

## CAPÍTULO 01

 <https://doi.org/10.58871/ed.academic.0001.v2>

### **DEFEITOS DO DESENVOLVIMENTO DO ESMALTE: ASPECTOS GERAIS DA HIPOMINERALIZAÇÃO MOLAR-INCISIVO E DA FLUOROSE DENTÁRIA**

### **DEVELOPMENTAL DEFECTS OF ENAMEL: GENERAL ASPECTS OF MOLAR-INCISOR HYPOMINERALIZATION AND DENTAL FLUOROSIS**

**PAULA ESTHER ALVES CRUZ**  
Universidade de Pernambuco

**MANUELLA AZEVEDO VARJAL CARNEIRO LEÃO**  
Universidade de Pernambuco

**MARIA LUANY DA SILVA**  
Universidade de Pernambuco

**MATHEUS GABRIEL DA SILVA BATISTA**  
Universidade de Pernambuco

**ROBINSON FELIPE SANTANA DA SILVA**  
Universidade de Pernambuco

**THAYSA GOMES FERREIRA TENÓRIO DOS SANTOS**  
Universidade de Pernambuco

**JULIANE ROLIM DE LAVÔR**  
Universidade de Pernambuco

### **RESUMO**

**Objetivo:** Descrever os aspectos gerais dos Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte Dentário (DDE), com enfoque na Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) e Fluorose. Levando-se em consideração sua etiologia, características clínicas, prevalência e tratamento, assim como sua relevância à Odontologia. **Metodologia:** O estudo trata-se de uma revisão de literatura desenvolvida através da busca de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS. Os descritores, consultados no DeCS, foram: esmalte dentário, anormalidades dentárias, fluorose dentária e hipomineralização dentária. **Resultados e Discussões:** DDE são alterações na estrutura do tecido mineralizado que podem ocorrer em qualquer um dos estágios da amelogênese, resultando em malformações de caráter quantitativo ou qualitativo. Dentre esses defeitos, destacam-se a HMI e a fluorose dentária, sendo hipomineralizações com padrões distintos. A HMI acomete molares e incisivos permanentes, apresentando-se como áreas de opacidade demarcada de coloração variável e etiologia multifatorial. Indivíduos com estas alterações possuem maior susceptibilidade a desenvolver lesões cáries e erosão dentária. Além disso, casos de hipersensibilidade também são comuns, tornando seu tratamento desafiador. A fluorose assemelha-se clinicamente com a HMI, porém caracteriza-se por áreas

de esmalte opaco difuso e simétrico bilateralmente. Sua etiologia está diretamente relacionada a pequenas doses de fluoretos ingeridas diariamente na fase de formação dentária. O flúor, por sua vez, é utilizado em dentifrícios e outros veículos na prevenção da cárie dentária, sendo considerada uma doença endêmica em várias partes do mundo. O tratamento varia entre os casos, podendo ser realizado reabilitação restauradora, ortodôntica e/ou protética. **Considerações Finais:** Diante do índice de ocorrência e os impactos causados pela HMI e fluorose, torna-se evidente a necessidade de abordagens preventivas e interventivas, principalmente em indivíduos mais suscetíveis. Portanto, o conhecimento dos aspectos gerais dessas alterações por parte dos cirurgiões-dentistas é imprescindível para a execução da melhor conduta terapêutica e consequente melhoria na qualidade de vida destes pacientes.

**Palavras-chave:** Esmalte dentário; Anormalidades dentárias; Fluorose dentária; Hipomineralização dentária.

### ABSTRACT

**Objective:** Describe the general aspects of the Developmental Defects of Enamel (DDE), focusing on Molar-Incisor Hypomineralization (MIH) and Dental Fluorosis. Taking into account its etiology, clinical characteristics, prevalence and treatment, as well as its relevance to Dentistry. **Methodology:** The study is a bibliographic review developed through the research of articles in the PubMed, SciELO, and BVS databases. The descriptors, consulted in DeCS, were: dental enamel, tooth abnormalities, dental fluorosis and tooth demineralization. **Results and Discussion:** DDE are alterations in the structure of the mineralized tissue. It occurs at any stage of amelogenesis, resulting in malformations of quantitative or qualitative nature. MIH and dental fluorosis, hypomineralization with different patterns, stand out among these defects. MIH affects permanent molars and incisors. Clinically, it presents areas of demarcated opacity of variable color and multifactorial etiology. Individuals with these alterations have more susceptibility to develop carious lesions and dental erosion. In addition, cases of hypersensitivity are common, making its treatment challenging. Dental Fluorosis is clinically similar to MIH. Nonetheless, it is characterized as areas of diffuse opaque enamel, symmetrical and bilateral. Its etiology is directly related to small doses of fluoride ingested daily by individuals during the tooth formation stage. Fluoride, in turn, is used in dentifrices and other vehicles to prevent dental caries, considered an endemic disease in several parts of the world. The treatment varies between cases: restorative, orthodontic or prosthetic rehabilitation can be performed. **Final Considerations:** Given the rate of occurrence and the impacts caused by MIH and fluorosis, it becomes evident a need for preventive and interventional approaches, especially in susceptible individuals. Therefore, the knowledge of the general aspects of MIH and fluorosis by dentists is essential for choosing the best therapeutic conduct and consequent improvement in the quality of life of these patients.

**Keywords:** Dental enamel; Tooth abnormalities; Dental fluorosis; Tooth demineralization.

## 1. INTRODUÇÃO

O processo de formação do esmalte, denominado amelogênese, é uma ação complexa regulada pelos ameloblastos que possui diversas etapas e consiste em três estágios principais: formação da matriz orgânica, mineralização e maturação do esmalte. A composição desse tecido está sujeita a alterações de desenvolvimento na estrutura em qualquer uma das fases,

resultando nos Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte (DDE) que se classificam a partir de seu estágio de origem e possuem caráter multifatorial (ANDRADE et al., 2021).

A formação da matriz compreende a fase secretora, na qual as células sintetizam e secretam as proteínas que constituem a matriz do esmalte, sendo a amelogenina a proteína mais abundante, reguladora do crescimento e orientação dos cristais de hidroxiapatita (CARON et al., 2001).

Nos dentes, o colágeno tipo IV está localizado ao longo da junção amelodentinária, desempenhando papéis importantes na formação e mineralização da estrutura dentária (HEIKINHEIMO, SALO, 1995; CARON et al., 2001; BOURD-BOITTIN K et al., 2005; NIU et al., 2011; MCGUIRE et al., 2014; ROMUALDO et al., 2019). Intercorrências nesse estágio geram defeitos quantitativos, ou seja, o esmalte exibe carência em sua estrutura pois não foi secretado em sua espessura total, apresentando-se hipoplásico. Essas alterações conformacionais também englobam as falhas ocorridas no início da segunda fase, voltada para a deposição de minerais no tecido (CARVALHO, 2021).

A hipoplasia do esmalte identifica-se como áreas de perda parcial ou total do tecido, mais porosas e menos mineralizadas. Clinicamente, pode-se detectar uma superfície irregular e retentiva com sulcos, ranhuras, fossetas e linhas brancas opacas e rugosas (CARVALHO, 2021). No geral, os dentes hipoplásicos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de lesões cáries, já que estas áreas retentivas favorecem o acúmulo de placa e a colonização de microrganismos cariogênicos. Dessa forma, a hipoplasia vem sendo considerada fator predisponente para o desenvolvimento da doença cárie e de outras condições, como a erosão dentária (CARVALHO, 2021; JURLINA et al., 2020).

Por último, a maturação do esmalte alcança a dureza final do tecido, a partir da deposição da última camada de minerais e remoção de proteínas remanescentes. Quando o dano ocorre nessa fase de formação ou no final do segundo estágio é denominado de defeito qualitativo, pois o esmalte foi secretado em sua espessura total, porém possui deficiências na mineralização. Esse esmalte hipomineralizado e enfraquecido se apresenta com alterações na translucidez e opacidade (CARVALHO, 2021).

A opacidade do esmalte pode ser difusa ou demarcada. A demarcada apresenta coloração que varia entre branca, amarela ou marrom e uma alteração na translucidez de grau variado, exibindo um limite claro entre esmalte sadio e opaco. A opacidade difusa apresenta coloração branca, podendo ser encontrada em placas ou de forma linear, sem que haja um limite claro com o esmalte normal adjacente (CARVALHO, 2021).

A partir disso, tem-se observado a existência de um padrão de hipomineralização que afeta molares e incisivos permanentes, denominando-se Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI). Da mesma forma, a fluorose dentária se destaca como uma hipomineralização de origem predominantemente externa, causada pela ingestão de doses consideráveis de fluoreto durante o desenvolvimento dentário do indivíduo (OLIVEIRA et al., 2014).

Essas alterações se apresentam como temas importantes para a Odontopediatria, tendo em vista que os pacientes sofrem tanto com dor e incômodo, causada por hipersensibilidade no HMI, quanto com problemas psicológicos, causada pelo comprometimento estético que interferem na relação interpessoal do indivíduo (OLIVEIRA et al., 2014).

Diante da relevância da temática na Odontologia, o presente trabalho tem como objetivo descrever os aspectos gerais dos Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte Dentário (DDE), com enfoque na Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI) e Fluorose. Levando-se em consideração sua etiologia, características clínicas, prevalência e tratamento.

## 2. METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica, que foi desenvolvido por meio da busca de artigos nas bases de dados PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). A pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores consultados no DeCS: esmalte dentário, anormalidades congênitas, fluorose dentária e hipomineralização dentária, e os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos que abordaram pelo menos um dos temas. Foram excluídos aqueles que não abordaram nenhum dos temas citados.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. HIPOMINERALIZAÇÃO MOLAR-INCISIVO (HMI)

A Hipomineralização Molar Incisivo (HMI) é definida como um defeito qualitativo do esmalte que ocorre durante diferentes estágios da amelogênese (SEOW, 2014; TKACHENKO, SAVUSHKINA, KARPOVA, 2020). Esta condição geralmente afeta pelo menos um dos primeiros molares permanentes e pode estar associada a incisivos permanentes (LYGIDAKIS, 2010). Em alguns casos, também pode afetar segundos molares decíduos e/ou caninos permanentes (ELFRINK et al., 2014; FERNANDES, FORTE, SAMPAIO, 2021).

A etiologia da HMI é considerada multifatorial e pode ser influenciada por fatores sistêmicos, genéticos e ou ambientais, que incluem parto prematuro, baixo peso ao nascer, infecções graves, hipóxia, desnutrição ou distúrbios metabólicos (JEREMIAS et al., 2016; OLCZAK-KOWALCZYK et al., 2017; ALHOWAISH et al., 2021; BUTERA et al., 2021).

Provavelmente devido a diferentes critérios de diagnóstico, a prevalência de HMI varia consideravelmente em diferentes partes do mundo, variando de 8,6% a 21,4% na dentição permanente (KORUYUCU, ÖZEL, TUNA, 2018; PADAVALA, SUKUMARAN, 2018; ALHOWAISH et al., 2021). Já no Brasil, uma variação de 2,5% a 40% foi encontrada (SILVA JÚNIOR et al., 2015; MITTAL et al., 2016; COSTA SILVA, ORTEGA, MIALHE, 2017). Uma metanálise concluiu que a prevalência de HMI no Brasil é de 13,48% (SILVA et al., 2020).

Clinicamente, os dentes afetados exibem opacidades demarcadas, apresentando um limite claro com o esmalte sadio adjacente e podendo variar de branco, creme, amarelo a marrom, afetando apenas uma pequena porção ou a maior parte da coroa (LYGIDAKIS, 2010; JEREMIAS et al., 2013). Essas opacidades são mais comumente encontradas nas faces oclusal e vestibular dos dentes, sendo o esmalte de coloração amarelo acastanhado mais poroso quando comparado ao esmalte esbranquiçado, portanto, mais propenso a fratura quando exposto à força mastigatória (DOMINGOS et al., 2019; NEVES et al., 2019; CABRAL et al., 2020).

É comum casos de hipersensibilidade nos pacientes com HMI, pois quando há a perda macroscópica do esmalte, pode haver exposição de dentina. Além disso, favorece o acúmulo de biofilme que, conseqüentemente, pode levar a progressão da lesão de cárie alcançando a polpa com mais facilidade, o que gera uma reação inflamatória (DOMINGOS et al., 2019). Isso contribui para que os pacientes tenham uma higiene oral limitada por sentirem incômodo durante a escovação, contribuindo também com maior ansiedade ao tratamento odontológico em resposta à dor que sentem na cavidade oral (DOMINGOS et al., 2019; FRAGELLI et al., 2015; JALEVIK, 2010).

O tratamento da HMI se torna um desafio tendo em vista a sensibilidade provocada por essa alteração. Ainda com anestesia local, o paciente pode sentir uma hiperalgesia que o leva à não cooperação com o procedimento. Para casos leves, recomenda-se o uso temporário de CIV até que a criança seja capaz de cooperar com o procedimento para a restauração definitiva. Já nos casos severos, nos quais o paciente não consiga suportar a restauração, indica-se a exodontia do elemento afetado, seguida de reabilitação ortodôntica ou protética (DOMINGOS et al., 2019).

Um dos diagnósticos diferenciais das lesões de HMI é a fluorose dentária, a qual pode apresentar-se com áreas de esmalte opaco e finas linhas brancas difusas que acompanham a

formação dentária, com distribuição simétrica e bilateral (PASSOS et al., 2007; SPEZZIA, 2019), diferentemente da HMI, onde as opacidades são demarcadas e isoladas. Nos casos mais severos da fluorose, quando há perda de estrutura, o dente pode se tornar pigmentado, de acordo com a dieta, de amarelo a castanho-escuro (CLARKSON, 1989; PASSOS et al., 2007).

### 3.2. FLUOROSE DENTÁRIA

A fluorose dentária é uma doença endêmica em várias partes do mundo (SEZGIN et al., 2018; FERNANDES, FORTE, SAMPAIO, 2021). Sua etiologia mais reconhecida está diretamente relacionada a doses de fluoretos ingeridos diariamente por indivíduos na fase de formação dentária, resultando em redução dos íons cálcio na matriz por interferência dos íons flúor (CLARKSON, 1989; PASSOS et al., 2007; SPEZZIA, 2019; DULLA & MEYER-LUECKEL, 2021).

Muito se fala sobre o uso dos fluoretos para prevenir a cárie dentária, no entanto, poucos estudos enfatizam o impacto dos fluoretos nos genes que são relevantes para a amelogênese (VIEIRA, 2021). Além disso, existe a preocupação de que os fluoretos na água potável sejam perigosos para a saúde.

A Aquaporina 5 (AQP5) é uma proteína do canal de água expressa nas membranas apicais das células acinares serosas das glândulas salivares e lacrimais, células epiteliais alveolares tipo I, células epiteliais da superfície da córnea e durante o desenvolvimento dentário (NIELSEN et al., 1997; FUNAKI et al., 1998; FELSZEGHY et al., 2004; ANJOMSHOAA et al., 2015; SEZGIN et al., 2018).

O estudo de um vilarejo na Turquia de Sezgin et al. (2018) avaliou crianças de 7 a 13 anos de idade, onde a água potável tem 2,5 vezes mais do que os níveis ideais de flúor. Os autores encontraram que uma variante de AQP5 foi associada a ser livre de fluorose. O mecanismo pelo qual esse gene de canal de água pode impactar a formação da fluorose está relacionado ao desenvolvimento dentário, provavelmente controlando a quantidade de fluidos na matriz do esmalte durante a mineralização.

Anjomshoaa et al. (2015) encontraram associações entre experiência de cárie e marcadores genéticos em aquaporina 5, sugerindo que níveis de flúor acima do ideal na água potável podem inibir a expressão de AQP5 em humanos, linhagens celulares e ratos, demonstrando seu possível envolvimento na patogênese da cárie e provavelmente interagindo com o flúor. Este mesmo estudo forneceu evidências estatísticas de que AQP5 interage com proteínas envolvidas no desenvolvimento do esmalte. Vieira et al. (2017) também observaram

que certos alelos de AQP5 estavam associados com resistência à formação inicial de cárie dentária.

Estudos recentes evidenciam que é possível encontrar, em um mesmo elemento dentário, lesões de HMI e de fluorose, ainda que não seja uma combinação comum. Duarte e colaboradores (2021), ao avaliar 400 escolares entre 11 e 14 anos, observaram que 40% apresentavam fluorose, 18% HMI e 4% ambas as condições. Em um levantamento epidemiológico conduzido por Fernandes, Forte e Sampaio (2021), ao avaliar 610 crianças entre 6 e 12 anos, observaram 38% com fluorose e 10% com HMI. Ambas as condições foram encontradas simultaneamente em aproximadamente 3% dos avaliados.

A fluorose pode ser tratada a partir de diversos manejos como clareamento dentário, infiltração do esmalte com resina, microabrasão do esmalte, além de confecção de facetas e coroas. Também pode ser feita a associação entre esses procedimentos, a depender do grau de acometimento da doença (SHAHROOM, MANI, RAMAKRISHNAN, 2019).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, o índice de ocorrência dos defeitos de desenvolvimento do esmalte abordados no trabalho são consideráveis e impactam na saúde da população. Tendo em vista a gravidade das consequências dessas anomalias para a Odontologia – como acúmulo de biofilme, susceptibilidade à cárie, dor e sensibilidade e os aspectos psicossociais supracitados – e a importância de preveni-las, torna-se clara a necessidade da ação interventiva nas populações que se mostraram mais propensas ao desenvolvimento da HMI e da fluorose.

Nos casos aos quais as doenças já estejam estabelecidas, a abordagem terapêutica adequada para cada caso individualmente contribui com a melhora na qualidade de vida do paciente, por isso o cirurgião-dentista deve ter conhecimento acerca das possibilidades de conduta clínicas as quais podem ser executadas.

#### REFERÊNCIAS

ALHOWAISH, Latifa et al. Etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH): A cross-sectional study of Saudi children. **Children**, v. 8, n. 6, p. 466, 2021.

ANDRADE, Natália Silva et al. Prevalência e fatores associados a defeitos de desenvolvimento do esmalte em crianças de 5 anos de idade matriculadas em creches na cidade de Teresina, Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, p. 528-537, 2021.

ANJOMSHOAA, Ida et al. Aquaporin 5 interacts with fluoride and possibly protects against caries. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0143068, 2015.

BOURD-BOITTIN, Katia et al. Matrix metalloproteinase inhibition impairs the processing, formation and mineralization of dental tissues during mouse molar development. **Experimental cell research**, v. 304, n. 2, p. 493-505, 2005.

BUTERA, Andrea et al. Assessment of genetical, pre, peri and post natal risk factors of deciduous molar hypomineralization (Dmh), hypomineralized second primary molar (hspm) and molar incisor hypomineralization (mih): A narrative review. **Children**, v. 8, n. 6, p. 432, 2021.

CABRAL, Renata Nunes et al. Reliability and validity of a new classification of MIH based on severity. **Clinical oral investigations**, v. 24, n. 2, p. 727-734, 2020.

CARON, C. et al. Gelatinase A (MMP-2) in developing tooth tissues and amelogenin hydrolysis. **Journal of dental research**, v. 80, n. 7, p. 1660-1664, 2001.

CARVALHO, Patrícia de. **Estudo epidemiológico dos defeitos de desenvolvimento do esmalte em crianças de 2 a 4 anos de idade do município de Santa Isabel, SP.** 2021. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

CLARKSON, J. Review of terminology, classifications, and indices of developmental defects of enamel. **Advances in dental research**, v. 3, n. 2, p. 104-109, 1989.

COSTA SILVA, Cristiane Maria da; ORTEGA, Edwin Moysés Marco; MIALHE, Fábio Luiz. The impact of molar-incisor hypomineralisation on dental caries in permanent first molars: a prospective cohort study. **Oral Health Prev Dent**, v. 15, n. 6, p. 581-6, 2017.

DOMINGOS, Patricia Aleixo Santos et al. Hipomineralização molar-incisivo: Revisão de literatura. **Journal of Research in Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 8-12, 2019.

DUARTE, Marília Bizinoto Silva et al. Is there an association between dental caries, fluorosis, and molar-incisor hypomineralization?. **Journal of Applied Oral Science**, v. 29, 2021.

DULLA, Joëlle A.; MEYER-LUECKEL, Hendrik. Molar-incisor hypomineralisation: narrative review on etiology, epidemiology, diagnostics and treatment decision. **Swiss Dent J**, v. 131, n. 11, p. 1-36, 2021.

ELFRINK, M. E. C. et al. Standardised studies on molar incisor hypomineralisation (MIH) and hypomineralised second primary molars (HSPM): a need. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 16, n. 3, p. 247-255, 2015.

FELSZEGHY, S. et al. Expression of aquaporin isoforms during human and mouse tooth development. **Archives of Oral Biology**, v. 49, n. 4, p. 247-257, 2004.

FERNANDES, Igor Cartaxo; FORTE, Franklin Delano Soares; SAMPAIO, Fábio Correia. Molar-incisor hypomineralization (MIH), dental fluorosis, and caries in rural areas with

different fluoride levels in the drinking water. **International journal of paediatric dentistry**, v. 31, n. 4, p. 475-482, 2021.

FRAGELLI CM, SOUZA JF, JEREMIAS F, CORDEIRO R de C, SANTOS-PINTO L. Molar incisor hypomineralization (HMI): conservative treatment management to restore affected teeth. **Braz Oral Res**. 2015; 29(1):1-7.

FUNAKI, Haruko et al. Localization and expression of AQP5 in cornea, serous salivary glands, and pulmonary epithelial cells. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 275, n. 4, p. C1151-C1157, 1998.

HEIKINHEIMO, K.; SALO, T. Expression of basement membrane type IV collagen and type IV collagenases (MMP-2 and MMP-9) in human fetal teeth. **Journal of dental research**, v. 74, n. 5, p. 1226-1234, 1995.

JALEVIK B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor Hypomineralization (MIH): A systematic review. **Eur Arch Paediatr Dent**. 2010; 11(2):59-64.

JEREMIAS, Fabiano et al. Family-based genetic association for molar-incisor hypomineralization. **Caries research**, v. 50, n. 3, p. 310-318, 2016.

JEREMIAS, Fabiano et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. **Archives of oral biology**, v. 58, n. 10, p. 1434-1442, 2013. JURLINA, Davor; et al. Prevalence of Molar–Incisor Hypomineralization and Caries in Eight-Year-Old Children in Croatia. **Int. J. Environ. Res. Public Health** 17 (17):6358, 2020.

KORUYUCU, Mine; ÖZEL, Sevda; TUNA, Elif Bahar. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. **Journal of dental sciences**, v. 13, n. 4, p. 318-328, 2018.

LYGIDAKIS, N. A. et al. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH). **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 11, n. 2, p. 75-81, 2010.

LYGIDAKIS, N. A. Treatment modalities in children with teeth affected by molar-incisor enamel hypomineralisation (MIH): a systematic review. **European Archives of Paediatric Dentistry**, v. 11, n. 2, p. 65-74, 2010.

MCGUIRE, J. D. et al. Type IV collagen is a novel DEJ biomarker that is reduced by radiotherapy. **Journal of dental research**, v. 93, n. 10, p. 1028-1034, 2014.

MITTAL, Rakesh et al. Assessment of association between molar incisor hypomineralization and hypomineralized second primary molar. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 6, n. 1, p. 34, 2016.

NEVES, Aline Borburema et al. Breakdown of demarcated opacities related to molar-incisor hypomineralization: a longitudinal study. **Clinical oral investigations**, v. 23, n. 2, p. 611-615, 2019.

NIELSEN, Søren et al. Aquaporins in complex tissues. II. Subcellular distribution in respiratory and glandular tissues of rat. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 273, n. 5, p. C1549-C1561, 1997.

NIU, LN1 et al. Localization of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in human coronal dentine. **Journal of dentistry**, v. 39, n. 8, p. 536-542, 2011.

OLCZAK-KOWALCZYK, D. et al. Parenteral nutrition in childhood and consequences for dentition and gingivae. **Eur J Paed Dent**, v. 18, n. 1, p. 69-76, 2017.

OLIVEIRA, Luísa Mara Xavier de et al. Tratamento de fluorose dentária moderada com a técnica de microabrasão de esmalte com ácido clorídrico 6 por cento e carбето de silício: relato de caso clínico. **Arq. odontol**, p. 142-148, 2014.

PADAVALA, Sisira; SUKUMARAN, Gheena. Molar incisor hypomineralization and its prevalence. **Contemporary clinical dentistry**, v. 9, n. Suppl 2, p. S246, 2018.

PASSOS, Isabela Albuquerque et al. Defeitos do esmalte: etiologia, características clínicas e diagnóstico diferencial. **J. Health Sci. Inst**, p. 187-192, 2007.

PRICE, Simon J.; GREAVES, David R.; WATKINS, Hugh. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 10, p. 7549-7558, 2001.

ROMUALDO, Priscilla Coutinho et al. Evaluation of genetic polymorphisms in MMP2, MMP9 and MMP20 in Brazilian children with dental fluorosis. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 66, p. 104-108, 2019.

SEOW, W. Kim. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. **Australian dental journal**, v. 59, p. 143-154, 2014.

SEZGIN, Batın Ilgit et al. Two-fold excess of fluoride in the drinking water has no obvious health effects other than dental fluorosis. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 50, p. 216-222, 2018.

SHAHROOM, N.S.B. et al. Interventions in management of dental fluorosis, an endemic disease: A systematic review. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v.8, n.10, p. 3108-3113, 2020.

SILVA, Fernanda Mafei Félix da et al. Defining the prevalence of molar incisor hypomineralization in Brazil. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 20, 2020.

SILVA JÚNIOR, Ivam Freire da et al. Prevalence and severity of molar incisor hypomineralization in students of Belém, Brazil. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 15, n. 1, p. 377-385, 2015.

SPEZZIA, Sérgio. Hipomineralização molar incisivo em odontopediatria: considerações gerais. **Journal of oral investigations**, p. 100-113, 2019.



TKACHENKO, T. B.; SAVUSHKINA, N. A.; KARPOVA, L. S. Acquired malformations of hard dental tissue: Molar-Incisor-Hipomineralisation (review of literature). **The Scientific Notes of the Pavlov University**, v. 26, n. 4, p. 18-22, 2019.

VASCONCELOS, Katia Regina et al. MMP13 Contributes to dental caries associated with developmental defects of enamel. **Caries Research**, v. 53, n. 4, p. 441-446, 2019.

VIEIRA, Alexandre R. et al. A pragmatic study shows failure of dental composite fillings is genetically determined: a contribution to the discussion on dental amalgams. **Frontiers in medicine**, v. 4, p. 186, 2017.

VIEIRA, Alexandre Rezende. Genes Interacting with Fluorides and Their Impact on Caries Susceptibility and Erosive Tooth Wear. **The Overlooked Individual: Susceptibility to Dental Caries, Erosive Tooth Wear and Amelogenesis**, v. 30, p. 97-102, 2022.