de genes isolados foi avaliada por 9 estudos (11, 12, 25, 27, 28, 29, 31, 33, 35), enquanto a interação gene-gene foi avaliada por 3 estudos (11, 25, 29) e a interação gene-ambiente por 2 estudos (11, 25). Um estudo (26) avaliou o padrão de herança genética da HMI. Um estudo (30) avaliou o padrão de distribuição da HMI entre gêmeos, baseado somente no fenótipo, sem análise genética.

### 3.2.2 Estudos em animais

Foram 3 estudos (34, 36, 37) conduzidos com camundongos realizados nos EUA (36, 37) e no Canadá (34). Nos 3 estudos, o desfecho foi a presença de alterações na mineralização do esmalte dentário, considerando seu aspecto clínico (34, 36) e ultraestrutural (37). Como variáveis independentes foram consideradas a expressão nula (-/-) do gene *AMTN* (34), do gene *VDR* (-/-) (36) e dos genes *AMELX* (-/-), *ENAM* (-/-) e *MMP20* (-/-) (37).

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) foi a principal análise realizada (34, 36, 37). Dois estudos (34, 36) também analisaram as amostras por meio de Microtomografia Computadorizada ( $\mu$ CT) e 1 estudo (37) utilizou a Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (qPCR) avaliando aspectos histológicos e imuno-histoquímicos.

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continua)

Autor Ano Local Desenho	Amostra	Desfecho/ Variável dependente	Fator(es) de exposição/ Variáveis independentes	Metodologia de análise	Resultados	Comentário/ Conclusão autores
<b>Bezamat et al.</b> <b>2021.</b> <b>Brasil e Turquia.</b> <b>Transversal</b>	1065 indivíduos de quatro coortes: 356 de Curitiba BR, 200 de Curitiba BR, 174 do Rio de Janeiro BR e 355 de Istambul, Turquia.	Presença de HMI (critério EAPD).	Presença de SNPs do gene <i>IRF6</i> (rs2073487, rs2013162, rs17015215, rs861019, rs642961) e do gene <i>TGFA</i> (rs2902345, rs2166975, rs1523305, rs930655).  Doenças respiratórias, desnutrição, intolerância alimentar, infecções, medicações a partir dos 3 anos.	Análise de DNA a partir de coleta de saliva como material genético.	Não foram observadas associações significativas entre os SNPs avaliados e HMI.  Na coorte do Rio de Janeiro, interações gene-gene entre <i>TGFA</i> rs1523305 e <i>IRF6</i> rs642961 ( $p = 0.03$ , OR = 1.77) e entre <i>IRF6</i> rs2073487 e <i>TGFA</i> rs2902345 ( $p = 0.04$ , OR = 1.60) foram significativas para a ocorrência de HMI.  Na coorte de Istambul, significância estatística mais robusta ( $p < 0,0004$ ) foi observada para as interações entre <i>TGFA</i> rs930655 e todos os marcadores do <i>IRF6</i> .  A interação gene-ambiente foi significativa para o uso de medicamentos a partir dos 3 anos. Na coorte de Curitiba, a interação foi significativa considerando todos o SNPs dos genes <i>IRF6</i> e <i>TGFA</i> . Na coorte do Rio de Janeiro, foram significativas somente as interações com os SNPs do gene <i>IRF6</i> .	A interação entre os genes <i>IRF6</i> e <i>TGFA</i> esteve envolvida na ocorrência da HMI em certas populações. Nenhum dos dois genes mostrou papel relevante isoladamente, mas seu efeito tornou-se evidente quando as crianças usaram medicamentos em torno dos três anos de idade.



Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

<b>Jeremias et al. 2021</b>	101 núcleos familiares (391 indivíduos), sendo 79 com 1 membro afetado por HMI e 22 com, pelo menos 2 membros afetados por HMI. As crianças afetadas tinham de 6 a 12 anos.	Presença de HMI (critério EAPD).	Modelo de transmissão da HMI.	Análise de transmissão da HMI realizada após o diagnóstico da condição.	O modelo de transmissão codominante (AIC 308.365) foi o único que não se diferenciou significativamente ( $p = 0,159$ ) do parâmetro referência de AIC (305.191).	O modelo de transmissão codominante é o padrão mais provável de herança da HMI. Os dados sugerem que a HMI é uma doença geneticament e complexa.
<b>Araraquara, SP, Brasil.</b>						
<b>Transversal</b>						
<b>Fatturi et al. 2020</b>	352 crianças de 8 anos de idade, sendo 264 com HMI (caso) e 88 crianças sem HMI (controle).	Presença de HMI e/ou HMD (critério EAPD).	Presença de SNPs no gene <i>VDR</i> (receptor da vitamina D) (rs2228570 Folk 1 A>G e rs739837 TaqI, G>T).	DNA extraído de células da mucosa oral após bochechos de 5ml de solução de glicose 3%.	A presença ou ausência de HMI ou HMD não teve associação significativa com os SNPs avaliados.  A HMI afetando molares e incisivos (severa) foi significativamente mais frequente na presença do SNP rs 739837 genótipo GT (RP = 2,40; IC = 1,08 – 5,31; $p = 0,03$ ) e alelo G (RP = 2,34; IC = 1,08 – 5,07; $p = 0,03$ ).	SNPs do gene <i>VDR</i> não estiveram associados a ocorrência de HMI ou HMD. Entretanto, a presença de pelo menos um alelo G do SNP rs 739837 esteve associada à
<b>Curitiba, PR, Brasil.</b>						
<b>Caso-controle</b>						

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

						prevalência do fenótipo mais severo da HMI
<b>Hocevar et al.</b> <b>2020</b> <b>Liubliana, Eslovênia.</b> <b>Transversal</b>	113 crianças, com idade média 13,2 anos, variando de 12,3 a 14,1, sendo 22 com HMI.	Presença de HMI (critério EAPD).	Presença de SNPs em genes relacionados à amelogênese (ENAM rs3796704, COL14A1 rs4870723, MMP20 rs2245803, AMELX rs2106416, AMBN rs546778141, TUFT1 rs3828054, AMTN rs35286445 e rs7660807) e genes da resposta imune (HLA-DQ2 e HLA-DQ8)	DNA extraído de amostras sanguíneas.	A presença dos alelos HLA DQ2 e DQ8 não foi significativamente diferente entre os grupos com ou sem HMI.  O SNP rs2245803 no gene <i>MMP20</i> esteve significativamente associado a uma maior probabilidade de desenvolvimento da HMI (OR = 2,796; IC = 1,075-4,783; p = 0,0496).  Os demais SNPs pesquisados não tiveram associação significativa com a presença de HMI.	Apesar da amostra limitada, os resultados sugerem que o SNP rs2245803 no gene <i>MMP20</i> pode influenciar no desenvolvimento da HMI.
<b>Pang et al.</b> <b>2020</b> <b>Foshan, China.</b> <b>Caso-controle</b>	430 crianças, de 12-13 anos de idade, sendo 86 com HMI (casos) e 344 sem HMI (controles).	Presença de HMI (critério EAPD).	Presença dos seguintes SNPs isoladamente ou interativamente de genes relacionados à amelogênese ( <i>ENAM</i> rs12640848, <i>AMBN</i> rs13115627, <i>AMELX</i> rs946252, <i>TFIP11</i> rs134143 e	DNA extraído a partir de amostras de 2ml de saliva não estimuladas (sem bochechos).	O SNP <i>AMBN</i> rs13115627 genótipo GG foi significativamente mais frequente em crianças sem HMI (p = 0,042), indicando um possível fator protetor.  O SNP <i>MMP20</i> rs1784418 genótipo TT foi significativamente mais frequente em crianças com HMI, indicando que esta variante é um fator de risco relevante para HMI (OR = 2,02; IC = 1,63-3,52; p = 0,013).	O estudo relatou que o SNP <i>MMP20</i> rs1784418 genótipo TT e o alelo C e <i>DEFB1</i> rs1800972 genótipos CC foram

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

<p>rs2097470, <i>MMP20</i> rs1612069 e rs1784418, <i>TUFT1</i> rs17640579 e rs3790506), à resposta imune (<i>DEFB1</i> rs11362 e rs1800972, <i>LTF</i> rs4547741, <i>MBL2</i> rs1800450, <i>MASP2</i> rs10779570) e gene de Proteína do canal de água (<i>AQP5</i> rs1996315 e rs923911).</p>	<p>Os demais SNPs de genes relacionados à amelogênese não mostraram associação significativa com HMI.</p> <p>O SNP <i>DEFB1</i> rs1800972 genótipo CC (OR = 2,28; IC = 1,26-4,11; p = 0,006) e Alelo C (OR = 2,42; IC = 1,49-3,95; p = 0,001) foi significativamente mais frequente em crianças com HMI.</p> <p>Os demais SNPs de genes relacionados à resposta e à proteína do canal de água não mostraram associação significativa com HMI.</p> <p>Em relação a influência de interação gene-gene, observou-se associação significativa com HMI para a interação entre os SNPs <i>AQP5</i> rs1996315 genótipo AG e <i>AQP5</i> rs923911 genótipo AC (OR = 3,60; IC = 1,14-11,31; p = 0,021).</p>	<p>relacionados a um risco aumentado de HMI, enquanto o <i>AMBN</i> rs13115627 genótipo GG pode ser protetor contra HMI em nossa população.</p> <p>Encontramos uma interação gene-gene significativa na combinação entre rs1996315 e rs923911 do gene <i>AQP5</i> que foi associado com HMI.</p>
---	--	--

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

<b>Bussaneli et al.</b> <b>2019</b> <b>Araraquara, SP, Brasil</b> <b>Transversal.</b>	101 núcleos familiares (391 indivíduos), sendo 79 com 1 membro afetado por HMI e 22 com, pelo menos 2 membros afetados por HMI.  As crianças afetadas tinham de 6 a 12 anos.	Presença de HMI, severidade (leve/severa) da HMI (critério EAPD).	Transmissão de SNPs em 11 genes relacionados à resposta imune ( <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL4</i> , <i>IL6</i> , <i>IL8</i> , <i>IL10</i> , <i>TNF</i> , <i>IL17A</i> , <i>TGFBR1</i> , e <i>STAT1</i> ) e sua interação com genes da amelogênese.	DNA extraído de células da mucosa oral após bochechos de 3ml de solução de glicose 3%.	Não houve diferença significativa na transmissão de SNPs dos genes da resposta imune quando comparados indivíduos com e sem HMI.  Quando se considerou a severidade da HMI, observou-se maior frequência de transmissão do alelo G do SNP <i>TGFBR1</i> rs10733708 para pacientes com HMI severa (OR = 3,5; IC = 1,1-10,6; p = 0,039) em comparação com o alelo A.  As seguintes interações de genes da resposta imune com genes do desenvolvimento dentário foram transmitidas com maior frequência para crianças com HMI: <i>IL4</i> (rs2070874)/ <i>TUFT1</i> (rs7526319) Alelos CT (p = 0,03)  <i>IL4</i> (rs2070874)/ <i>BMP2</i> (rs2355767) Alelos CG (p = 0,001)  <i>IL4</i> (rs2070874)/ <i>AMELX</i> (rs6654939) Alelos CT (p = 0,006)  <i>IL17A</i> (rs2275913)/ <i>AMELX</i> (rs6654939) Alelos GT (p = 0,003)  <i>IL10</i> (rs1800872)/ <i>AMELX</i> (rs6654939) Alelos GT (p = 0,0009)  <i>IL1A</i> (rs1800587)/ <i>AMELX</i> (rs6654939) Alelos GT (p = 0,03)  <i>STAT1</i> (rs3771300)/ <i>AMELX</i> (rs6654939) Alelos	A interação positiva observada para o <i>AMELX</i> , <i>BMP2</i> e <i>TUFT1</i> com genes da resposta imune associados à resposta inflamatória a doenças consideradas como potenciais fatores etiológicos da HMI (asma, otite, infecções do trato respiratório e alergias) sugere um efeito aditivo conferindo uma maior susceptibilidade
--	--	---	---	--	--	---

					GT (p = 0,0009)	de à HMI.
					Determinadas interações entre os genes <i>AMELX</i> , <i>TUFT1</i> e <i>BMP2</i> com genes da resposta imune foram mais frequentes em crianças com HMI.	Polimorfismos de genes da resposta imune, como <i>IL10</i> e <i>IL17A</i> , são reportados com fatores de risco para asma e otite.
					Interação significativa ambiente-gene foi observada somente entre o <i>TGFBR1</i> e pneumonia (OR = 0,15; IC 0,03-0,68; p = 0,01)	
<b>Teixeira et al. 2018</b>	167 pares de gêmeos de 8-15 anos de idade, sendo 94 pares monozigóticos (MZ) e 73 dizigóticos (DZ).	Co incidência da presença de HMI (critério EAPD) nos pares de gêmeos.	Tipo gemelar: MZ ou DZ.  Condições pré- e perinatais.  Infecções, febre e uso de antibióticos na primeira infância.  Fatores sócio-econômicos.	-----	Co incidência da presença de HMI foi significativamente mais comum entre os gêmeos MZ (p=0,02).  Ambos com HMI: 65,5% MZ; 34,5% DZ. Apenas um com HMI: 37,5% MZ; 62,5% DZ.  HMI foi mais frequente em crianças de nível sócio-econômico mais alto (RP = 4,60 (IC = 1,51-14,05) e quando a mãe teve sangramento durante a gestação (RP = 5,70 (IC = 1,16-28,14).	Os resultados do estudo apoiam a teoria de que eventos genéticos, combinados com a influência de fatores ambientais, estão associados à ocorrência de HMI.

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

<b>Gerreth et al. 2017</b>	26 crianças (idade = 24,9 meses; DP = 6,67) com DDE (casos) e	Presença de defeitos do esmalte na dentição decídua	Presença de SNPs nos genes <i>ENAM</i> , <i>AMELX</i> , <i>AMBN</i> , <i>TUFT1</i> e <i>TFIP11</i> .	DNA extraído através de amostras de salivas obtidas por meio de swabs bucais	Os SNPs mais frequentes dentre os casos foram: <i>AMBN</i> rs4694075 genótipo CC (OR = 5,88; IC = 1,6-20,9; p = 0,0062); <i>AMELX</i> rs17878486 genótipo TT (OR = 7,67; IC = 1,84 – 31,97; p = 0,0052) e alelo T (OR = 4,34; IC 1,9-9,95; p = 0,005).	Casos e controles tiveram expressão gênica e genotípica significativamente diferente para os genes <i>AMBN</i> e <i>AMELX</i> que são genes que codificam as proteínas mais abundantes no esmalte dentário, ameloblastina e amelogenina.
<b>Posnânia, Polônia. Caso-Controle</b>	26 crianças (idade = 32,5 meses; DP = 4,56) sem DDE (controles).	(opacidades demarcadas, opacidades difusas, hipoplasia, segundo o critério DDE).			Nos controles, o SNP <i>AMBN</i> rs4694075 alelo T foi mais frequente (OR = 2,73; IC = 1,21-6,16; p = 0,0157), sugerindo ser um marcador de proteção.  Não foram observadas diferenças significativas entre casos e controles em relação aos SNPs dos genes <i>ENAM</i> , <i>TUFT1</i> e <i>TFIP11</i> .	
<b>Kello 2017</b> <b>Pittsburgh, PA, USA</b> <b>Relato de caso</b>	Mulher de 35 anos com HMI.	----	-----	----	Histórico de febre alta e uso de amoxicilina antes dos 3 anos de idade. Irmão gêmeo DZ não afetado por HMI. Sugere-se a predisposição genética pelo fato do irmão mais novo e a avó materna também serem afetados por HMI.	

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

<p><b>Jeremias et al.</b></p> <p><b>2016</b></p> <p><b>Araraquara, SP, Brasil.</b></p> <p><b>Transversal</b></p>	<p>101 núcleos familiares (391 indivíduos), sendo 79 com 1 membro afetado por HMI e 22 com, pelo menos 2 membros afetados por HMI.</p> <p>As crianças afetadas tinham de 6 a 12 anos.</p>	<p>Presença de HMI (critério EAPD).</p>	<p>Transmissão de SNPs em genes associados à amelogenese.</p> <p>Foram avaliados 63 SNPs de 21 genes.</p>	<p>DNA extraído de células da mucosa oral após bochechos de 3ml de solução de glicose 3%.</p>	<p>Os seguintes SNPs foram significativamente mais frequentemente transmitidos para os indivíduos com HMI:</p> <p><i>FAM83H</i> rs7821494 Alelo C (p = 0.00004)</p> <p><i>AMBN</i> rs34367704 Alelo G (p = 0.0457)</p> <p><i>BMP2</i> rs3789334 Alelo G (p = 0.0144)</p> <p><i>BMP7</i> rs6099486 Alelo T (p = 0.0457)</p> <p><i>BMP4</i> rs762642 Alelo G (p = 0.0075)</p> <p><i>ENAM</i> rs7664896 Alelo G (p = 0.0332)</p> <p><i>MMP20</i> rs1711399 Alelo C (p = 0.0136)</p> <p><i>MMP20</i> rs1711423 Alelo C (p = 0.0344)</p> <p><i>DLX3</i> rs2278163 Alelo T (p = 0.0252)</p> <p><i>FGFR1</i> rs6996321 Alelo G (p = 0.0344)</p> <p><i>AMELX</i> rs5979395 Alelo G (p = 0,0015)</p> <p><i>AMELX</i> rs56654939 Alelo T (p = 0,02)</p> <p><i>AMELX</i> rs56654939 Alelo G (p = 0,0000)</p>	<p>Este estudo de base familiar identificou que polimorfismos de genes associados ao desenvolvimento do esmalte foram mais frequentemente transmitidos para crianças que desenvolveram HMI, indicando a influência genética na ocorrência da condição.</p> <p>Mais estudos são necessários para investigar as interações genético-ambientais que podem influenciar a ocorrência de HMI.</p>
<p><b>Nakayama et al.</b></p> <p><b>2015</b></p> <p><b>Toronto, Canadá</b></p> <p><b>Modelo murino.</b></p>	<p>Camundongos com deficiência do gene <i>AMTN</i>.</p>	<p>Alterações na mineralização e estrutura do esmalte dentário dos incisivos inferiores.</p>	<p>Expressão nula do gene <i>AMTN</i>.</p>	<p>----</p>	<p>A MEV, observou-se que o esmalte dentário dos camundongos com expressão nula do gene <i>AMTN</i> teve um retardo na mineralização, densidade mineral reduzida, e remanescente de conteúdo proteico nos espaços interprismáticos e camada superficial densa, aprismática e rugosa.</p> <p>Histologicamente, não foram observadas alterações morfológicas nos ameloblastos. O atraso na</p>	<p>A deficiência de <i>AMTN</i> nos camundongos levou à formação de um esmalte com fenótipo consistente com hipomineralização.</p>

---

					mineralização foi confirmado pela presença de matriz orgânica ácido-resistente.	
<b>Kühnisch et al.</b>	688 pacientes (idade média = 10,2 anos DP = 0,2), sendo 88 (13,2%) com HMI.	Presença de HMI (critério EAPD).	Presença de SNPs em genes associados ao desenvolvimento do germe dentário e do esmalte dentário.	DNA extraído de amostras sanguíneas.	O SNP rs13058467 do gene <i>SCUBE1</i> foi significativamente mais frequente em pacientes com HMI ( $p < 1E-5$ ).  Não foram observadas diferenças significativas em relação aos genes <i>AMBN</i> , <i>AMTN</i> , <i>MMP20</i> , <i>TUFT1</i> .	O estudo identificou o gene <i>SCUBE1</i> , que desempenha papel biologicamente plausível no desenvolvimento dentário, como um potencialmente associado à HMI.
<b>2014</b>						
<b>Munique, Alemanha</b>						
<b>Transversal</b>					Os genes <i>ENAM</i> e <i>AMELX/Y</i> não foram avaliados.	

---



Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (continuação)

<p><b>Jeremias et al.</b></p> <p><b>2013</b></p> <p><b>Araraquara SP, Brasil; Istambul, Turquia.</b></p> <p><b>Transversal</b></p>	<p>405 indivíduos, sendo 160 do Brasil (71 com HMI e 89 sem HMI) e 245 da Turquia (163 com HMI e 82 sem HMI).</p>	<p>Presença de HMI (critério EAPD).</p>	<p>Presença de SNPs em genes associados à amelogenese.</p>	<p>DNA extraído a partir de amostras de 2ml de saliva não estimuladas (sem bochechos).</p>	<p>Na coorte brasileira, observou-se:</p> <p>a) nos casos de HMI, uma maior frequência do alelo G do marcador rs3796704 do gene <i>ENAM</i>, e efeito protetor à HMI do alelo A do mesmo marcador. (OR = 0,42; IC = 0,2 – 0,47; p = 0,02)</p> <p>b) nos casos de HMI severa, uma maior frequência do genótipo TT do marcador rs5997096 do gene <i>TFIP11</i> (p = 0,01);</p> <p>c) nos casos de HMI leve, uma maior frequência do genótipo TT do o marcador do gene <i>TFIP11</i> (p = 0,02).</p> <p>Na coorte turca, observou-se:</p> <p>a) indivíduos que carregavam o alelo G do polimorfismo <i>ENAM</i> rs3796704 tiveram chance significativamente mais alta de ter HMI (OR = 17,4; IC = 5,98-56,78; p = 1,2E-012);</p> <p>b) casos de HMI apresentaram maior frequência dos seguintes polimorfismos: <i>TUFT1</i> rs4970957 (p = 3,2E-023); <i>TUFT1</i> rs3790506 (p = 1,64E-011); <i>TFIP11</i> rs5997096 (p = 0,0003).</p>	<p>Os resultados sugerem que uma variação na expressão dos genes relacionados à amelogenese pode estar associada a uma predisposição à HMI.</p> <p>Considerando que o período de maturação do esmalte dentário comumente acometido pela HMI (primeiros molares permanentes e incisivos permanentes) corresponde ao último trimestre de gestação até o terceiro ano de vida da</p>
--	---	---	--	--	--	---

---

criança, é possível que a variação genética possa interagir de alguma forma com fatores ambientais.

---

<p><b>Zhang et al.</b> <b>2009</b> <b>Birmingham, AL, USA.</b> <b>Modelo murino</b></p>	<p>12 camundongos, sendo 6 selvagens e 6 com deficiência de <i>VDR</i>.</p>	<p>Alterações na mineralização do esmalte dentário.</p>	<p>Deficiência de <i>VDR</i>.</p>	<p>-----</p>	<p>A análise do MicroCT mostrou uma aceleração no processo de mineralização (maturação precoce). Ao final da maturação tardia, não observou diferença na densidade mineral do esmalte entre os camundongos com ou sem deficiência de <i>VDR</i>.</p>	<p>A deficiência de <i>VDR</i> provocou uma alteração na distribuição do padrão de mineralização nos incisivos de camundongos que estão em contínua erupção.</p>
---	---	---	-----------------------------------	--------------	--	--

---

Tabela 1 – Síntese das características e principais resultados dos 15 estudos incluídos na revisão (conclusão)

<b>Wright et al.</b> <b>2008</b> <b>Chapel Hill,</b> <b>NC, USA.</b> <b>Modelo</b> <b>murino</b>	Camundongos com expressão nula dos genes <i>AMELX</i> , <i>ENAM</i> e <i>MMP20</i> .	Alterações no aspecto clínico e ultrasestrutural do esmalte dentário.	Inativação dos genes <i>AMELX</i> , <i>ENAM</i> e <i>MMP20</i> .	-----	A expressão nula dos genes <i>AMELX</i> e <i>ENAM</i> resultou em: esmalte com alteração de cor e superfície rugosa; esmalte com espessura reduzida e estrutura aprismática.  A expressão nula do gene <i>MMP20</i> resultou em esmalte hipomineralizado e hipoplásico, com áreas de perda de esmalte.	Embora com limitações, o modelo murino utilizado permitiu observar os efeitos da anulação dos genes <i>AMELX</i> , <i>ENAM</i> e <i>MMP20</i> na amelogênese.
---	--	---	--	-------	--	---

Fonte: A autora, 2022.

### 3.3 Síntese dos resultados

Os principais resultados dos estudos podem ser vistos na tabela 1. Todos os estudos incluídos na revisão sugerem que a HMI está relacionada à predisposição genética. Em um estudo (30), a maior coincidência da presença da HMI em gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos sugere que eventos genéticos estejam associados à ocorrência da HMI. A predisposição genética também foi sugerida pelo relato de caso em que irmãos e avó materna eram afetados por HMI (32).

Nos três estudos com animais, camundongos com expressão nula de genes da amelogênese (34, 37) ou com deficiência de receptor de vitamina D (36) tiveram alterações significativas no padrão de mineralização do esmalte dentário formando um esmalte com fenótipo consistente com hipomineralização.

Dos nove estudos em humanos que avaliaram a influência de polimorfismos na ocorrência de HMI, seis observaram associação significativa entre genes isolados e a ocorrência de HMI (12, 28, 29, 31, 33, 35) e três com HMI severa (11, 12, 27). A influência da interação gene-gene foi identificada por três estudos (11, 25, 29) e da interação gene-ambiente, por dois estudos (11, 25). Maior ocorrência de determinados polimorfismos na ausência de HMI foi sugerida como um fator protetor em dois estudos (29, 31).

A tabela 2 (Apêndice B) apresenta a relação de genes e polimorfismos avaliados nos nove estudos em humanos incluídos na revisão e sua associação com HMI. Considerando todos os estudos, foram avaliados 115 SNPs de 43 genes, sendo 84 SNPs de 23 genes diretamente relacionados à amelogênese, 17 SNPs de 15 genes da resposta imune, seis SNPs de dois genes relacionados à formação de estruturas craniofaciais e 8 SNPs de três genes reguladores celulares.

Dos genes diretamente relacionados à amelogênese, estiveram associados com a ocorrência de HMI três SNPs do *AMELX* (31, 33), dois SNPs do *AMBN* (31, 33), um SNP do *BMP2* (33), um SNP do *BMP4* (33), um SNP do *BMP7* (33), um SNP do *DLX3* (33), dois SNPs do *ENAM* (12, 33), um SNP do *FAM83H* (33), um SNP do *FGFR1* (33), quatro SNPs do *MMP20* (28, 29, 33), dois SNPs do *TUFT1* (12), dois SNPs do *TFIP11* (12).

Dos genes relacionados à resposta imune, um SNP do *DEFB1* (29) e um SNP do *TGFBR1* (11) foram mais frequentes em indivíduos com HMI. Dos genes envolvidos

na formação de estruturas craniofaciais, um SNP do gene *SCUBE1* (35) esteve associado à ocorrência de HMI.

Dois SNPs do *AMBN* (29, 31) foram mais frequentes em indivíduos sem HMI, sugerindo um fator protetor.

A tabela 3 (Apêndice C) apresenta as interações gene-gene e gene-ambiente consideradas por três dos nove estudos que avaliaram SNPs. Estiveram associados à maior ocorrência de HMI: a interação entre SNPs de genes envolvidos na formação de estruturas craniofaciais e SNPs de genes reguladores celulares (25); a interação entre dois SNPs do gene *AQP5* (29); além da interação entre SNPs de genes diretamente relacionados à amelogênese e SNPs de genes da resposta imune (11).

A interação gene-ambiente representada por SNPs do gene *IRF6* (formação de estruturas craniofaciais) e *TGFA* (regulador celular) com o uso de medicamentos aos 3 anos de idade, aumentou o risco de HMI em um estudo. (25). Em um estudo, a ocorrência de HMI foi mais frequente na presença da interação entre um SNP do gene *TGFBR1* (resposta imune) com pneumonia (11).

## 4 DISCUSSÃO

A presente revisão de escopo buscou identificar e analisar as evidências disponíveis que sugerem uma influência genética na etiologia da hipomineralização molar incisivo. A amelogênese é direcionada por um processo genético e molecular complexo em que um considerável número de genes atua no ciclo de vida dos ameloblastos, regulando suas funções (13, 14). Distúrbios genéticos podem afetar o processo da amelogênese ocasionando defeitos de formação do esmalte. Mutações sobretudo no período da mineralização, podem resultar num esmalte com baixo conteúdo mineral, o que diminui sua dureza e aumenta a sua porosidade (12, 14, 15, 33).

Dos estudos incluídos na revisão, a contribuição genética na etiologia multifatorial da HMI é apontada naqueles sobre o diagnóstico da condição baseado na distribuição familiar (30, 32) e aprofundada nos estudos baseados na genotipagem de determinados SNPs que, de alguma forma, afetam o processo da amelogênese (11, 12, 25, 27, 28, 29, 31, 33, 35).

Em 2013, o primeiro estudo que realizou genotipagem de pacientes com HMI, selecionou polimorfismos de genes da formação do esmalte (*AMELX*, *ENAM*, *AMBN*, *TUFT1* e *TFIP11*). Tendo em vista as associações já realizadas com alguns desses genes e a amelogênese imperfeita (AI), criou-se a hipótese de que distúrbios mais sutis poderiam causar, de uma forma mais branda, defeitos localizados de esmalte. A análise genética avaliou os genes de forma isolada e mostrou que polimorfismos do gene *ENAM* estiveram associados tanto a uma tendência de suscetibilidade da HMI, na presença do alelo G, como a um efeito protetor, na presença do alelo A. Ao contrário do esperado, não houve nenhuma associação significativa com o gene *AMELX*, codificador da principal proteína de esmalte, indicando que talvez a amelogenina não teria relação direta com o defeito. Polimorfismos dos genes *TUFT1*, *TFIP11*, também relacionados à amelogênese, foram mais frequentes em pacientes com HMI (12).

Genes avaliados neste primeiro estudo (12), tiveram sua análise repetida em estudos posteriores (28, 29, 31, 33). Polimorfismos do *AMELX* e do *AMBN* foram significativos para HMI em dois estudos (24, 31), sendo dois deles os mesmos polimorfismos que não foram significativos no estudo de 2013 (12). Por outro lado,

um polimorfismo do gene *ENAM* que esteve associado com a HMI no estudo de 2013 (12) não foi significativo em outros dois estudos (28, 31). Além disso, dos dois polimorfismos do *TUFT1*, associados à HMI do primeiro estudo, um não mostrou associação em três estudos (28, 31, 33) e um não foi novamente avaliado e, portanto, não há dados comparativos. Dois polimorfismos do gene *TFIP11*, significativamente mais frequentes em pacientes com HMI no estudo de 2013 (12), não mostraram associação significativa em um estudo posterior (31).

Polimorfismos dos genes *BMP2*, *BMP4* e *BMP7* foram avaliados em um único estudo e mostraram associação significativa com HMI, assim como um polimorfismo do *DLX3*, um do *FAM83H* e um do *FGFR1* (33). Outros achados que ainda não foram confirmados por outros estudos incluem associação com polimorfismos de dois genes da resposta imune, *TGFBR1* (11) e *DEFB1* (29), de um gene envolvido na codificação de estruturas craniofaciais, *SCUBE1* (35) e de um receptor de vitamina D, *VDR* (27).

Os estudos disponíveis na literatura divergem muito em relação aos polimorfismos avaliados. Cento e quinze polimorfismos de 43 genes foram pesquisados, dos quais somente sete foram avaliados em mais de um estudo. Sendo assim, ainda é necessário que mais estudos sejam realizados de modo a confirmar dados obtidos até o presente momento.

Além disso, a heterogeneidade das populações é um fator importante para o resultado dos estudos, visto que os perfis genéticos se diferem tanto em populações de diferentes países, quanto em países muito miscigenados, como o Brasil. Considerando o local de origem dos indivíduos que participaram dos estudos incluídos nessa revisão, pode-se dizer que as amostras avaliadas são oriundas de um número ainda limitado de países. Os estudos que avaliaram a associação de polimorfismos com HMI foram realizados com indivíduos brasileiros (11, 12, 25, 27, 33), turcos (12, 25), chineses (29), poloneses (31), alemães (35) e eslovenos (28). Além disso, em alguns casos, apesar de mesma localização/país, os objetivos dos estudos são divergentes, como é o caso do estudo com brasileiros realizado em Curitiba que avaliou genes receptores da vitamina D (27), ao contrário de outros realizados no Brasil que utilizaram genes da amelogênese em sua análise (12, 33), como também, genes da resposta imune (11), genes reguladores celulares e genes envolvidos na formação de estruturas craniofaciais (25).

A maioria dos estudos incluídos na revisão não limitaram sua análise apenas a genes participantes da amelogênese. Logo após o primeiro estudo de análise genética (12), um outro estudo, apesar de considerar o tamanho da amostra como fator limitante, realizou uma análise completa dos genomas em indivíduos com HMI. Resultados significativos foram encontrados para um polimorfismo do gene *SCUBE1*, sugerindo sua associação com a suscetibilidade à condição. Ao verificar que esse gene possui ligação com as moléculas *BMP*, presentes em todos os estágios de desenvolvimento dentário, os autores acreditam ser possível que mutações nesse gene influencie na mineralização do esmalte dentário (35). A partir desse estudo (35), a detecção de que outros genes não diretamente ligados à amelogênese poderiam, mesmo que indiretamente, influenciar no desenvolvimento do esmalte devido a mutações, ampliou as possibilidades de avaliação de novos polimorfismos.

Devido à percepção de que a HMI costuma acometer mais de uma pessoa na mesma família (11, 26, 30, 33), alguns estudos genéticos foram realizados utilizando bases familiares (11, 33). O primeiro deles (33) foi o estudo que analisou o maior número de polimorfismos, encontrando resultados significativos na análise isolada de genes da amelogênese. Dentre eles, polimorfismos do gene *AMELX* associação não encontrada anteriormente (12).

A associação significativa com o polimorfismo do gene *AMELX* em um estudo de base familiar (33), demonstrou que mutações nesse gene podem não se limitar apenas aos casos de amelogênese imperfeita, podendo estar relacionadas também à HMI. Além disso, resultados significativos para polimorfismos de outros genes codificadores de proteínas do esmalte, como *ENAM*, *AMBN* e de enzimas proteolíticas como *MMP20* que possuem papel crucial na mineralização do esmalte, reconhecidos como genes que possuem variantes envolvidas na ocorrência de AI (*AI LOVD: <http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/>*)(38), também foram associados a maior suscetibilidade à HMI (33).

Variante do gene da resposta imune, *TGFBR1*, foi mais frequente em indivíduos com HMI (11). Este mesmo estudo foi o primeiro a observar que interações entre polimorfismos de genes da resposta imune com genes da amelogênese estiveram significativamente associados à HMI. Além disso, reforçando a hipótese de etiologia multifatorial, a interação entre polimorfismo de um gene da resposta imune e pneumonia esteve significativamente associada à



ocorrência de HMI (11). Um outro estudo observou que o uso de medicamentos em torno dos três anos de idade combinado a polimorfismos do *IRF6*, gene envolvido na formação de estruturas craniofaciais, mostrou associação significativa com a presença de HMI (25). Acredita-se que a carga genética individual influencia na resposta a fatores ambientais que podem contribuir para afetar o equilíbrio dos processos moleculares. Sendo assim, a formação do esmalte dentário também recebe a influência de genes não ligados diretamente à amelogênese, assim como de fatores ambientais. Apesar disso, o número de estudos que analisaram a influência de interações gene-gene e gene-ambiente sobre a amelogênese ainda é bastante limitado.

Como os dentes de roedores se assemelham muito aos dentes humanos, os camundongos são frequentemente utilizados para estudos sobre o desenvolvimento dentário. Dos estudos incluídos nesta revisão, três utilizaram modelos murinos (34, 36, 37). Animais (camundongos), com a expressão nula do gene *AMTN* (-/-) tiveram alteração no padrão de mineralização do esmalte (34). Esse mesmo gene, não apresentou resultados significativos nos dois estudos que avaliaram polimorfismos em humanos (28, 33). Por outro lado, a expressão nula de *VDR* (-/-) (36), teve resultados congruentes ao estudo com análise de mutações nesse gene em humanos (27), em que: o padrão de mineralização foi modificado. O único estudo com camundongos que avaliou a expressão nula de mais de um gene da amelogênese, observou fenótipo semelhante ao esmalte hipomineralizado na expressão nula do gene *MMP20* (-/-), semelhante aos estudos em humanos que identificaram que polimorfismos desse gene estavam associados à HMI (28, 29, 33).

O estudo mais atual incluído na presente revisão realizou a primeira análise de segregação complexa em pacientes com HMI. Identificar a herdabilidade de uma determinada condição ajuda a compreender o seu desenvolvimento. Apesar de não definir um padrão de herança para HMI, foi sugerida a existência de mais de um gene contribuindo para seu fenótipo, concluindo que a hipomineralização molar incisivo é uma condição genética complexa (26).

## CONCLUSÃO

Os estudos incluídos na presente revisão reforçam a hipótese da contribuição genética na etiologia da HMI. Apesar de metodologias, amostras e desenhos de estudos diversos, todos reportam achados que apoiam o entendimento de que a HMI está associada a uma predisposição genética. A ideia de que a genética é um dos fatores etiológicos, ligando-se a causas ambientais apresenta concordância com os resultados encontrados nas interações gene-ambiente, apesar do baixo número de análises desse tipo.

Resultados significativos foram apontados pelos estudos, sugerindo que polimorfismos dos seguintes genes envolvidos diretamente na amelogênese, podem ter influência na ocorrência de HMI: *AMELX*, *ENAM*, *AMBN*, *BMP2*, *BMP4*, *BMP7*, *DLX3*, *FAM83H*, *FGFR1*, *MMP20*, *TUFT1* e *TFIP11*. Além disso, polimorfismos dos seguintes genes da resposta imune também mostraram associação com HMI: *TGFBR1*, *DEFB1*. Dentre os genes envolvidos na formação de estruturas craniofaciais e genes reguladores celulares, polimorfismos do *SCUBE1* e do *VDR*, respectivamente, mostraram associação com HMI. Interações gene-gene também foram identificadas como potenciais causas de HMI.

Mais estudos reproduzindo a análise de polimorfismos em populações de diferentes locais e com diferentes graus de heterogeneidade são necessários para elucidar melhor o papel da genética no desenvolvimento da HMI. Além disso, as análises de interações gene-gene e gene-ambiente foram muito pouco exploradas e, certamente, mais estudos neste sentido contribuirão para a compreensão do caráter complexo e multifatorial da condição.

## REFERÊNCIAS

- 1- Weerheijm KL. Molar-Incisor Hypomineralisation. *Caries research* p. 390–391, 2001.
- 2- Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens L, et al. Judgement criteria for Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: A summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *European Journal of Paediatric Dentistry*, v. 4, n. 3, p. 110–113, 2003.
- 3- Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent*, v. 11, n. 2, p. 75–81, 2010.
- 4- Dietrich G, Sperling S, Hetzer G. Molar Incisor Hypomineralisation in a group of children and adolescents living in Dresden (Germany). *European Journal of Paediatric Dentistry*, v. 4, n. 3, p. 133–137, 2003.
- 5- Soviero V, Haubek D, Trindade C, Da Matta T, Poulsen S. Prevalence and distribution of demarcated opacities and their sequelae in permanent 1st molars and incisors in 7 to 13-year-old Brazilian children. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 67, n. 3, p. 170–175, 2009.
- 6- Dave M, Taylor G. Global prevalence of molar incisor hypomineralisation. *Nature Publishing Group*, v. 19, n. 3, p. 78–79, 2018.
- 7- Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: A critical review. *International Journal of Paediatric Dentistry*, v. 19, n. 2, p. 73–83, 2009.
- 8- Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 44(4), 342–353, 2016
- 9- Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar-Incisor-Hypomineralisation and Dioxins: New Findings. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 9(4), 224–227, 2008
- 10- Fatturi A, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção L, Brancher JA, Reis A., et al. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol*. Oct;47(5):407-415, 2019
- 11- Bussaneli D, Restrepo M, Fragelli C, Santos-Pinto L, Jeremias F, Cordeiro R, et al. Genes Regulating Immune Response and Amelogenesis Interact in Increasing the Susceptibility to Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Research*, v. 53, n. 2, p. 217–227, 2019.

- 12- Jeremias F, Koruyucu M, K chler E, Bayram M, Tuna E, Deeley K, Pierri R, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*, v. 58, n. 10, p. 1434–1442, 2013.
- 13- Reith EJ. The Stages of Amelogenesis as Observed in Molar Teeth of Young Rats. *Journal of Ultrastructure Research* v. 151, 1970.
- 14- Bei M. Molecular Genetics of Ameloblast Cell Lineage. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2009, v. 23, n. 1, p. 437–444, 2009.
- 15- Santos M, Line S. The genetics of amelogenesis imperfecta: a review of the literature. *Journal of Applied Oral Science*, v. 13, n. 3, p. 212–217, 2005.
- 16- Simmer JP, Fincham AG. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, v. 6, n. 2, p. 84–108, 1995.
- 17- Simmer J, Hu J. Expression, structure, and function of enamel proteinases. *Connective Tissue Research*, v. 43, n. 2–3, p. 441–449, 2002
- 18- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Human genetic diversity: mutation and polymorphism. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. Philadelphia: Elsevier. 8 ed. 2016. Cap. 4, p.43-56.
- 19- Smith C, Poulter J, Antanaviciute A, Kirkham J, Brookes S, Inglehearn C, et al. Amelogenesis imperfecta; genes, proteins, and pathways. *Frontiers in Physiology*, v. 8, n. JUN, 2017.
- 20- Lagerstr m M, Dahl N, Nakahori Y, Nakagome Y, B ckman B, Landegren U, et al. A deletion in the amelogenin gene (AMG) causes X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *Genomics*, v. 10, n. 4, p. 971–975, 1991.
- 21- Vieira AR, Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries research*, v. 50, n. 2, p. 166–169, 2016.
- 22- Peters M, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Trico A, Khalil H, et al. Chapter 11: Scoping Reviews. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. [s.l.]: JBI, 2020.
- 23- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, 8(1), 19–32, 2005
- 24- Teixeira TP, Soviero V. Influence of genetics on the occurrence of molar incisor hypomineralization: scoping review. 2021, April 13. doi:10.17605/OSF.IO/MWNYT.
- 25- Bezamat M, Souza JF, Silva F, Corr a EG, Fatturi AL, Brancher JA, et al. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS ONE*, v. 16, n. 1 January, p. 1–16, 2021.

- 26- Jeremias F, Bussaneli D, Restrepo M, Pierri R, Souza J, Fragelli C, et al. Inheritance pattern of molar-incisor hypomineralization. *Brazilian oral research*, v. 35, p. e035, 2021
- 27- Fatturi AL, Menoncin BL, Reyes MT, Meger M, Scariot R, Brancher JA, et al. The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: a population-based study. *Clinical Oral Investigations*, [s.l.], v. 24, n° 11, p. 3971–3980, 2020.
- 28- Hočevar L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A, et al. The possible influence of genetic aetiological factors on molar–incisor hypomineralisation. *Archives of Oral Biology*, v. 118, 2020
- 29- Pang L, Li X, Wang K, Tao Y, Cui T, Xu Q, et al. Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*, v. 111, p. 104637, 2020.
- 30- Teixeira R, Alia N, Queiroz L, Mendes F, Moura M, Moura L, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *Int J Paediatr Dent*, v. 28, n. 2, p. 198–206, 2018
- 31- Gerreth K, Zaorska K, Zabel M, Nowicki M, Borysewicz-lewicka M, et al. Significance of genetic variations in developmental enamel defects of primary dentition in Polish children. *Clin Oral Invest.* [s.l.], 2017.
- 32- Kello E. A case of molar-incisor hypomineralization with genetic and environmental influences. *Dentistry 3000*, v. 5, n. 1, 2017.
- 33- Jeremias F, Pierri R, Souza JF, Fragelli C, Restrepo M, Finoti L, Bussaneli D, et al. Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Research*, v. 50, n. 3, p. 310–318, 2016.
- 34- Nakayama Y, Holcroft J, Ganss B. Enamel Hypomineralization and Structural Defects in Amelotin-deficient Mice. *J Dent Res*, [s.l.], v. 94, n° 5, p. 697–705, 2015.
- 35- Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler C, Grallert H, Heinrich-Weltzien R, et al. Genome-wide association study (GWAS) for molar – incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Invest.* 2013
- 36- Zhang X, Rahemtulla F, Zhang P, Beck P, Thomas HF. Different enamel and dentin mineralization observed in VDR deficient mouse model. *Archives of Oral Biology*, [s.l.], v. 54, n° 4, p. 299–305, 2009.
- 37- Wright J, Hart TC, Hart PS, Simmons D, Suggs C, Daley B, et al. Human and mouse enamel phenotypes resulting from mutation or altered expression of AMEL, ENAM, MMP20 and KLK4. *Cells Tissues Organs*, [s.l.], v. 189, n° 1–4, p. 224–229, 2008.

38- Smith C. AI Research Group at the University of Leeds.  
<http://dna2.leeds.ac.uk/LOVD/>

## APÊNDICE A - Estratégia de busca para a Revisão de Escopo

<b>Estratégia de busca</b>		
<p><b>#1:</b> (((dental enamel hypoplasia[MeSH Terms]) OR (hypomineralization, molar incisor[MeSH Terms])) OR (dental enamel hypoplasia/ pathology[All Fields])) OR (dental enamel hypoplasia/ genetics[All Fields])) OR (dental enamel hypoplasia/ etiology[All Fields]) NOT (amelogenesis imperfecta [MeSH Terms])</p> <p><b>#2:</b> (((genetic[MeSH Terms]) OR (gene[MeSH Terms])) OR (dental enamel proteins[MeSH Terms])) OR (enamel proteins[All Fields])) OR (dental proteins[All Fields])</p> <p><b>#3:</b> (((etiology[MeSH Terms]) OR (causality[MeSH Terms])) OR (causes[All Fields])) OR (multifactorial causality[All Fields]) OR (reinforcing factor[All Fields])</p> <p><b>#1 AND #2 AND #3</b></p>	MEDLINE / PUBMED	
<p><b>#1: ( TITLE-ABS-KEY ( "hypomineralization, molar incisor" ) OR ALL ( "dental enamel hypoplasia" ) OR ALL ( hypomineralization ) )</b></p> <p><b>#2: ( TITLE-ABS- KEY (genetic) OR ALL ( gene) OR ALL ( "dental enamel proteins") AND ALL ( "dental proteins") )</b></p> <p><b>#3: ( ALL (etiology))</b></p> <p><b>#1 AND #2 AND #3</b></p>	Scopus	
<p>TOPIC= ('molar incisor hypomineralization" OR hypomineralization OR "tooth hypomineralization" OR "enamel hypomineralization")</p> <p>Refinado por: ÁREAS DE PESQUISA: (GENETICS HEREDITY)</p> <p>Tempo estipulado: 2001-2022</p>	WEB OF SCIENCE	
<p><b>#1:</b> 'molar incisor hypomineralization':ti,ab,kw OR hypomineralization OR 'enamel hypoplasia'</p> <p><b>#2:</b> gene:ab OR 'genetic association study' OR 'genetic variation' OR 'enamel protein'</p> <p><b>#3:</b> 'etiology'/exp OR etiology OR 'causality'/exp OR causality</p> <p><b>#1 AND #2 AND #3</b></p>	EMBASE	
<p>(hipoplasia do esmalte dentário) AND (genetica ) AND ( mj:("Hipoplasia do Esmalte Dentário" OR "Dente Molar" OR "Incisivo"))</p>	BVS	

## APÊNDICE B- Genes e polimorfismos avaliados nos 9 estudos em humanos incluídos na revisão e sua associação com HMI

Tabela 2 - Genes e polimorfismos avaliados nos 9 estudos em humanos incluídos na revisão e sua associação com HMI (continua)

SNPs		Estudos								
		Bezamat et al. 2021.	Fatturi et al. 2020	Hocevar et al. 2020	Pang et al. 2020	Bussaneli et al. 2019	Gerreth et al. 2017	Jeremias et al. 2016	Kühnisch et al. 2014	Jeremias et al. 2013
<b>Genes da amelogênese</b>										
<i>AMELX</i>	rs2106416	---	---	NS	---	---	---	---	-	---
	rs946252	---	---	---	NS	---	---	---	-	---
	rs17878486	---	---	---	---	---	S*	NS	-	NS
	rs6530435	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs56654939	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs5979395	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs946252	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs5934996	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>AMBN</i>	rs546778141	---	---	NS	---	---	---	---	-	---
	rs13115627	---	---	---	S***	---	---	---	-	---
	rs4694075	---	---	---	---	---	S* genótipo CC	NS	-	NS
	rs34367704	---	---	---	---	---	S*** alelo T	-	-	---
	rs496502	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
<i>AMTN</i>	rs35286445	---	---	NS	---	---	---	---	-	---
	rs7660807	---	---	NS	---	---	---	---	-	---
	rs17676820	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs13151614	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs17149007	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>BMP2</i>	rs3789334	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs235767	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs15705	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>BMP4</i>	rs1005464	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs17563	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>BMP7</i>	rs762642	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs2071047	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs6099486	---	---	---	---	---	---	S*	-	---



	rs927836	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs12479955	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs230191	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>COL14A1</i>	rs4870723	---	---	NS	---	---	---	---	-	---
<i>DSPP</i>	rs2615487	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs3750025	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs2615489	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>DLX3</i>	rs2278163	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs3891034	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>ENAM</i>	rs3796704	---	---	NS	---	---	NS	---	-	S* alelo G S*** alelo A NS
	rs12640848	---	---	---	NS	---	---	---	-	---
	rs2609426	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs7664896	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs1055660	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>FAM83H</i>	rs7821494	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs7463064	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs12681370	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>FGF1</i>	rs34010	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>FGF2</i>	rs1048201	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>FGFR1</i>	rs6987534	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs6996321	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
<i>FGFR2</i>	rs4752566	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs2981427	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1078806	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>KLK4</i>	rs2235091	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs198968	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
<i>MMP20</i>	rs2245803	---	---	S*	---	---	---	---	-	---
	rs1612069	---	---	---	NS	---	---	---	-	---
	rs1784418	---	---	---	S*	---	---	---	-	---
	rs2280211	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1784410	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1711399	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
	rs1711441	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1784438	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1711422	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1784423	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs178441	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs178440	---	---	---	---	---	---	NS	-	---
	rs1711423	---	---	---	---	---	---	S*	-	---
<i>PTH</i>	rs307253	---	---	---	---	---	---	NS	-	---



	rs861019	NS	---	---	---	---	---	---	-	---
	rs642961	NS	---	---	---	---	---	---	-	---
<i>SCUBE1</i>	rs13058467	---	---	---	---	---	---	---	S*	---
<b>Genes reguladores celulares</b>										
<i>TGFA</i>	rs2902345	NS	---	---	---	---	---	---	-	---
	rs2166975	NS	---	---	---	---	---	---	-	---
	rs1523305	NS	---	---	---	---	---	---	-	---
	rs930655	NS	---	---	---	---	---	---	-	---
<i>VDR</i>	rs739837	---	S**	---	---	---	---	---	-	---
	rs2228570	---	NS	---	---	---	---	---	-	---
<i>AQP5</i>	rs1996315	---	---	---	NS	---	---	---	-	---
	rs923911	---	---	---	NS	---	---	---	-	---

\* Significativo para presença HMI

\*\* Significativo para presença do fenótipo mais severo da HMI

\*\*\* Significativo para ausência da HMI

NS Não significativo

--- SNP não analisado no estudo

- sem informação

Fonte: A autora, 2022.

**APÊNDICE C-** Interações gene-gene e gene-ambiente associadas significativamente com HMI em 3 estudos em humanos incluídos na revisão

Tabela 3 – Interações gene-gene e gene-ambiente associadas significativamente com HMI em 3 estudos em humanos incluídos na revisão

SNPs		Bezamat et al. 2021.	Pang et al. 2020	Bussaneli et al. 2019
<b>Interações gene-gene</b>				
<i>TGFA</i>	<i>IRF6</i>	S*	---	---
rs1523305	rs642961			
<i>TGFA</i>	<i>IRF6</i>	S*	---	---
rs2902345	rs2073487			
<i>TGFA</i>	<i>IRF6</i>	S*	---	---
rs930655	rs2073487			
	rs2013162			
	rs17015215			
	rs861019			
<i>AQP5</i>	<i>AQP5</i>	---	S*	---
rs1996315	rs923911			
<i>IL4</i>	<i>TUFT1</i>	---	---	S*
rs2070874	rs7526319			
<i>IL4</i>	<i>BMP2</i>	---	---	S*
rs2070874	rs2355767			
<i>IL4</i>	<i>AMELX</i>	---	---	S*
rs2070874	rs6654939			
<i>IL17A</i>	<i>AMELX</i>	---	---	S*
rs2275913	rs6654939			
<i>IL10</i>	<i>AMELX</i>	---	---	S*
rs1800872	rs6654939			
<i>IL1A</i>	<i>AMELX</i>	---	---	S*
rs1800587	rs6654939			
<i>STAT1</i>	<i>AMELX</i>	---	---	S*
rs3771300	rs6654939			

Interação gene-ambiente				
<i>IRF6</i>	Medicamentos aos	S*	---	---
rs2073487	3 anos de idade			
rs2013162				
rs17015215				
rs861019				
rs642961				
<i>TGFA</i>				
rs2902345				
rs2166975				
rs1523305				
rs930655				
<i>TGFBR1</i>	Pneumonia	---	---	S*
rs10733708				

\* Significativo para presença de HMI

Fonte: A autora, 2022.