



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INCIDÊNCIA DE CÁRIE DENTÁRIA EM PACIENTES  
ODONTOPEDIÁTRICOS COM SÍNDROME DE DOWN**

Trabalho submetido por  
**Mariana Cândido Martins**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**setembro de 2020**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INCIDÊNCIA DE CÁRIE DENTÁRIA EM PACIENTES  
ODONTOPEDIÁTRICOS COM SÍNDROME DE DOWN**

Trabalho submetido por  
**Mariana Cândido Martins**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor José Grillo Evangelista**

e coorientado por  
**Mestre Paulo Sobral Mascarenhas**

**setembro de 2020**



*Às estrelas mais bonitas e brilhantes do céu,*

*Para vocês, avô João, avô Joaquim e avó Mila.*



## **Agradecimentos**

Primeiramente, queria agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor José Grillo Evangelista por ter aceite o desafio de orientar este projeto. Por toda a ajuda, atenção, constante disponibilidade e pelo seu incentivo ao longo deste trabalho. Quero agradecer também ao meu coorientador, Mestre Paulo Mascarenhas, por todas as horas dispensadas, pela vasta partilha de conhecimento e paciência ao longo dos últimos meses.

Aos dois, agradeço o constante apoio e motivação, por terem sempre uma palavra amiga e reconfortante, por terem confiado neste estudo desde o início e pelas vossas prontas intervenções de forma a que este trabalho evoluísse tendo como horizonte o sucesso.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz e à Clínica Universitária Egas Moniz pelo ensino de excelência, por me acolherem nestes últimos anos e por todas as oportunidades dadas.

Aos meus pais, nunca o melhor agradecimento será suficiente, ainda assim, agradeço todo o amor, compreensão, força e encorajamento prestado ao longo da minha vida. São e sempre foram os meus pilares, o melhor exemplo que poderia ter para seguir. Sempre me ensinaram o mais correto e a nunca a desistir dos meus sonhos. Tudo aquilo que sou, a vocês o devo.

À minha avó Lina e irmã, quero agradecer todo o amor, carinho e apoio sempre prestado.

Ao meu namorado, por ser o meu maior porto de abrigo, pelo seu carinho diário e por sempre me apoiar incondicionalmente.

À Celina Pombo, pela amizade mais bonita que podia ter, por todo o companheirismo, aprendizagem e apoio prestado nos últimos 5 anos. Box 34 para sempre no meu coração.

À Sofia Alves, que se cruzou no meu percurso académico mostrando a sua genuinidade e a verdadeira amizade, trouxe consigo o número 9 que ficará sempre lembrado.

À Daniela e à Ana, por todo o apoio e constante preocupação, por serem boas ouvintes e as melhores amigas.

Por fim, a todos os amigos que fiz nesta *Muy Noble Academia*, que fizeram parte do meu percurso académico e que de uma maneira ou outra foram fulcrais.



## **Resumo**

As evidências científicas relativas à incidência de cárie dentária em portadores da Síndrome de Down (SD) são limitadas e por vezes apresentam opiniões divergentes entre autores, sendo difícil obter conclusões definitivas.

**Objetivo:** Avaliar e comparar a incidência de cárie na população pediátrica com SD com uma população pediátrica controlo, a partir da evidência científica publicada nos últimos 5 anos. Outro objetivo será avaliar qual o papel desempenhado por alguns fatores associados à amostra em estudo nesta incidência.

**Métodos:** A pesquisa foi efetuada a partir de 3 bases de dados universais: *Medline/PubMed*, *B-on* e *Google Scholar*. As estatísticas e gráficos das meta-análises e meta-regressões foram realizados pelo software *Open Meta Analyst*. As meta-análises foram ajustadas considerando a presença de efeitos randomizados através do método de *DerSimonian & Laird* (1986). Para cada meta-análise foram avaliados os efeitos na incidência de cárie dos seguintes fatores: idade, rácio M/F, DMFT, dmft e geografia. De uma forma geral, considerou-se haver suporte estatístico nas diferenças quando o resultado do teste estatístico apresentasse  $p < 0.05$ .

**Resultados:** No geral, a incidência de cárie na população com SD foi de 48.9% comparativamente à população de controlo que apresentou uma incidência de 67.9%. Relativamente à incidência de cárie entre os continentes América do Sul e África nos indivíduos com SD, esta foi idêntica. Os fatores idade, rácio M/F, dmft, latitude e latitude conjugado com a idade mostraram ter efeito significativo nos indivíduos com SD ( $p < 0.05$ ). Comparativamente, nos indivíduos controlo apenas o fator idade mostrou-se significativo ( $p < 0.05$ ).

**Conclusão:** Verificámos uma menor incidência média de cárie nos indivíduos com SD do que nos pacientes controlo. No entanto é necessária a realização de mais estudos que avaliem este aspeto de forma a confirmar estes resultados.

**Palavras-chave:** Síndrome de Down, crianças, adolescentes, cárie.



## **Abstract**

Scientific evidence regarding the incidence of dental caries in patients with Down Syndrome (DS) is limited and sometimes presents divergent opinions between authors, making it difficult to reach definitive conclusions.

**Objective:** To evaluate and compare the incidence of caries in the pediatric population with DS with a control pediatric population, based on scientific evidence published in the last 5 years. Another objective will be to assess the role played by some factors associated with the study sample in this incidence.

**Methods:** The search was carried out from 3 universal databases: *Medline / PubMed, B-on* and *Google Scholar*. Statistics and graphs of meta-analyzes and meta-regressions were performed using the *Open Meta Analyst* software. The meta-analyzes were adjusted considering the presence of randomized effects using the method of *DerSimonian & Laird* (1986). For each meta-analysis, the effects on caries incidence of the following factors were evaluated: age, M/F ratio, DMFT, dmft and geography. In general, it was considered that there was statistical support for the differences when the result of the statistical test presented  $p < 0.05$ .

**Results:** In general, the incidence of caries in the population with DS was 48.9% compared to the control population, which had an incidence of 67.9%. Regarding the incidence of caries between the continents of South America and Africa in individuals with DS, this was identical. The factors age, M/F ratio, dmft, latitude and latitude combined with age were found to have a significant effect on individuals with DS ( $p < 0.05$ ). Comparatively, in control individuals, only the age factor was significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** We found a lower average incidence of caries in individuals with DS than in control patients. However, further studies are needed to evaluate this aspect in order to confirm these results.

**Keywords:** Down syndrome, children, adolescents, caries.



## Índice

<b>Introdução .....</b>	<b>13</b>
<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>19</b>
1. Pesquisa Sistemática.....	19
2. Critérios de inclusão .....	20
3. Extração de Dados .....	20
4. Avaliação do risco de enviesamento da MA ( <i>Quality Assessment</i> ) .....	20
5. Análise Estatística.....	23
<b>Resultados.....</b>	<b>25</b>
1. Prisma <i>flow-chart</i> .....	25
2. Pesquisa Sistemática.....	26
3. Risco de enviesamento ( <i>Quality Assessment</i> ) .....	28
4. Análise Descritiva.....	29
5. Meta-análise.....	31
<b>Discussão.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>53</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>55</b>



## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> -Fluxograma da pesquisa de acordo com o PRISMA - <i>From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097</i> .....	25
<b>Figura 2</b> - Teste de sensibilidade a “ <i>publication bias</i> ” através do Funnel Plot no grupo com SD .....	31
<b>Figura 3</b> - Teste de sensibilidade a “ <i>publication bias</i> ” através do Funnel Plot no grupo controle.....	32
<b>Figura 4</b> - Teste de sensibilidade a “ <i>outliers</i> ” através do Radial Plot no grupo com SD .....	33
<b>Figura 5</b> - Teste de sensibilidade a “ <i>outliers</i> ” através do Radial Plot no grupo controle .....	33
<b>Figura 6</b> - Teste de sensibilidade através do <i>Leave-one-out</i> para a incidência de cárie no grupo com SD.....	34
<b>Figura 7</b> - Teste de sensibilidade através do <i>Leave-one-out</i> para a incidência de cárie no grupo controle.....	34
<b>Figura 8</b> - Teste de sensibilidade cronológica através da Meta-análise cumulativa para a incidência de cárie no grupo com SD .....	35
<b>Figura 9</b> - Teste de sensibilidade cronológica através da Meta-análise cumulativa para a incidência de cárie no grupo controle.....	35
<b>Figura 10</b> - Meta-análise de efeitos randomizados para a incidência da cárie na SD ...	36
<b>Figura 11</b> - Meta-análise de efeitos randomizados para a incidência de cárie no grupo controle.....	36
<b>Figura 12</b> - Meta-análise de subgrupo geográfica (Ásia e América do Sul) da incidência de cárie em pacientes com SD nos diferentes subgrupos .....	37

<b>Figura 13</b> - Meta-análise de subgrupo geográfica (Ásia e África) da incidência de cárie em pacientes com SD nos diferentes subgrupos.....	38
<b>Figura 14</b> - Meta-análise de subgrupo geográfica (América do Sul e África) da incidência de cárie em pacientes com SD nos diferentes subgrupos .....	38
<b>Figura 15</b> - Meta-análise de subgrupo geográfica (Ásia e América do Sul) da incidência de cárie em pacientes controle nos diferentes subgrupos.....	39
<b>Figura 16</b> - Meta-regressão da covariável idade versus incidência de cárie para o grupo com SD .....	40
<b>Figura 17</b> - Meta-regressão da covariável idade versus incidência de cárie para o grupo controle.....	40
<b>Figura 18</b> - Meta-regressão da covariável rácio m/f versus incidência de cárie para o grupo com SD.....	41
<b>Figura 19</b> - Meta-regressão da covariável rácio m/f versus incidência de cárie para o grupo controle.....	41
<b>Figura 20</b> - Meta-regressão da covariável DMFT versus incidência de cárie para o grupo com SD .....	42
<b>Figura 21</b> - Meta-regressão da covariável DMFT versus incidência de cárie para o grupo controle.....	42
<b>Figura 22</b> - Meta-regressão da covariável dmft versus incidência de cárie para o grupo com SD .....	43
<b>Figura 23</b> - Meta-regressão da covariável latitude versus incidência de cárie para o grupo com SD .....	43
<b>Figura 24</b> - Meta-regressão da covariável latitude versus incidência de cárie para o grupo controle.....	44
<b>Figura 25</b> - Meta-regressão das covariáveis idade + latitude versus incidência de cárie para o grupo com SD. ES_PAS – incidência de cárie no grupo com SD (Escala estandardizada pela transformação do arco seno da raiz quadrada).....	44

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> -Questões formuladas de forma a avaliar o <i>Quality Assessment checklist for prevalence studies (adapted from Hoy et al., 2012)</i> .....	22
<b>Tabela 2</b> - Pesquisa estratégica através da base de dados universal PubMed. Resultado Total: trabalhos publicados até Janeiro de 2020. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde Janeiro 2015 até Janeiro de 2020 (últimos 5 anos).....	26
<b>Tabela 3</b> - Pesquisa estratégica através da base de dados universal <i>B-on</i> . Resultado Total: trabalhos publicados até Janeiro de 2020. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde Janeiro 2015 até Janeiro de 2020 (últimos 5 anos).....	27
Tabela 4 - Pesquisa estratégica através da base de dados universal <i>Google Scholar</i> . Resultado Total: trabalhos publicados até Janeiro de 2020. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde Janeiro 2015 até Janeiro de 2020 (últimos 5 anos) .....	27
<b>Tabela 5</b> – Resultados obtidos através <i>Quality Assessement checklist prevalence studies (adapted from Hoy et al., 2012)</i> .....	28
<b>Tabela 6</b> - Tabela de evidência dos artigos incorporados na revisão sistemática.....	30



## **Lista de Siglas**

**DMFT** – *Decayed, missing, filled* em dentes definitivos

**dmft** – *Decayed, missing, filled* em dentes decíduos.

**MA**- Meta-análise

**MsSH** – *Medical Subject Headings*

**N/A** – Não aplicável

**PRISMA** – *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*

**SD** – Síndrome de Down



## **Introdução**

A cárie dentária é das doenças orais mais prevalentes na população em geral, afetando cerca de 60% a 90% das crianças em idade escolar (Hummel et al., 2019; Silva et al., 2020).

Entre diferentes populações existem disparidades, tanto no início do desenvolvimento da cárie como nas taxas de progressão. Isto pode dever-se às diferenças de comportamentos e contextos sociodemográficos associados às diferentes populações (Hummel et al., 2019).

Assim, a cárie dentária é uma doença multifatorial, infecciosa, transmissível e, segundo Newbrum, de carácter crónico (Laranjo et al., 2017; Lima, 2007).

A cárie pode ser desenvolvida em qualquer superfície do dente e é iniciada pelo processo de desmineralização que é realçado por uma mancha branca, opaca e leitosa. Caso não ocorra a remineralização, ou seja se, o processo de desmineralização não ser interrompido, tanto a dentina como a polpa poderão ser atingidas e o dente ser totalmente destruído (Cuenca Sala & Baca García, 2013; Macedo, 2010).

A cárie resulta da colonização dos microrganismos provocando a desmineralização da superfície dentária pelos ácidos orgânicos provenientes da fermentação dos hidratos de carbono (ex. sacarose) e pela disponibilidade de outros açúcares que incitam a dissolução do fosfato de cálcio da camada mais superficial do esmalte para o meio oral, levando a uma mudança do pH neutro, aproximadamente 7 para um pH ácido inferior a 5.5. Após a perda mineral observa-se a formação de uma cavidade (Leites et al., 2006; Meyer & Enax, 2018; Narvai, 2000).

A sua incidência atinge as populações dos países desenvolvidos, assim como dos países em desenvolvimento. A progressão da cárie parece seguir padrões e taxas de desenvolvimento previsíveis que dependem vastamente da gravidade da cárie na população. Há estudos que relatam que as taxas de progressão da cárie são universais tanto para a dentição definitiva como decídua (Carvalho et al., 2013; Hummel et al., 2019).

Contudo, indivíduos com necessidades especiais têm uma maior frequência de cárie dentária em comparação a pacientes sem a síndrome (Braúna et al., 2016).

Os pacientes portadores de necessidades especiais, que correspondem a cerca de 10% da população mundial, são todos aqueles que apresentam perda ou anormalidade de uma estrutura do corpo, alterações ao nível mental e social, temporárias ou permanentes, progressiva, regressiva ou estável interferindo diretamente no seu comportamento na sociedade e necessitando de um atendimento diferenciado. Entre esses pacientes a Síndrome de Down (SD) é uma condição que apresenta alterações que muitas vezes limitam o dia a dia destes indivíduos, tornando-os dependentes, em muitos casos, dos seus cuidadores e de equipas multiprofissionais (Falcão et al., 2019; Queiroz et al., 2014).

A SD foi descrita pela primeira vez, em 1860, por John Down, tendo sido a primeira anomalia autossómica analisada e sendo a mais comum em filhos de mães com idades superiores a 30 anos (Santangelo et al., 2008). John Down, chamou-a esta condição inadequadamente de “idiotia mongolóide”. A prevalência geral varia de 1 em 800-1200 nascidos vivos, dependendo da aceitabilidade e disponibilidade da triagem pré-natal, sobrevivência e interrupção médica da SD nas gravidezes que ocorrem (Gupta & Kabra, 2014; L. M. Moreira et al., 2000; Mubayrik, 2016).

Nos humanos é normal cada célula apresentar 46 cromossomas, no entanto, na SD em todas ou algumas células existe uma cópia extra do cromossoma 21 que é responsável pelas características físicas e de desenvolvimento (Gupta & Kabra, 2014).

Com base no tipo de anomalia cromossómica que provoca o aparecimento extra do cromossoma 21, a SD é classificada em 3 grupos: trissomia 21, translocação e mosaicismo (Gupta & Kabra, 2014).

O diagnóstico clínico da SD não é difícil para médicos experientes. Os portadores geralmente são identificados ao nascimento (Gupta & Kabra, 2014).

Os principais recursos de diagnóstico são a aparência física distinta, o baixo crescimento e atraso no desenvolvimento (Gupta & Kabra, 2014).

Clinicamente, os portadores da SD caracterizam-se por apresentarem défice cognitivo, dismorfia craniofacial, hipotonia muscular, faces achatadas com olhos oblíquos, posição mongolóide das fendas palpebrais, epicanto e ainda podem apresentar estrabismo ou

miopia, malformação dos pavilhões auriculares, base nasal achatada, boca pequena e língua saliente, braquicefalia, região occipital achatada, pescoço longo e curto com pele abundante, baixa estatura, membros curtos, mãos e pés pequenos com prega palmar transversal (Gupta & Kabra, 2014; Macho et al., 2008; Moraes et al., 2007; Santangelo et al., 2008).

Em relação às manifestações orais, os portadores da SD apresentam subdesenvolvimento do terço médio da face, o que em associação com outras características apresentam atresia palatina e a abóbada palatina estreita, em forma de “V”, com um arco alto, possuindo consequências com repercussões graves no sistema estomatognático. O seio maxilar é hipoplásico em 90% dos pacientes, os ossos da face são menores em comparação com os dos indivíduos normais. A displasia craniofacial também provoca frequentemente mordida aberta anterior e pro-inclinação dos incisivos inferiores. Outras características também presentes nos portadores com SD são a doença periodontal e as infecções respiratórias crônicas, influenciando a respiração oral e tendo ainda como efeito associado a xerostomia. A hipocalcificação do esmalte, fusão, geminação e comprimento das raízes dentárias diminuídas, também estão presentes, podendo causar dificuldades a nível mecânico (Descamps et al., 2019; Faria et al., 2013; Macho et al., 2008; Santangelo et al., 2008).

Outra característica comum, e que é o tema principal deste trabalho, é a cárie dentária. Alguns autores referem que há uma menor incidência desta doença na SD do que em pacientes sem a síndrome, uma vez que a SD apresenta características orais, adquiridas ou congênitas, sugestivas para uma menor suscetibilidade à cárie, e que podem ainda ser determinadas por fatores extrínsecos e intrínsecos (Cosme & Marques, 2005; Lima, 2007).

Desta forma, a suscetibilidade do dente à cárie é determinada pelo grau de mineralização do esmalte, proporcionando maior ou menor resistência à dissolução ácida (Lima, 2007).

Todavia, em 1969, Keys desenvolveu a tríade etiológica da cárie, na qual já faz parte a suscetibilidade e na qual está em constante interação com fatores de microrganismos e dieta (Gomes & Ros, 2008; Lima, 2007).

A cronicidade da doença deve-se ao facto de esta aparecer após algum tempo de interação entre os três fatores, considerando assim, incluir o tempo também como fator etiológico (Lima, 2007).

A importância dada à presença de microrganismos na cavidade oral deve-se principalmente ao *Streptococcus mutans*, uma vez que este é considerado o microrganismo cariogénico mais comum (Cosme & Marques, 2005; Lima, 2007).

Sabe-se que o *S. mutans* não é o único microrganismo presente na placa bacteriana e que se coloniza na superfície dentária responsável pelo desenvolvimento da cárie. *Streptococcus Sobrinus* é uma espécie pertencente ao grupo dos *S. mutans* que apresenta um potencial cariogénico semelhante nos humanos, e como o *S. mutans*, podem ser facilmente controlados pela higiene oral (Leites et al., 2006; Lima, 2007).

Estes microrganismos apresentam características que propiciam a sua potencialidade de cariogenicidade, tais como (Leites et al., 2006):

1. Colonizam-se em superfícies que não descamam. Na cavidade oral as bactérias aderem aos dentes após a sua erupção e em próteses dentárias (Leites et al., 2006).
2. Formam biofilme espesso induzido pela produção de polissacarídeos extracelulares do tipo glicano proveniente da sacarose (Leites et al., 2006).
3. Acumulam polissacarídeos intracelulares de glicose do tipo amilopectina que são metabolizados quando os açúcares exógenos ficam esgotados, tendo assim uma capacidade de produzir ácido láctico, sendo este responsável pela desmineralização do esmalte numa etapa inicial da cárie (Leites et al., 2006).
4. São capazes de sobreviver em meios ácidos e de desenvolver as suas atividades metabólicas (Leites et al., 2006).
5. Fermentam os hidratos de carbono incluindo o monitol e o sorbitol (Leites et al., 2006).

Os *lactobacilos* são microrganismos que têm um papel relevante na progressão da cárie. Estes são capazes de produzir ácidos e sobreviver em meios ácidos, tendo também capacidade de realizar tanto o metabolismo oxidativo como fermentativo (Leites et al., 2006).

Até à década de 60 pensava-se que os *lactobacilos* seriam os principais agentes etiológicos da cárie, mas à medida em que foi avaliado através de estudos a composição

microbiana do biofilme, observou-se que estes constituíam apenas uma pequena fração do biofilme, 0,01%, tendo estes microrganismos uma maior frequência em áreas profundas de cárie, estando a maioria na dentina (Leites et al., 2006).

Os *lactobacilos* não conseguem formar polissacarídeos extracelulares, necessitando de locais retentivos para a sua colonização (sulcos, fissuras e zonas interproximais). Estes mostram ser agressores secundários de lesões de cárie, contribuindo para a progressão destas graças às suas características acidogénicas (Leites et al., 2006).

No entanto, devemos considerar os microrganismos como fator participativo na etiologia da cárie, mas não determinante, uma vez que esta é uma doença multifatorial, na qual, vários fatores desempenham papéis importantes (Leites et al., 2006).

A cariogenicidade da dieta é definida pela frequência de hidratos de carbono, principalmente a sacarose, que serve de substrato para os microrganismos sintetizarem os polissacáridos extracelulares e também na produção dos ácidos orgânicos, como já referido, têm um papel da promoção da desmineralização do esmalte e desencadear o processo de cárie (Lima, 2007).

Por fim, o tempo como fator etiológico deve ser considerado, pois todos os fatores que aumentam o tempo de duração do contacto dos microrganismos cariogénicos com a superfície dentária, aumentam a probabilidade de ocorrer o processo de desmineralização e desenvolver a cárie (Cosme & Marques, 2005).

O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise (MA) é, através da recolha selectiva da evidência científica publicada nos últimos 5 anos, obter resultados que avaliem globalmente a incidência de cárie na população pediátrica com SD, associando fatores e comparando-os com uma população pediátrica sem esta Síndrome.



## Materiais e Métodos

### 1. Pesquisa Sistemática

A questão clínica subjacente a esta revisão foi estruturada na forma PICO, sendo o “P” os pacientes, o “I” a exposição ao fator de risco SD, o “C” a comparação com o grupo controlo e o “O” a incidência de cárie dentária.

P – Amostra na qual se vai estudar a incidência de cárie: pacientes pediátricos

I – Intervenção ou condição subjacente: SD

C – Amostra controlo (sem SD)

O – Incidência de cárie

O presente estudo abrange estudos epidemiológicos observacionais de forma a responder à seguinte questão: Qual a incidência de cárie dentária em indivíduos pediátricos com SD (até aos 18 anos de idade) em comparação com indivíduos pediátricos sem SD.

Realizou-se a pesquisa sistemática a partir de 3 bases de dados digitais universais: *Medline/PubMed*, *B-on* e *Google Scholar*, usando as palavras chave “*Pediatric*”, “*children*”, “*down syndrome*”, “*caries*” e “*dental cavities*”. Primeiramente com cada palavra-chave individualmente, e depois com diferentes combinações das mesmas, o que permitiu avaliar, de uma forma mais abrangente, todos os estudos possivelmente relevantes para a investigação. Os números totais de trabalhos identificados podem ser observados nos resultados, nas **Tabelas 2, 3 e 4**.

Esta revisão sistemática e meta-análise é reportada seguindo a *guideline* PRISMA (*preferred reporting items for systematic review and meta-analysis*). O protocolo de revisão sistemática e meta-análise foi submetido e registado no PROSPERO (CRD42020192321).

## **2. Critérios de inclusão**

Para se proceder à revisão sistemática e para se responder à pergunta formulada, selecionou-se uma série de critérios de inclusão.

Todos os estudos incluem:

1. Pacientes pediátricos com Síndrome de Down até aos 18 anos;
2. Dentição decídua, mista e definitiva;
3. Cada artigo selecionado teve que conter a incidência de cárie do grupo em estudo.

## **3. Extração de Dados**

Dos artigos triados foram extraídos dados (quando disponíveis) de forma a obter uma tabela que represente os dados a ser usados na meta-análise, assim foi extraído: autor do artigo e o seu ano de publicação, dimensão da amostra tanto no grupo pediátrico com SD como no grupo controlo, referindo o género e o seu rácio, incidência de cárie, os índices *decayed, missing and filled* em dentes definitivos/ *decayed, missing and filled* em dentes decíduos (DMFT/dmft), idade, país e continente, posteriormente foi determinada a latitude a partir do local onde o estudo se desenrolou.

## **4. Avaliação do risco de enviesamento da MA (*Quality Assessment*)**

Após efetuada a pesquisa nas bases de dados, foi feita uma seleção criteriosa dos artigos encontrados. Apenas foram incluídos aqueles que respeitavam, rigorosamente, os critérios de inclusão estipulados. Inicialmente, fez-se a seleção com base na leitura do título e *abstract*, e numa fase posterior a seleção inicial, foi validada através da leitura integral dos artigos. Os que não cumpriram os critérios estipulados foram excluídos.

Os artigos foram posteriormente avaliados segundo uma adaptação do *Quality Assessment checklist for prevalence studies* (Hoy et al., 2012), na qual foram avaliadas questões pertinentes ao nosso estudo, para melhor adaptação ao pretendido. Para cada critério concluído, o estudo obteve uma pontuação que variava de 0 a 13, sendo que os

artigos que pontuam entre 0-4 pontos são considerados de baixo risco, entre 5-8 pontos risco moderado e entre 9-13 pontos de risco elevado. Foram aceites os estudos com uma pontuação até 8, ou seja, até a um risco moderado, ver **Tabela 5** disponível nos resultados. Não foram aceites os estudos com risco elevado de viés da MA. Os seguintes critérios foram avaliados: se o grupo de estudo se encontra próximo da população nacional, seleção dos grupos de estudo (confirmação do diagnóstico com SD através de testes genéticos ou centros de acompanhamento e confirmação da presença de grupo controlo); se os dados foram retirados de forma igual (dados obtidos através do próprio paciente ou se a recolha foi feita de igual forma: avaliação da cárie dentária, índice DMFT/dmft); controlo de fatores que possam interferir com os resultados obtidos (género e idade); se houve critério padrão; se a descrição do assunto foi bem definida; e fiabilidade e validade, ver **Tabela 1**.

**Tabela 1** -Questões formuladas de forma a avaliar o *Quality Assessment checklist for prevalence studies* (adapted from Hoy et al., 2012)

	Questões	Avaliação
1	A população alvo do estudo foi uma representação próxima da população nacional	Sim: 0 Não:1
2	Os estudos aproximavam-se da população alvo	Sim: 0 Não:1
3	Seleção do grupo pretendido para estudo	Sim: 0 Não:1
4	Seleção do grupo controlo	Sim: 0 Não:1
5	Recolha de dados de igual forma	Sim: 0 Não:1
6	Recolha de dados através do sujeito	Sim: 0 Não:1
7	Seguiram critérios padrão	Sim: 0 Não:1
8	Assunto bem descrito	Sim: 0 Não:1
9	Confiabilidade e validade	Sim: 0 Não:1
10	Incidência de cárie	Sim: 0 Não:1
11	Foi identificado os índices DMFT/dmft	Sim: 0 Não:1
12	O género foi identificado	Sim: 0 Não:1
13	A média de idade foi mencionada	Sim: 0 Não:1

## 5. Análise Estatística

A incidência de cárie, consistindo na razão entre os indivíduos com presença de cárie e o total em risco avaliado, em indivíduos pediátricos com SD e em indivíduos pediátricos controlo, foi extraída de cada artigo selecionado para a MA, e posteriormente foi calculada a sua incidência média global através de MA.

A MA foi efetuada com os valores da incidência transformados pela função arcoseno da raiz quadrada, e posteriormente reconvertidos nas unidades originais através da função inversa, de forma a cumprir os pressupostos estatísticos da MA de proporções perante dados resultantes de contagens. Esta abordagem permite estandardizar as incidências atenuando eventuais enviesamentos durante a MA. Nos gráficos das meta-regressões e *Forest Plot*, os valores meta-analíticos da incidência de cárie são apresentados reconvertidos nas unidades originais, mas numa escala estandardizada pela função arcoseno da raiz quadrada.

As meta-análises foram ajustadas através do método de *DerSimonian & Laird* (1986), considerando a presença de efeitos randomizados. O grau de discordância associado aos resultados foi avaliado pelo índice de heterogeneidade  $I^2$ , sendo esta considerada elevada sempre que fosse superior a 50%.

Os gráficos do tipo *funnel plot*, *radial plot* e *galbraith plot* foram realizados pelo software *JASP* a partir dos resultados da MA de forma a verificar enviesamento na publicação relativamente aos valores de incidência de cárie que são reportados nos artigos. Todas as outras estatísticas e gráficos das meta-análises e meta-regressões foram efetuadas no software *Open Meta Analyst*.

Em cada um dos gráficos de folhas (*Forest Plot*) a área dos quadrados representa o tamanho da amostra (e em proporcionalidade o seu peso na MA), as linhas horizontais continuas juntamente com a largura do losango azul representam o intervalo de confiança associado à incidência e a linha vertical representa o efeito nulo.

Nas meta-análises de subgrupo os losangos amarelos significam a estimativa para cada subgrupo e a linha a tracejado vertical indica a estimativa geral do grupo.

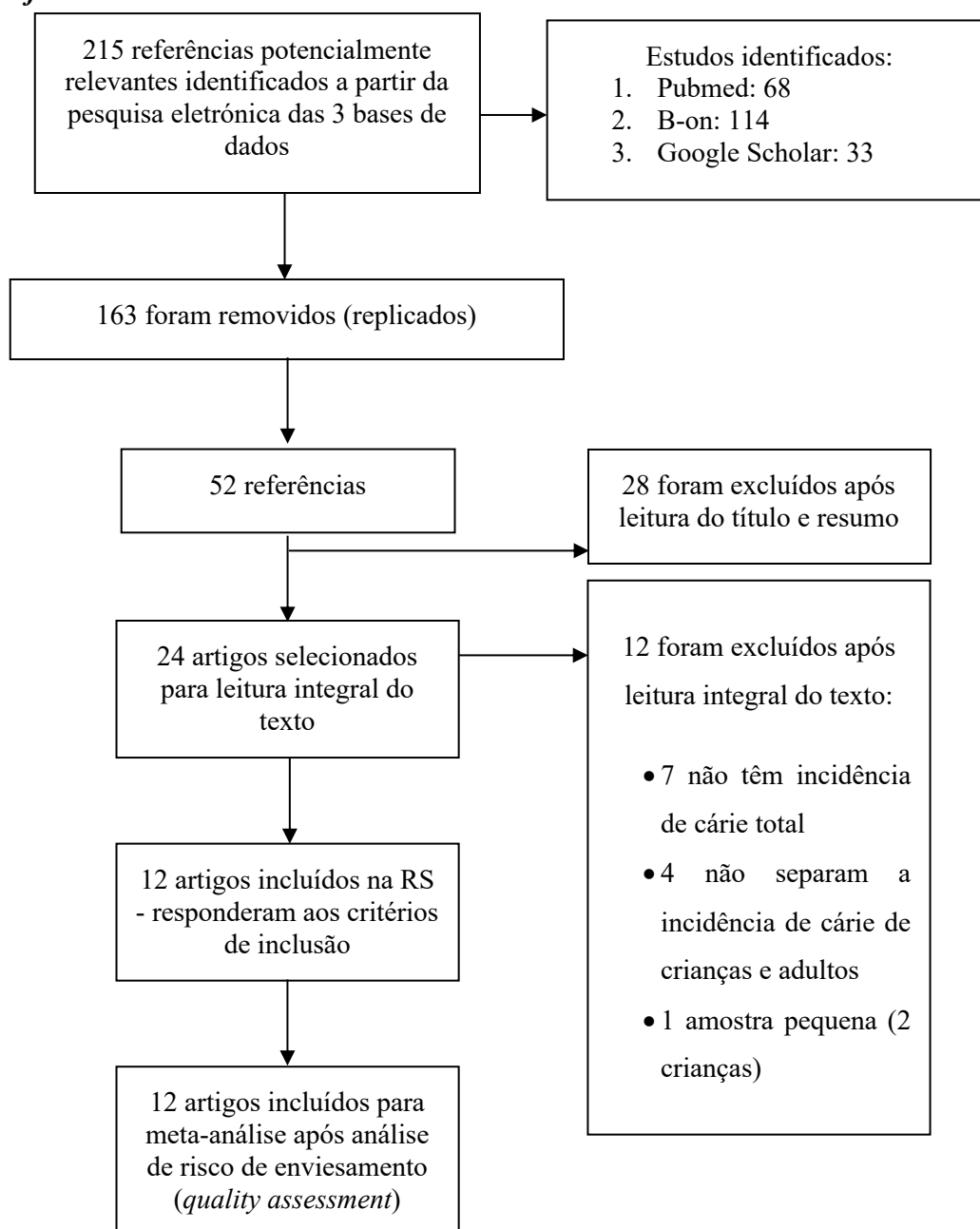
Realizaram-se meta-regressões para avaliar possíveis causas da heterogeneidade nas meta-análises efetuadas. Nesse sentido, foi avaliado o efeito de covariáveis como a idade,

rácio masculino/feminino (M/F), índice DMFT e dmft e latitude. Foi também avaliada a meta-regressão das variáveis de forma combinada sempre que o resultado estatístico de cada uma isolada fosse significativo. Das meta-regressões resultou um coeficiente para cada covariável, sendo esta uma medida do efeito da variável (ou variáveis) em estudo sobre a incidência da cárie, e considerado estatisticamente significativo se apresentasse  $p < 0.05$ .

## Resultados

Foram identificadas 215 referências potencialmente relevantes. Em seguida, exportaram-se todos os artigos para o *Mendeley* e foram eliminados os replicados, restando 52 referências. Depois da leitura do título e *abstract*, foram excluídos 28, restando apenas 24. Após a leitura integral e ponderada, de acordo com os critérios de inclusão, eliminaram-se 12 artigos, restando 12 artigos na revisão, que foram de seguida avaliados para serem utilizados na meta-análise, o que pode ser observado na **Figura 1**.

### 1. Prisma flow-chart



**Figura 1**-Fluxograma da pesquisa de acordo com o PRISMA - From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097.

## 2. Pesquisa Sistemática

A pesquisa sistemática foi efetuada a partir de diferentes uniões de *Mesh word* indicadas nas **Tabelas 2, 3 e 4**. Todas elas apresentavam a *Mesh word* “*Down syndrome*” de forma a tornar a pesquisa mais verdadeira e precisa para o pretendido.

**Tabela 2** - Pesquisa estratégica através da base de dados universal PubMed. Resultado Total: trabalhos publicados até Janeiro de 2020. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde Janeiro 2015 até Janeiro de 2020 (últimos 5 anos)

	Termos MESH	Resultado Parcial (últimos 5 anos)	Resultado Total
1.	Pediatric	278.644	777.545
2.	Children	450.673	2.448.109
3.	Down syndrome	6.737	37.141
4.	Caries	10.092	60.090
5.	Dental Cavities	10.340	62.068
	1 AND 3 AND 4	9	22
	2 AND 3 AND 4	25	112
	1 AND 3 AND 5	9	22
	2 AND 3 AND 5	25	109

**Tabela 3** - Pesquisa estratégica através da base de dados universal B-on. Resultado Total: trabalhos publicados até Janeiro de 2020. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde Janeiro 2015 até Janeiro de 2020 (últimos 5 anos)

	Termos MESH	Resultado Parcial (últimos 5 anos)	Resultado Total
1.	Pediatric	572.908	2.079.006
2.	Children	1.564.162	6.287.950
3.	Down syndrome	17.989	66.025
4.	Caries	33.747	124.205
5.	Dental Cavities	15.865	49.901
	1 AND 3 AND 4	15	35
	2 AND 3 AND 4	49	128
	1 AND 3 AND 5	11	24
	2 AND 3 AND 5	39	100

**Tabela 4** - Pesquisa estratégica através da base de dados universal Google Scholar. Resultado Total: trabalhos publicados até Janeiro de 2020. Resultado Parcial: trabalhos publicados desde Janeiro 2015 até Janeiro de 2020 (últimos 5 anos)

	Termos MESH	Resultado Parcial (últimos 5 anos)	Resultado Total
1.	Pediatric	487.000	2.690.000
2.	Children	1.160.000	4.750.000
3.	Down syndrome	24.900	985.000
4.	Caries	74.200	933.000
5.	Dental Cavities	2.870	7.830
	1 AND 3 AND 4	4	2.410
	2 AND 3 AND 4	12	4.770
	1 AND 3 AND 5	4	55
	2 AND 3 AND 5	13	102

### 3. Risco de enviesamento (*Quality Assessment*)

Através de uma adaptação do *Quality Assessment checklist for prevalence studies* (Hoy et al., 2012), foram avaliadas questões pertinentes ao nosso estudo, para melhor adaptação ao pretendido e para a avaliação do risco de viés de cada estudo na MA. Os 12 artigos usados na revisão sistemática, foram todos aceites para MA após uma avaliação criteriosa, existindo três artigos com risco moderado e os restantes com risco baixo, ver **Tabela 5**.

**Tabela 5** – Resultados obtidos através *Quality Assessment checklist for prevalence studies* (adapted from Hoy et al., 2012)

	Singh et al.	Tirado Amador et al.	Schwertner et al.	Scalioni et al.	Hashizume et al.	Ashour et al.	Azfar et al.	Carrada et al.	Ghaith et al.	Makkar et al.	Moreira et al.	Nqco et al.
Próximo da pop. Nacional	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Próximo da pop. Alvo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Grupo alvo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Grupo controlo	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Recolha de dados de igual forma	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Recolha de dados através do sujeito	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Critérios padrão	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Assunto bem descrito	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Validade e confiabilidade	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Prevalência de cárie	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Índices DMFT/dmft	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Género definido	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
idade	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Total	2	5	3	2	1	4	3	5	1	4	4	6
Resultados	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado

#### 4. Análise Descritiva

Dois grupos foram tidos em conta nesta revisão: o grupo em estudo (pacientes pediátricos com SD) e o grupo controlo (pacientes pediátricos sem a síndrome). Foi avaliada a incidência de cárie em ambos os grupos através de estudos anteriormente realizados (entre 2015 e 2019).

A **Tabela 6** encontra-se organizada cronologicamente, sendo o artigo mais antigo o que ocupa o primeiro lugar. Para a tabela foram extraídos dados importantes e que posteriormente foram considerados como covariáveis e fatores no estudo meta-analítico, sendo esses dados: autor do artigo e o seu ano de publicação, dimensão da amostra tanto no grupo em estudo como no grupo controlo, referindo o género e o seu rácio, incidência de cárie, os índices DMFT/dmft, idade, país e continente, posteriormente foi determinada a latitude.

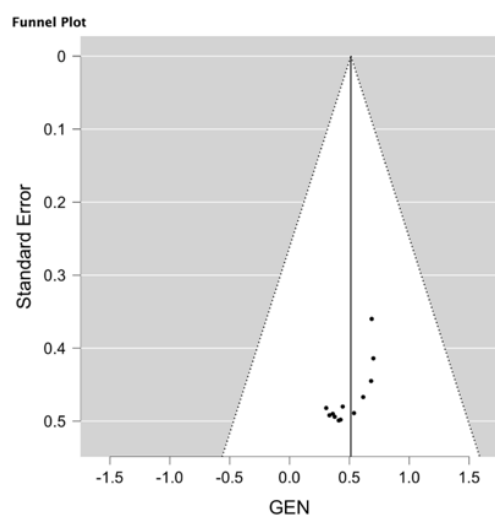
Tabela 6 - Tabela de evidência dos artigos incorporados na revisão sistemática

Estudo	Grupo de Estudo (Grupo com Síndrome de Down)								Grupo de Controle (Grupo sem a Síndrome de Down)							País	Continente	Latitude	
	Dimensão da amostra			Índices		Prev. de cárie (%)	Idade	Rácio M/F (%)	Dimensão da amostra			Índices		Prev. de cárie (%)	Idade (anos)				Rácio M/F (%)
	F	M	T	DMFT	dmft				F	M	T	DMFT	dmft						
(Singh et al., 2015)	14	16	30	0.90	1	21	N/A	114.3	14	16	30	2.47	2.33	25	N/A	114.3	Índia	Ásia	24.571
(Amador et al., 2015)	N/A	N/A	146	N/A	N/A	60	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Colômbia	América do Sul	-10.300
(Schwertner et al., 2016)	26	35	61	N/A	N/A	26	9	134.6	38	45	83	N/A	N/A	39	9.43	118.4	Brasil	América do Sul	-30.028
(Scalioni et al., 2017)	13	17	30	N/A	N/A	10	6.37	30.8	16	14	30	N/A	N/A	29	7.53	87.5	Brasil	América do Sul	-21.764
(Hashizume et al., 2017)	36	25	61	0.36	1.84	23	9.15	69.4	32	20	52	0.49	0.98	34	9.80	62.5	Brasil	América do Sul	-30.028
(Ashour et al., 2018)	N/A	N/A	52	1.40	1	32	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Arábia Saudita	Ásia	21.427
(Azfar et al., 2018)	43	76	119	N/A	N/A	81	14.19	176.7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Paquistão	Ásia	24.926
(Carrada et al., 2019)	67	77	144	N/A	N/A	52	N/A	114.9	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Brasil	América do Sul	-21.764
(Ghaith et al., 2019)	43	63	106	2.73	N/A	57	9.3	146.5	70	55	125	1.65	N/A	72	11.7	78.8	Emirados árabes unidos	Ásia	25.277
(Makkar et al., 2019)	N/A	N/A	35	1.54	0.60	24	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Índia	Ásia	28.645
((M. J. S. Moreira et al., 2019)	N/A	N/A	9	N/A	N/A	4	9.11	N/A	N/A	N/A	8	N/A	N/A	3	9.75	N/A	Brasil	América do Sul	-30.028
(Nq̄cobo et al., 2019)	N/A	N/A	49	N/A	N/A	15	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	África do Sul	África	-26.95

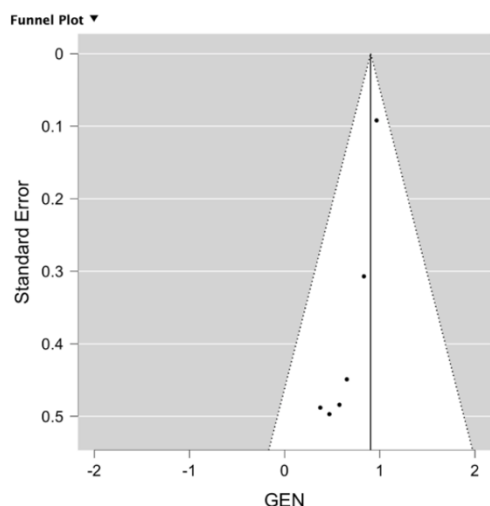
A pesquisa sistemática foi efetuada a partir de diferentes uniões de *Mesh word* indicadas nas Tabelas 2, 3 e 4. Todas elas apresentavam a *Mesh word* “*Down syndrome*” de forma a tornar a pesquisa mais verdadeira e precisa para o pretendido. Para além disso, foram estipulados critérios de inclusão de forma a responder à pergunta formulada que determinaram a orientação de todo o trabalho e, conseqüentemente, os resultados.

Ainda para complementar o trabalho, foi realizada uma tabela de evidência dos artigos encontrados que levaram em conta 4 fatores a serem avaliados por meta-regressão: idade, rácio masculino/feminino (M/F), DMFT/dmft e latitude.

## 5. Meta-análise



**Figura 2** - Teste de sensibilidade a “*publication bias*” através do *Funnel Plot* no grupo com SD

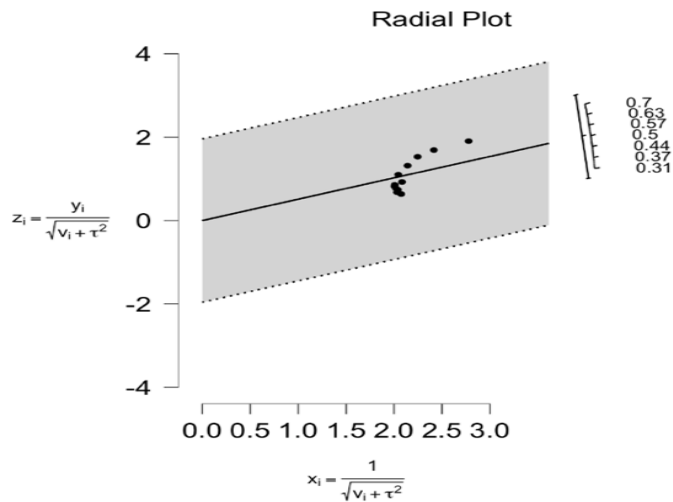


**Figura 3** - Teste de sensibilidade a “*publication bias*” através do *Funnel Plot* no grupo controlo

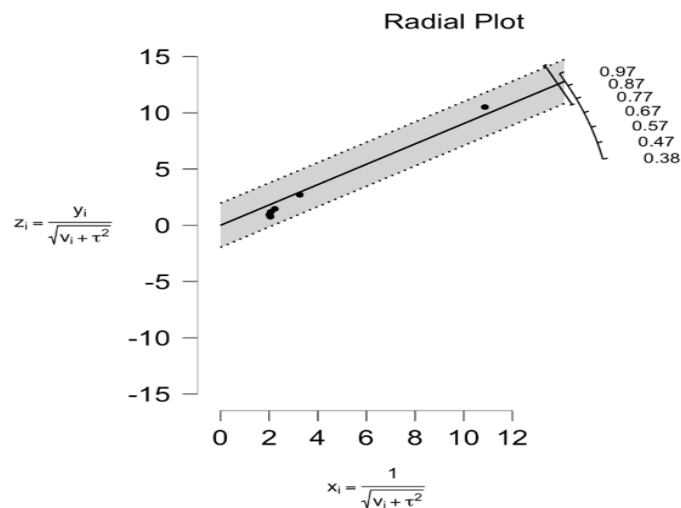
Nas figuras acima apresentadas (**Figuras 2 e 3**) conseguimos observar que o erro padrão diminui de baixo para cima o que remete para o topo do triângulo no grupo pediátrico controlo dois artigos, estes representam ser mais prolongados, dispendiosos, com mais precisão e com maiores amostras, por isso, geralmente são mais autoritários e também tendem a ser mais raros. Em ambas as figuras, é possível verificar que existem mais artigos na base, o que era expectável.

O objetivo do *Funnel Plot* é avaliar se as meta-análises são representadas por artigos de maior ou menor qualidade e verificar a presença de simetrias/assimetrias entre estes dois tipos de estudos. Por fim, confirmar se há, no sentido de despistar eventual favorecimento na probabilidade de um artigo ser aceite para publicação numa revista se os resultados reportados de incidência de cárie forem em média mais altos, ou mais baixos, que os reportados pela globalidade dos estudos.

Ao observarmos as nossas figuras, é possível verificar que não existe enviesamentos na publicação presentes quer no grupo pediátrico com SD como no grupo pediátrico controlo, uma vez que não existem pontos no exterior do *Funnel Plot* e todos eles são inferiores a 1, ver **Figura 2 e 3**.



**Figura 4** - Teste de sensibilidade a “outliers” através do *Radial Plot* no grupo com SD



**Figura 5** - Teste de sensibilidade a “outliers” através do *Radial Plot* no grupo controlo

No teste de sensibilidade *Galbraith Plot* é possível verificar novamente a diferença entre a quantidade de estudos de superior e inferior qualidade.

Assim, verifica-se que não existe a presença de *outliers* tanto no grupo pediátrico com SD como no grupo pediátrico controlo, e da mesma forma que no *funnel plot* é possível comprovar que no grupo controlo há dois artigos baseados em estudos provavelmente mais dispendiosos, com maior precisão, maior dimensão da amostra, e por isso mais autoritários na MA, ver **Figura 4 e 5**.

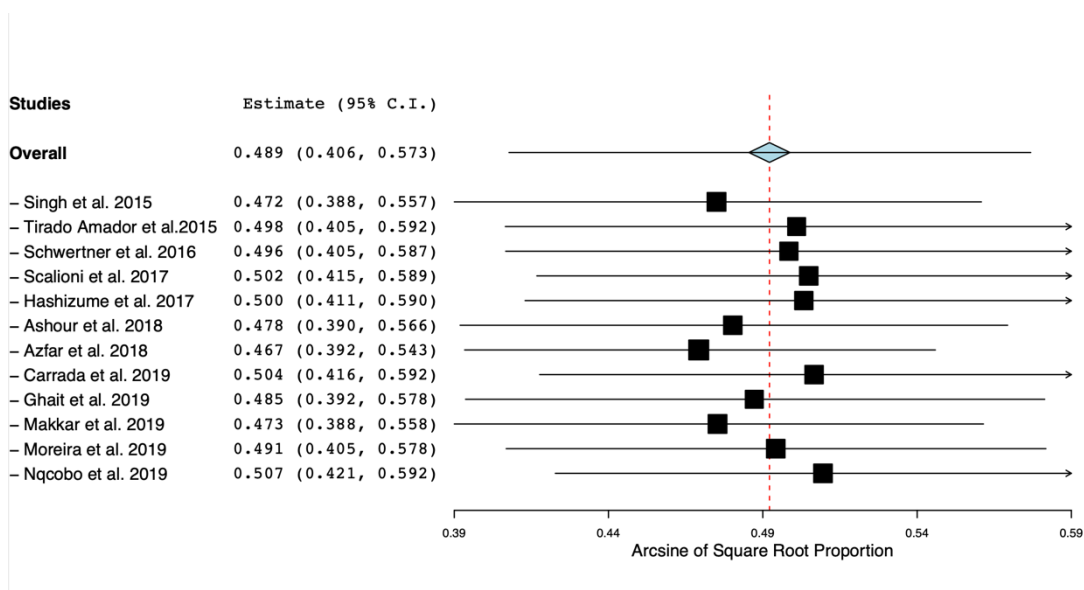


Figura 6 - Teste de sensibilidade através do *Leave-one-out* para a incidência de cárie no grupo com SD

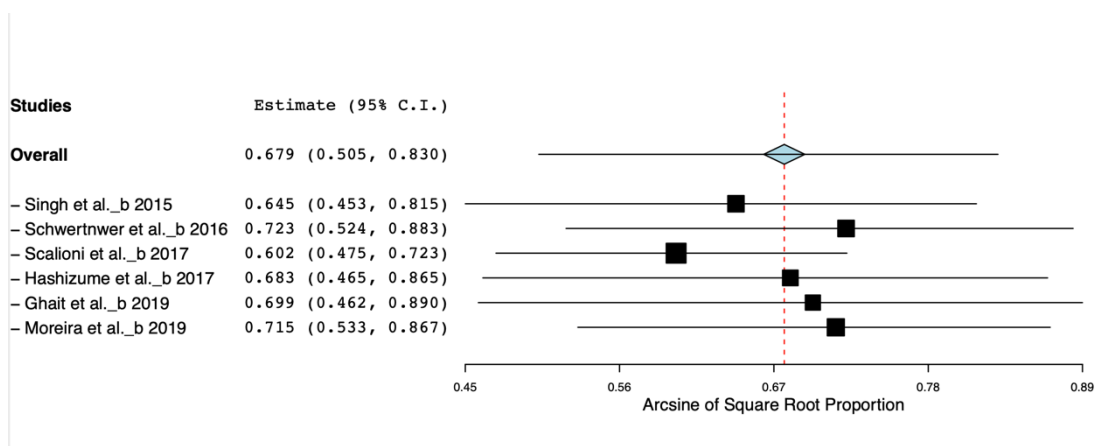
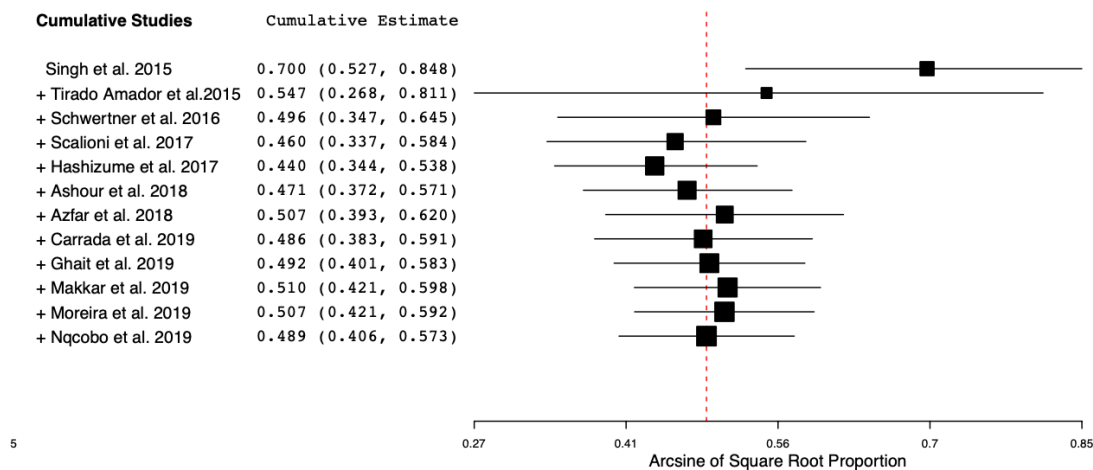


Figura 7 - Teste de sensibilidade através do *Leave-one-out* para a incidência de cárie no grupo controle

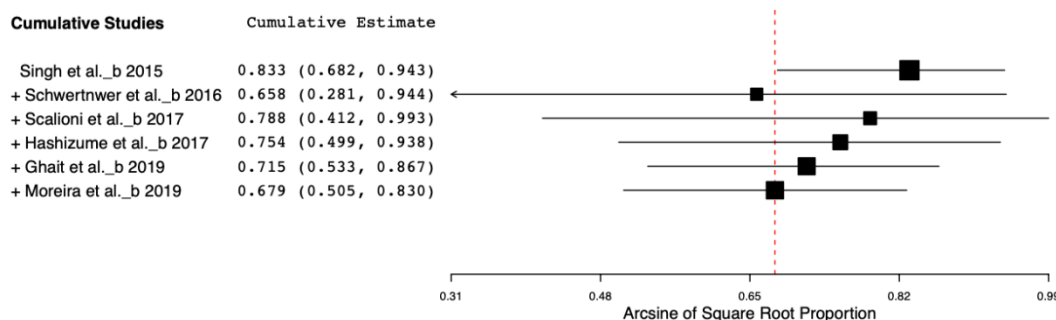
O objetivo do teste de sensibilidade *Leave-one-out* será avaliar o risco de enviesamento na meta-análise devido à existência de artigos com resultados discordantes da maioria dos estudos e com muito peso na MA.

Através das figuras obtidas é possível confirmar que tanto no grupo pediátrico com SD como no grupo pediátrico controle não há a presença de *outliers*, e de risco de enviesamento grosseiro, uma vez que todos os artigos presentes contribuem para a MA

de uma forma equilibrada. Todos eles são significativos uma vez que apresentam  $p < 0.001$  e estimativa abaixo de 1, ver **Figura 6 e 7**.



**Figura 8** - Teste de sensibilidade cronológica através da Meta-análise cumulativa para a incidência de cárie no grupo com SD



**Figura 9** - Teste de sensibilidade cronológica através da Meta-análise cumulativa para a incidência de cárie no grupo controlo

Na MA cumulativa relativamente ao grupo com SD é possível conferir à exceção do *Singh et al., 2015* que os artigos apresentam uma magnitude de efeito semelhantes, indicando uma incidência de cárie idêntica ao longo dos anos. Relativamente à MA cumulativa do grupo controlo, à exceção do *Schwertner et al., 2016*, a sequência de estudos mostra que a perceção relativa à dimensão da incidência da cárie tem vindo a decrescer no decorrer dos últimos 5 anos, ver **Figura 8 e 9**.

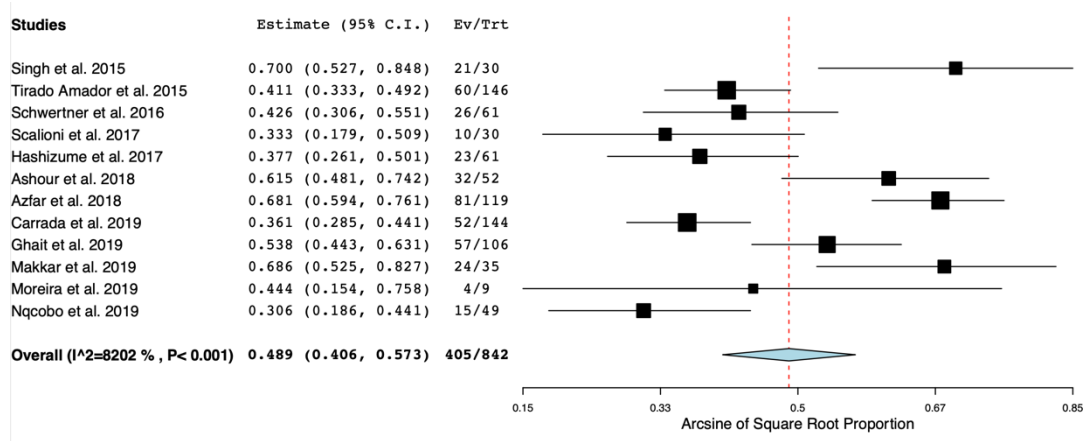


Figura 10 - Meta-análise de efeitos randomizados para a incidência da cárie na SD

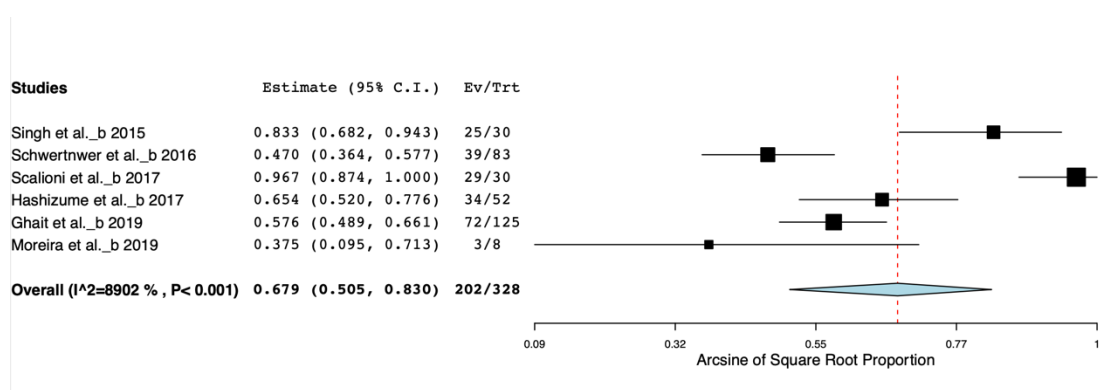


Figura 11 - Meta-análise de efeitos randomizados para a incidência de cárie no grupo controle

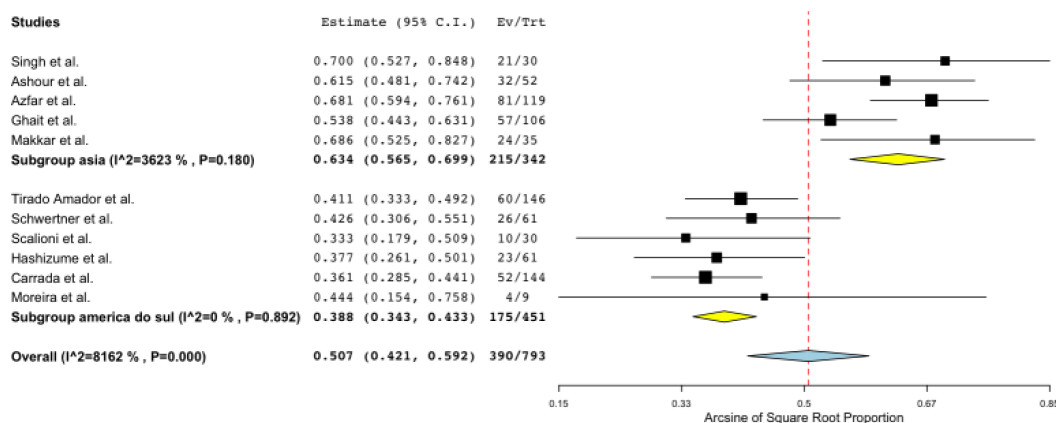
O gráfico de MA, denominado por *Forest Plot* particulariza informações individuais dos estudos incluídos e os resultados nele apresentados.

Nas figuras acima representadas foi avaliada a heterogeneidade, sendo esta considerada quando  $i^2 \geq 50\%$ .

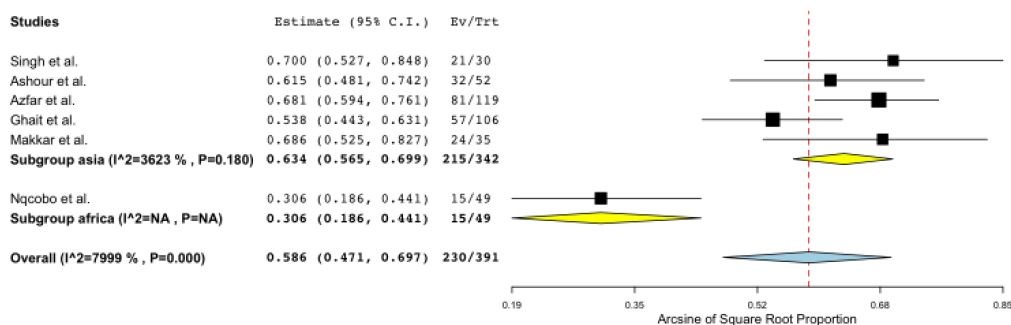
Na MA para o grupo com SD foram usados 12 artigos, com um total de 842 indivíduos, 405 indivíduos apresentavam cárie dentária, dando uma incidência global média de 48.9%, com uma heterogeneidade associada de 82.02%, o que significa que esta MA é heterogênea, reflexo da discordância entre os autores, devido a esta heterogeneidade

temos por consequência uma incidência com uma incerteza elevada, ver **Figura 10**. Por outro lado, no grupo controlo foram usados 6 artigos, com um total de 328 indivíduos, 202 apresentam cárie dentária dando uma incidência de 67.9%, com uma heterogeneidade associada de 89.02%, da mesma forma que no grupo pediátrico com SD temos uma incidência com uma incerteza elevada, ver **Figura 11**.

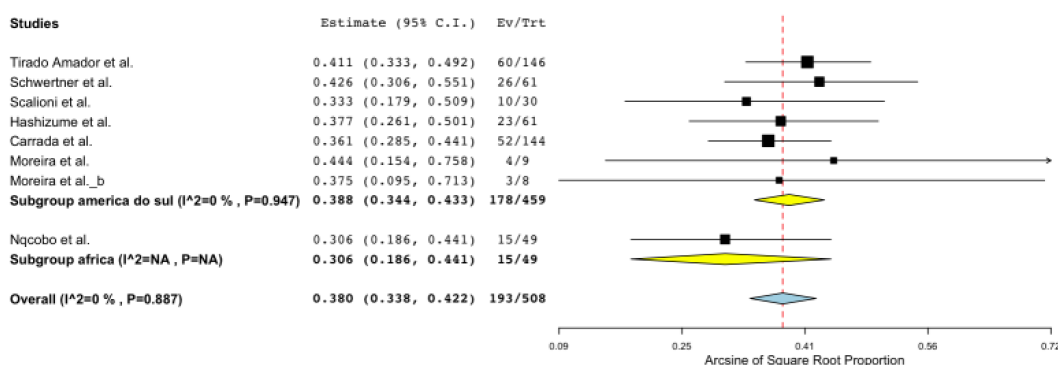
Contudo, estas heterogeneidades dão-nos a oportunidade para explorar os motivos a ela associados, através da análise das meta-análises de sub-grupo e das meta-regressões. Neste contexto, fomos avaliar o papel da geografia na incidência da cárie em estudo, através de MA de sub-grupo para regiões geográficas e meta-regressão para a latitude. Avaliou-se também por meta-regressões o papel de outros fatores, tais como idade, rácio M/F, DMFT e dmft.



**Figura 12** - Meta-análise de subgrupo geográfica (Ásia e América do Sul) da incidência de cárie em pacientes com SD nos diferentes subgrupos



**Figura 13** - Meta-análise de subgrupo geográfica (Ásia e África) da incidência de cárie em pacientes com SD nos diferentes subgrupos

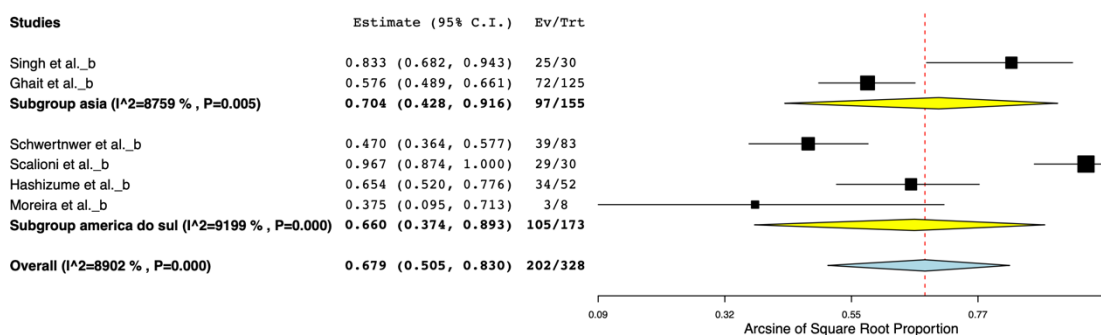


**Figura 14** - Meta-análise de subgrupo geográfica (América do Sul e África) da incidência de cárie em pacientes com SD nos diferentes subgrupos

Entre os diferentes subgrupos geográficos avaliados, América do Sul e Ásia, a taxa de incidência de cárie variou entre os 38.8% e os 63.4%, com um número total de 793 indivíduos examinados e 390 com presença de cárie. Em termos gerais, entre estes dois continentes, a incidência de cárie média foi de 50.7% com uma heterogeneidade associada de 81.62%, veja-se a **Figura 12**. Foi realizado o teste Z, de forma a verificar estatisticamente se a incidência é idêntica ou não entre as populações de cada continente, tendo sido este rejeitado, uma vez que a média da população da América do Sul não é idêntica à média da população da Ásia.

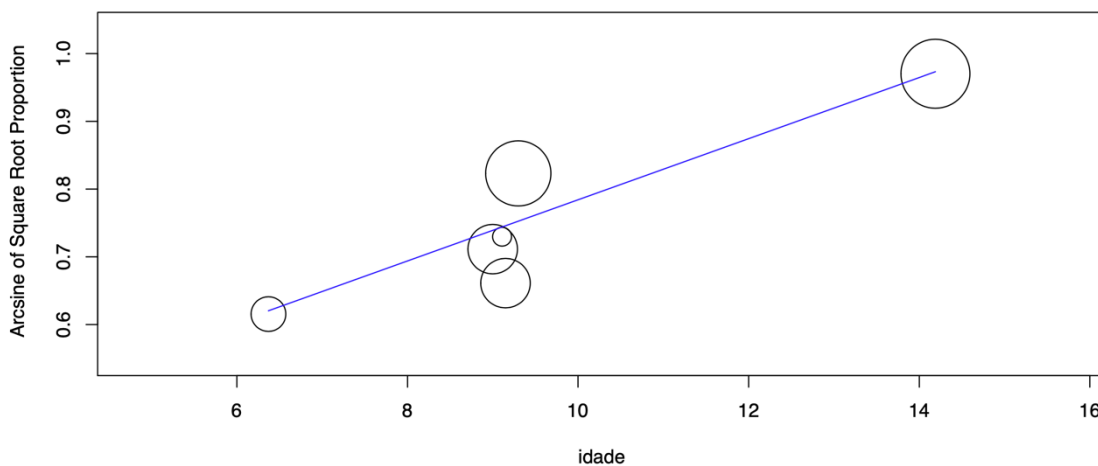
Por outro lado, entre a Ásia e a África, a taxa de incidência de cárie variou entre os 30.6% e os 63.4%, com um número total de 391 indivíduos e 230 com presença de cárie. A incidência de cárie média entre estes dois continentes foi de 58.6% com um grau de heterogeneidade associado de 79.99%, ver **Figura 13**. Relativamente ao teste Z, confirmou uma diferença estatisticamente muito significativa na incidência entre estes dois continentes ( $p < 0.01$ ).

Finalmente, entre a América do Sul e a África, a taxa de incidência variou entre os 30.6% e os 38.8%, com um total de 508 indivíduos e 193 com presença de cárie. No geral, a incidência de cárie foi de 38% com uma heterogeneidade associada de 0%, ver **Figura 14**. Neste caso, o teste Z foi aceite tendo a população da América do Sul uma média significativamente idêntica à da população de África ( $p > 0.05$ ).

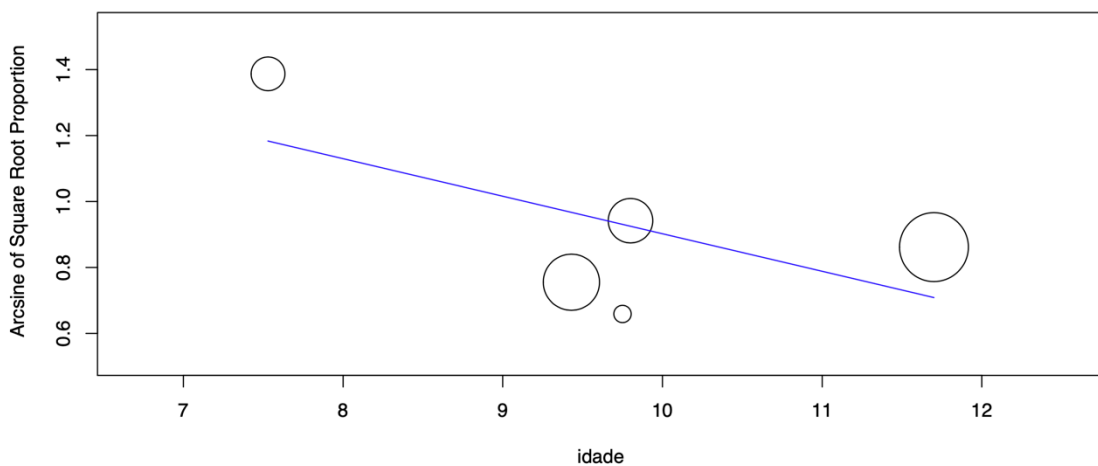


**Figura 15** - Meta-análise de subgrupo geográfica (Ásia e América do Sul) da incidência de cárie em pacientes controlo nos diferentes subgrupos

Entre os diferentes subgrupos, América do Sul e Ásia, a taxa de incidência de cárie variou entre os 66% e os 70.4%. Em termos gerais, entre estes dois continentes, a incidência de cárie média foi de 67.9% com uma heterogeneidade associada de 89.02%, veja-se a **Figura 15**. Foi realizado o teste Z, tendo sido este aceite uma vez que a média da população da América do Sul é idêntica à média da população da Ásia.

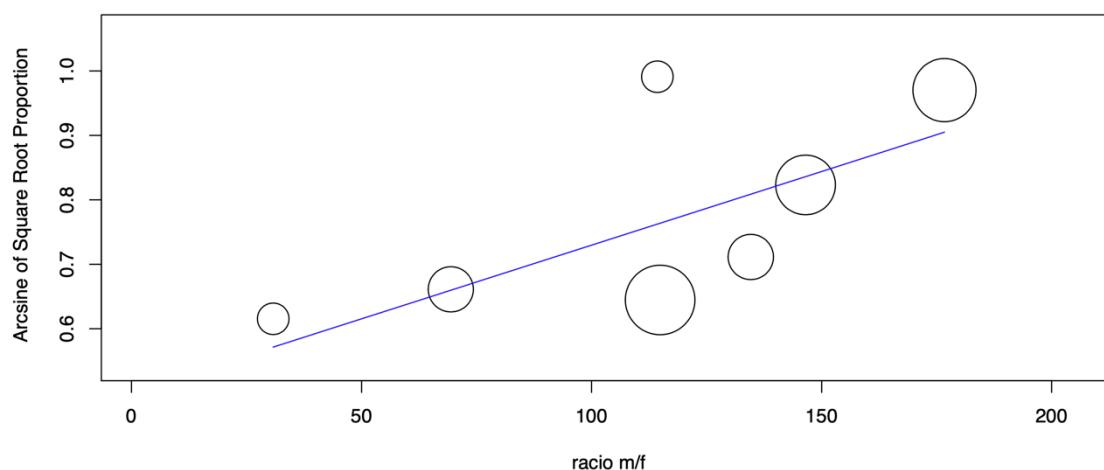


**Figura 16** - Meta-regressão da covariável idade versus incidência de cárie para o grupo com SD

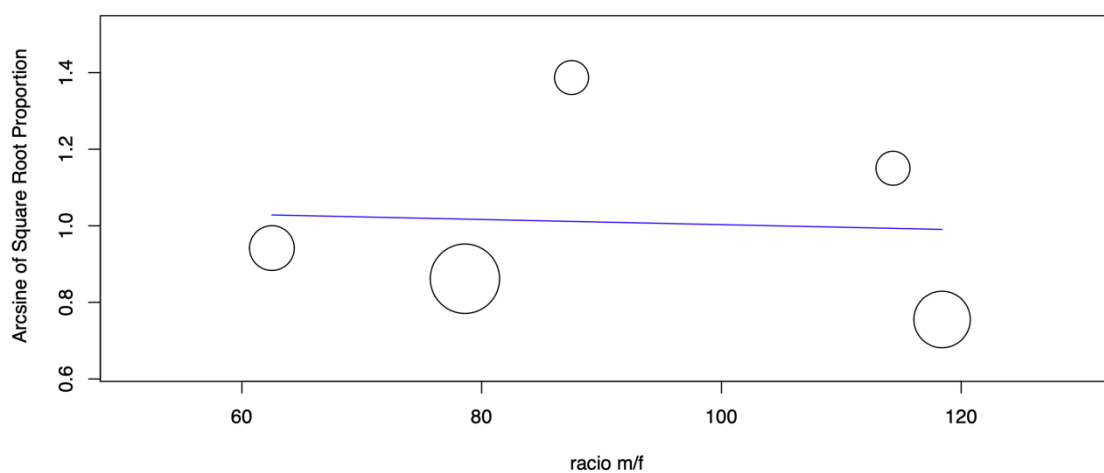


**Figura 17** - Meta-regressão da covariável idade versus incidência de cárie para o grupo controlo

A meta-regressão da amostra idade do grupo com SD mostrou-se significativa uma vez que o  $p < 0.001$ , relativamente à incidência com o aumento da idade, há aumento da incidência. No grupo controlo também se mostrou significativa com um  $p < 0.05$  (0.049), mas contrariamente com o aumento da idade há uma diminuição da incidência, observe-se **Figuras 16 e 17**.

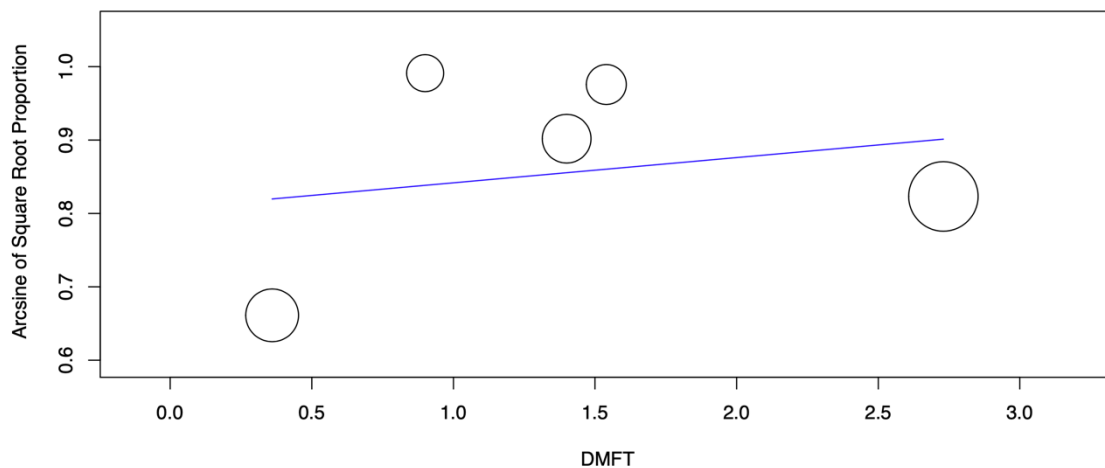


**Figura 18** - Meta-regressão da covariável rácio m/f versus incidência de cárie para o grupo com SD

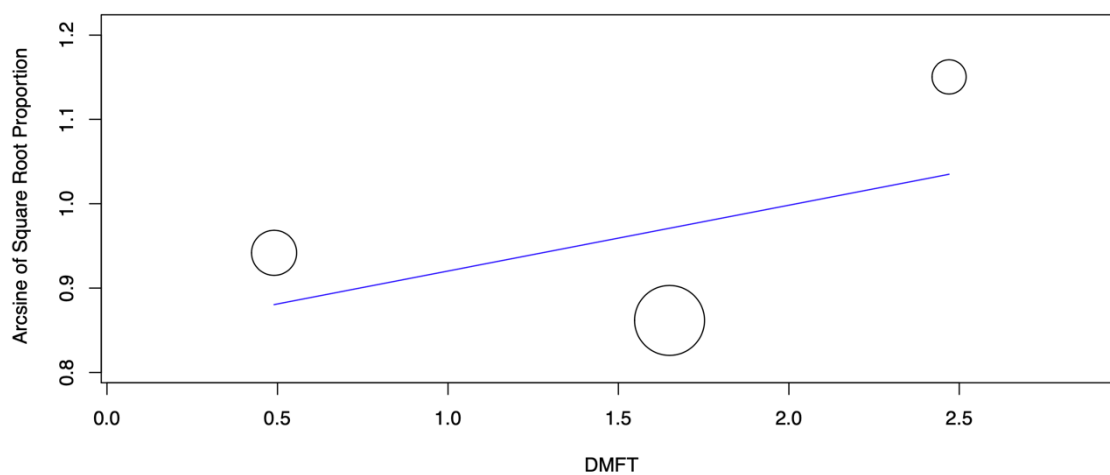


**Figura 19** - Meta-regressão da covariável rácio m/f versus incidência de cárie para o grupo controlo

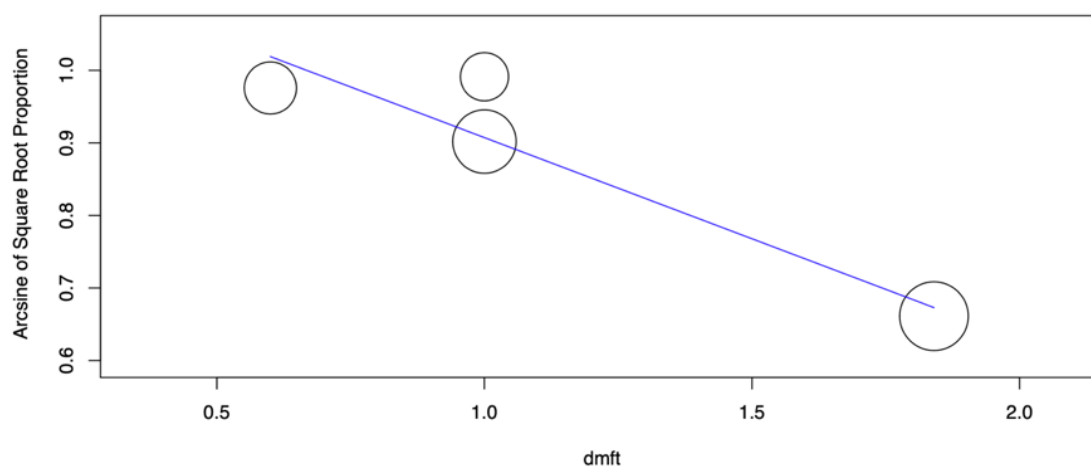
A meta-regressão da amostra rácio m/f do grupo com SD mostrou-se significativa, uma vez  $p < 0.05$  (0.007), em relação à incidência com o aumento do rácio m/f houve um aumento da incidência. Já no grupo controlo temos o  $p > 0.05$  (0.833), mostrando-se assim não significativa, observe-se **Figuras 18 e 19**.



**Figura 20** - Meta-regressão da covariável DMFT versus incidência de cárie para o grupo com SD



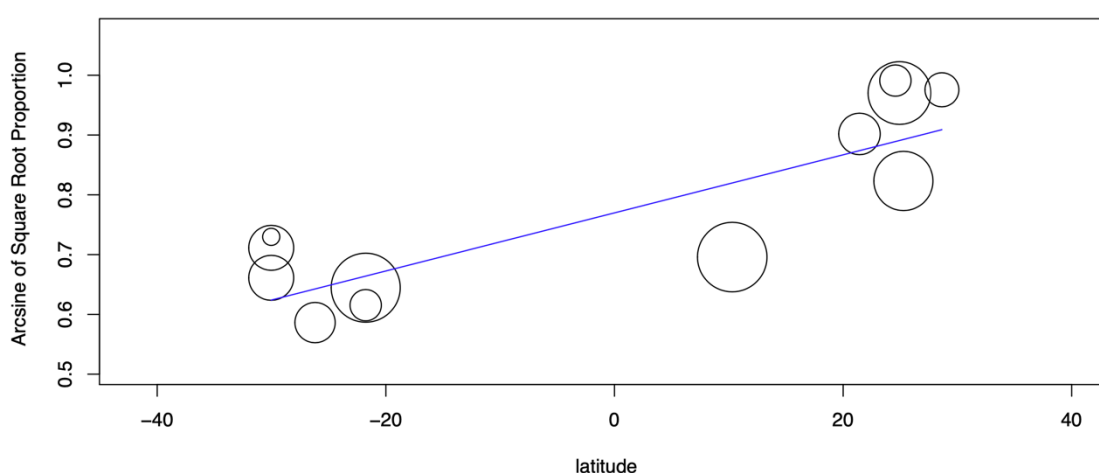
**Figura 21** - Meta-regressão da covariável DMFT versus incidência de cárie para o grupo controle



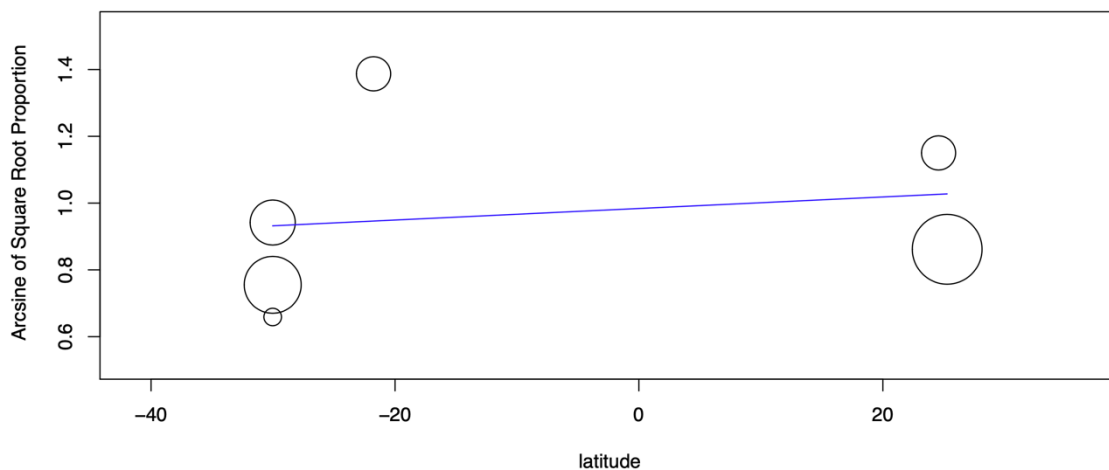
**Figura 22** - Meta-regressão da covariável dmft versus incidência de cárie para o grupo com SD

Tanto no grupo com SD como no grupo controlo a meta-regressão do índice DMFT mostra-se não significativa com  $p > 0.05$  (0.570 ,0.317 respetivamente), ver **Figuras 20 e 21**.

Relativamente ao índice dmft apenas foi possível realizar a meta-regressão do grupo com SD, uma vez que no grupo controlo não havia amostra suficiente. No grupo com SD a meta-regressão mostra-se significativa com  $p < 0.001e$ , com o aumento do índice dmft, há uma diminuição da incidência, ver **Figura 22**.

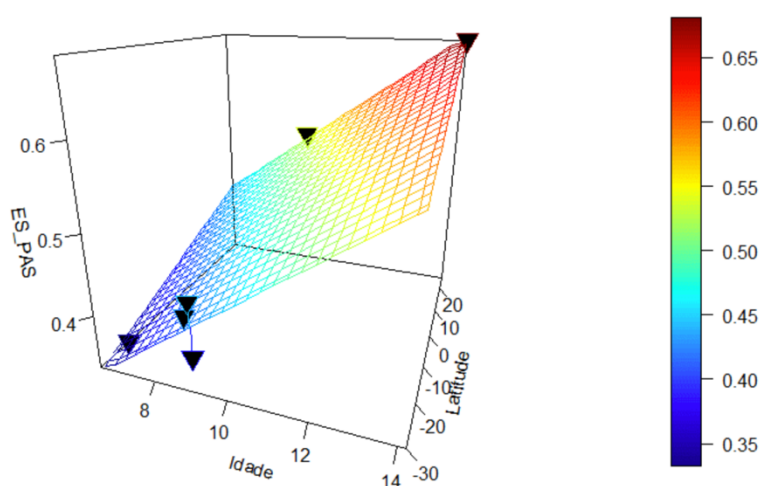


**Figura 23** - Meta-regressão da covariável latitude versus incidência de cárie para o grupo com SD



**Figura 24** - Meta-regressão da covariável latitude versus incidência de cárie para o grupo controle

No grupo com SD a meta-regressão do índice Latitude apresentou um coeficiente positivo e significativo ( $p < 0.001$ ), indicando assim que com o aumento da latitude há uma tendência média para o aumento da incidência da cárie. Por outro lado, no grupo controle, o coeficiente da meta-regressão mostrou-se não significativo ( $p > 0.05$ ), não existindo indicação de que a latitude tenha efeito significativo na incidência de cárie desta população, ver **Figuras 23 e 24**.



**Figura 25** - Meta-regressão das covariáveis idade + latitude versus incidência de cárie para o grupo com SD. ES\_PAS – incidência de cárie no grupo com SD (Escala estandardizada pela transformação do arcosseno da raiz quadrada)

No grupo com SD foi possível a concretização da meta-regressão com os índices idade e latitude combinados a partir dos dados de 6 artigos. Esta meta-regressão mostrou-se significativa ( $p < 0.001$ ), indicando um efeito conjunto destas duas variáveis na incidência da cárie, neste grupo específico. Nesta meta-regressão é possível ainda verificar que com o aumento simultâneo da idade e latitude, há um aumento da incidência, ver **Figura 25**.



## **Discussão**

O presente estudo é uma revisão sistemática e MA que vem no seguimento de outras já realizadas por *Deps et al. (2015)*, *Robertson et al. (2019)* e *Silva et al. (2020)*, no entanto é a única que contempla apenas artigos dos últimos 5 anos.

Os resultados obtidos avaliam a incidência de cárie em pacientes pediátricos com SD e em pacientes pediátricos sem a síndrome (população controlo).

A pesquisa sistemática foi efetuada a partir de diferentes uniões de *Mesh word* indicadas nas **Tabelas 2, 3 e 4**, destacando sempre a palavra “*Down syndrome*” de forma a tornar a pesquisa mais verdadeira e precisa para o pretendido.

Ainda como complemento ao trabalho foi realizada uma tabela de evidência dos artigos encontrados que levaram em conta os quatro fatores a serem avaliados nas meta-regressões: idade, rácio m/f, DMFT/dmft e latitude. De acordo com os resultados obtidos no grupo pediátrico com SD todos os fatores foram significativos, já no grupo pediátrico controlo apenas a idade foi significativa.

Dos estudos que avaliaram o grupo controlo (seis), cinco indicaram que crianças e adolescentes com SD apresentavam menos incidência de cárie quando comparados com indivíduos controlo.

A amostra menor foi de 9 para o grupo com SD e 8 para o grupo controlo e a maior amostra foi de 146 para o grupo com SD e 125 para o grupo controlo (*Amador et al., 2015*; *Ghaith et al., 2019*; *M. J. S. Moreira et al., 2019*). Dos artigos que compararam ambos os grupos apenas 3 mostraram amostras idênticas.

Os estudos incluídos foram estatisticamente significativos, indicando a diminuição de cárie no grupo com SD em comparação ao grupo controlo, observe-se **Figuras 10 e 11**.

No presente estudo, foi possível verificar através da MA cumulativa que ao longo dos últimos 5 anos no grupo pediátrico com SD a incidência de cárie manteve-se, mas no grupo pediátrico controlo diminuiu, ver **Figuras 8 e 9**.

Há diversos motivos para este menor índice de cárie nas crianças com SD, *Areias, C. et al.*, no seu estudo relacionou a baixa incidência de cárie ao facto dos dentes dos portadores

da SD erupcionarem mais tarde, uma vez que estão sujeitos a fatores cariogénicos por um período menor. Este estudo também relacionou o facto destes pacientes apresentarem bruxismo, pois o atrito dentário provocado induz superfícies oclusais mais suaves, permitindo uma melhor autolimpeza (Areias et al., 2011).

Outro fator que pode estar associado e que alguns estudos realizados relacionam é que os indivíduos que apresentem a SD, têm alterações nas glândulas salivares, alterando os eletrólitos presentes na saliva, aumentando os níveis de pH e bicarbonato e ainda diminuindo os níveis *S. mutans* em comparação à população em geral. Assim, com estas condições há uma maior tendência para a redução da cárie (Mbatna et al., 2020; Pinto et al., 2019; Silva et al., 2020).

*Scalioni et al.* quantificou através da técnica FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) bactérias cariogénicas na saliva de crianças e adolescentes com SD em comparação com crianças sem a síndrome. Após a comparação dos dois grupos, crianças e adolescentes com SD apresentaram menor densidade de *S. mutans* e *Streptococcus* e maior densidade de *S. subrinus*, este último está associado à atividade futura de cárie, principalmente nas superfícies lisas. Contudo, a densidade de qualquer uma das bactérias não causou alteração entre crianças e adolescentes com SD que apresentem ou não experiência de cárie (Scalioni et al., 2017).

De acordo com médicos dentistas a secreção salivar e as suas substâncias influenciam o ataque à cárie, portanto a composição salivar é um fator determinante na prevalência de cárie (Singh et al., 2015).

*Singh et al.* tentou encontrar uma relação entre eletrólitos salivares e a cárie no grupo com SD, identificando altos níveis de esterase inespecífica na secreção parotídea, tendo reflexão na alteração da quantidade de anidrase carbónica presente nos elementos secretores dessas glândulas. O aumento desta enzima pode ser responsável pelo aumento de eletrólitos e do pH. Como resultado é formado um ambiente salivar diferente interferindo no processo de cárie, levando assim, a uma menor prevalência de cárie em crianças e adolescentes com SD (Singh et al., 2015).

No estudo que *Hashizume et al.* realizou, refere que crianças com SD apresentou concentrações de IgA superiores do que em crianças sem a síndrome. Estes resultados estão em concordância com um estudo anteriormente realizado por *Cogulu et al.* A IgA

protege contra a cárie, inibindo a adesão bacteriana provocada pela inibição de enzimas e toxinas executando um efeito ativo com outros componentes salivares. Este efeito sinérgico contribui no controle da microbiota cariogénica (Hashizume et al., 2017).

Para além de todas as causas referidas, pode ser ainda considerado as anomalias dentárias, visto que são bastante frequentes nos pacientes com SD. As anomalias mais frequentes são os diastemas, os dentes conóides, a microdontia (incidência de 35 a 55%) e a agenésia (aparece 10 vezes mais nos pacientes com SD do que na população em geral), consequentemente estes fatores diminuem a suscetibilidade à cárie uma vez que esta morfologia permite uma fácil higienização de todas as superfícies dentárias (Areias et al., 2011; Gonçalves et al., 2017; Macho et al., 2008; Ritwik & Patterson, 2018; Santangelo et al., 2008).

Contudo, um estudo realizado em 2018 por *Sabbarwal et al.*, contrapôs-se dando uma maior prevalência de cárie no grupo de SD em comparação ao seu grupo de controlo (Sabbarwal et al., 2018).

*Carrada et al.* refere que a experiência de cárie e as suas manifestações podem estar associadas à perceção dos pais/cuidadores. Pais/ responsáveis de crianças e adolescentes com SD encontram dificuldade no acesso ao médico dentista, uma vez que o número de profissionais de saúde capazes de lidar com populações com necessidade de terapia especial é reduzido, promovendo experiências desagradáveis para as crianças como para os seus pais/ responsáveis. Cárie dentária mais as suas consequências clínicas podem induzir dor e limitações funcionais durante a mastigação e fala resultando em mudanças no quotidiano das crianças (Carrada et al., 2019).

Foi realizada meta-análise de subgrupo para determinar se a incidência de cárie era ou não idêntica nos diferentes continentes estudados. Foi obtido através dessa meta-análise de subgrupo uma concordância entre América do Sul e África para o grupo pediátrico com SD, no entanto as figuras obtidas apresentam uma discordância entre América do Sul com Ásia e África com Ásia. Estes resultados entram em consonância com a meta-regressão feita para a latitude, ver **Figuras 12, 13, 14 e 23**. Porém *Porovic et al.*, refere no seu estudo que os resultados obtidos na Nigéria (África Ocidental) são discordantes de pesquisas realizadas no Brasil (América do Sul), mas em conformidade com os nossos resultados o Brasil difere dos obtidos na Índia (Ásia) (Porovic et al., 2016).

No grupo pediátrico controlo a MA de subgrupo para determinar a incidência de cárie entre América do Sul e Ásia foi idêntica.

Relativamente ao aumento da incidência de cárie em pacientes pediátricos com SD com o aumento da latitude não foi encontrada evidência científica que a justifique, mais estudos deverão ser feitos para comprovar tais resultados.

Foi avaliada a idade no grupo pediátrico com SD e com o aumento da idade a incidência aumentou. A idade dos participantes com SD variou em média de 6.37 a 14.19. Por contrário o grupo pediátrico controlo com o aumento da idade a incidência diminuiu, a média da idade destes variou de 7.53 a 11.7.

*Shukla, D. et al.*, refere que o aumento da cárie poderá estar associado à fraqueza muscular e à coordenação muscular inadequada, interferindo nos procedimentos diários de higiene (Shukla et al., 2014).

*Scalioni, F. et al.* refere que crianças com SD e menores que 10 anos necessitam de uma maior supervisão por parte de adultos na altura da higiene oral, uma vez que na maioria dos casos, estas são incapazes de escovar os dentes independentemente (Scalioni et al., 2018). Todavia, com o avançar da idade, quando alcançam a adolescência ou a faixa etária de jovens adultos querem se tornar independentes e escovar os dentes sozinhos, tendo uma repercussão na sua higiene oral (Kalyoncu et al., 2018).

Este acontecimento também pode ser explicado pela fraca conscientização de saúde oral entre a população, a escassa prevenção e promoção dos cuidados de saúde (Porovic et al., 2016).

No estudo feito avaliou-se a influência dos índices DMFT/dmft, tendo apenas o índice dmft do grupo pediátrico com SD mostrado significativo, ver **Figura 22**.

*Castilho, A. & Marta, S.*, avaliaram a incidência de cárie em pacientes com SD após a inserção num programa preventivo. Os indivíduos examinados apresentavam baixos índices de cárie (DMFT e dmft). Após um *follow-up de 12 meses*, avaliou-se a incidência de cárie, utilizando os mesmos índices e verificando-se apenas 4 novas lesões no índice DMFT, contudo os valores de dmft apresentaram-se inferiores ao fim dos 12 meses. Os resultados obtidos destacam a importância da introdução de programas preventivos para um melhor controlo da cárie dentária (Castilho & Marta, 2010).

Fracasso, M. et al., enaltece a necessidade de haver programas de atendimento na área da medicina dentária precoce, focado em ações educativas e preventivas (Fracasso et al., 2005).

A gravidade das consequências provocadas pela doença de cárie, associadas à complexidade dos tratamentos, faz com que a prevenção seja o melhor método de conseguir controlar esta patologia (Cosme & Marques, 2005).

A prevenção deve ter início numa fase pré-natal, especialmente no 3º trimestre de gravidez, pois é nesta fase que ocorre a maturação do esmalte da dentição decídua, após o nascimento é recomendado evitar o contacto direto entre a saliva da mãe e da criança, pois a transmissão do *S. mutans* ocorre pela saliva através de beijos na boca (transmissão direta) ou por soprar a comida, usar os mesmos talheres e copos (transmissão indireta). Uma alternativa à redução de transmissão dos microrganismos é o tratamento da doença cárie presente nas mães, e estas terem uma correta instrução e motivação para a higiene oral (Cosme & Marques, 2005; Macedo, 2010).

A higiene oral e a aplicação de flúor são outros métodos de prevenção. A Direção Geral de Saúde recomenda a escovagem duas vezes ao dia com pasta dentífrica fluoretada. De forma a facilitar a escovagem nas crianças, os pais devem auxiliar colocando a pasta dentífrica numa escova macia, de tamanho adequado à idade e ajudar na execução e aprendizagem (Laranjo et al., 2017).

O flúor é um agente importante contra o aparecimento da cárie. Pode ser usado individualmente ou por uso profissional e pode ser tópico ou sistémico, sendo a via tópica mais eficaz (Cuenca Sala & Baca García, 2013; Macedo, 2010).

O flúor no processo da cárie atua através de mecanismos cariostáticos, interferindo no impedimento na desmineralização do esmalte quando há supersaturação do ião nos fluidos orais, este inibe parcialmente a atividade metabólica das bactérias, não permitindo a produção de ácidos, principalmente ácido láctico, favorecendo assim para a remineralização (Cuenca Sala & Baca García, 2013).

O flúor pode ser encontrado em comprimidos (via sistémica) ou colutórios, pastas dentífricas, em gel ou vernizes (via tópica) (Cuenca Sala & Baca García, 2013).

Os selantes de fissura também podem ser usados para prevenir, estes são aplicados em superfícies irregulares de forma a evitar a acumulação de bactérias cariogênicas e dos carboidratos fermentáveis (Macedo, 2010).

Por fim, é importante alterar os hábitos alimentares, priorizando o consumo de verduras, frutas e legumes, reduzindo a quantidade e frequência dos carboidratos. Sabe-se ainda que o leite materno em conjunto com outros hidratos de carbono demonstrou *in vitro* ser altamente cariogênico (Laranjo et al., 2017; Macedo, 2010).

Em relação às variáveis rácio M/F, latitude e idade em conciliação com latitude não foram encontradas evidências científicas que justifiquem os resultados obtidos, e é, por isso, necessário que haja mais investigações de forma a fundamentar tais ocorrências.

## Conclusão

O presente estudo abrangeu estudos epidemiológicos observacionais que avaliaram a incidência ou a presença de cárie dentária em indivíduos pediátricos com SD (até aos 18 anos de idade) em comparação com indivíduos pediátricos sem SD.

Com base nos resultados deste estudo deduz-se que, segundo o que sugere a evidência científica atual, há uma menor incidência de cárie em pacientes pediátricos com SD do que em pacientes pediátricos sem a síndrome. Contudo, é também importante notar que existem alguns artigos que entram em discordância com este resultado. As manifestações orais apresentadas neste tipo de população, a pouca destreza muscular, a falta de conhecimento sobre boas práticas de higiene oral entre pais e responsáveis, assim como a falta de motivação e o pouco atendimento na área de medicina dentária que dedique a sua prática a terapia especial, podem ser motivos para a existência destas divergências entre autores. Assim, é importante a realização de mais estudos dentro do tema, com menor heterogeneidade e a possibilidade de avaliar a cárie em *follow-ups* mais prolongados, de forma a confirmar com maior precisão os resultados aqui obtidos, assim como a identificação de orientações clínicas que permitam a redução da incidência de cárie a longo prazo.



**Bibliografia**

- Amador, L. T., Cárdenas, S. D., & Martínez, K. R. (2015). Salud bucal en escolares con síndrome de Down en Cartagena (Colombia). *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 8(2), 110–118. <https://doi.org/10.4321/s1699-695x2015000200004>
- Areias, C. M., Sampaio-Maia, B., Guimarães, H., Melo, P., & Andradei, D. (2011). Caries in portuguese children with down syndrome. *Clinics*, 66(7), 1183–1186. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000700010>
- Ashour, N. A., Ashour, A. A., & Basha, S. (2018). Association between body mass index and dental caries among special care female children in Makkah City. *Annals of Saudi Medicine*, 38(1), 508–515. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2017.31.12.1515>
- Azfar, M., Khan, I., Iqbal, N., Khawar, N., & Abid, K. (2018). Oral Health of Individuals with Down Syndrome in Karachi, Pakistan. *Journal of the Pakistan Dental Association*, 27(04), 190–194. <https://doi.org/10.25301/jpda.274.190>
- Braúna, A. P. V. S., Abreu, M. H. N. G., Resende, V. L. S., & Castilho, L. S. (2016). Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities. *Brazilian Oral Research*, 30(1), 1–7. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0079>
- Carrada, C. F., Scalioni, F. A. R., Abreu, L. G., Ribeiro, R. A., & Paiva, S. M. (2019). Impact of oral conditions of children/adolescents with Down syndrome on their families' quality of life. *Special Care in Dentistry Association and Wiley Periodicals, Inc, October*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/scd.12444>
- Carvalho, E. R. T., Sales, P. R. H., Groisman, S., & Costa, J. F. S. (2013). Evolução Temporal Da Recidiva De Cárie: Uma Abordagem Estatística-Estocástica. *Cadernos Do IME - Série Estatística*, 35(0), 18–33. <https://doi.org/10.12957/cadest.2013.15768>
- Castilho, A. R. F., & Marta, S. N. (2010). Avaliação da incidência de cárie em pacientes com syndrome de down após sua inserção em um programa preventivo. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(2), 3249–3253. <https://doi.org/10.1590/s1413->

81232010000800030

- Cosme, P., & Marques, P. F. (2005). Cáries Precoces de Infância - Uma Revisão Bibliográfica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 46(2), 109–116.
- Cuenca Sala, E., & Baca García, P. (2013). *Odontología preventiva y comunitaria*.
- Deps, T. D., Angelo, G. L., Martins, C. C., Paiva, S. M., Pordeus, I. A., & Borges-Oliveira, A. C. (2015). Association between dental caries and down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(6), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127484>
- Descamps, I., Fernandez, C., Cleynenbreugel, D. Van, Hoecke, Y. Van, & Marks, L. (2019). Dental care in children with down syndrome: A questionnaire for belgian dentists. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 24(3), e385–e391. <https://doi.org/10.4317/medoral.22129>
- Falcão, A. C. S. L. A., Santos, J. M., Nascimento, K. L. L., Santos, D. B. N., & Costa, P. V. A. (2019). Síndrome De Down : Abordagem Odontopediátrica Na Fase Oral Down ' S Syndrome : Odontopediatric Approach in the Oral Period. *Revista Odontologia Da Universidade Da Cidade de Sao Paulo*, 31(1), 57–67.
- Faria, F. G., Lauria, R. A., & Bittencourt, M. A. V. (2013). *Dental and skeletal characteristics of patients with Down Syndrome*. 61(1), 121–126.
- Fracasso, M. L. C., Rios, D., Provenzano, M. G. A., & Goya, S. (2005). Efficacy of an Oral Health Promotion Program for Infants in the Public Sector. *Journal of Applied Oral Science*, 13(4), 372–376.
- Ghaith, B., Halabi, M. Al, Khamis, A. H., & Kowash, M. (2019). Oral Health Status among Children with Down Syndrome in Dubai, United Arab Emirates. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 9(5), 232–239. <https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD>
- Gomes, D., & Ros, M. A. (2008). *A etiologia da cárie no estilo de pensamento da ciência odontológica*. 1081–1090. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232008000300031>

- Gonçalves, S. S., Canalli, C. D. S. E., Babinski, S. G., Babinski, J. W., & Miasato, J. M. (2017). Levantamento das condições de cárie e doença periodontal na associação de portadores da síndrome de Down em Teresópolis-RJ. *Revista de Odontologia Da Universidade Cidade de São Paulo*, 22(1), 19–24. [https://doi.org/10.26843/ro\\_unicid.v22i1.392](https://doi.org/10.26843/ro_unicid.v22i1.392)
- Gupta, N. A., & Kabra, M. (2014). Diagnosis and management of Down syndrome. *Indian Journal of Pediatrics*, 81(6), 560–567. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1249-7>
- Hashizume, L. N., Schwertner, C., Moreira, M. J. S., Coitinho, A. S., & Faccini, L. S. (2017). Salivary secretory IgA concentration and dental caries in children with Down syndrome. *Special Care in Dentistry Association and Wiley Periodicals*, 20(10), 1–5. <https://doi.org/10.1111/scd.12222>
- Hoy, D., Brooks, P., Woolf, A., Blyth, F., March, L., & Bain, C. (2012). S2 Table . Quality assessment checklist for prevalence studies ( adapted from Hoy et al [ 1 ]). *Journal of Clinical Epidemiology*, 934–939.
- Hummel, R., Akveld, N. A. E., Bruers, J. J. M., Van der Sanden, W. J. M., Su, N., & Van der Heijden, G. J. M. G. (2019). Caries Progression Rates Revisited: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 98(7), 746–754. <https://doi.org/10.1177/0022034519847953>
- Kalyoncu, I. Ö., Giray, F. E., & Tanboga, I. (2018). Parent’s attitudes and knowledge on oral health in a group of individual with Down syndrome in Turkey. *JPMA*, 68(9), 1368–1372.
- Laranjo, E., Baptista, S., Norton, A. A., Macedo, A. P., Andrade, C., & Areias, C. (2017). A cárie precoce da infância: uma atualização. *Revista Port Med Geral Fam*, 33, 426–429.
- Leites, A. C. B. R., Pinto, M. B., & Sousa, E. R. (2006). ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DA CÁRIE DENTAL. *Salusvita*, 25(2), 239–252. <https://doi.org/10.2223/JPED.1908>
- Lima, J. E. O. (2007). Cárie dentária: um novo conceito. *Revista Dental Press de*

*Ortodontia e Ortopedia Facial*, 12(6), 119–130. <https://doi.org/10.1590/s1415-54192007000600012>

Macedo, C. R. (2010). Cuidados gerais e higiene oral para prevenção de cáries em crianças. *Diagnóstico e Tratamento*, 15(4), 191–193.

Macho, V. M. P., Seabra, M., Pinto, A., Soares, D., & Andrade, C. (2008). Alterações craniofaciais e particularidades orais na trissomia 21. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 39(5), 190–194.

Makkar, A., Indushekar, K. R., Saraf, B. G., Sardana, D., & Sheoran, N. (2019). A cross sectional study to evaluate the oral health status of children with intellectual disabilities in the National Capital Region of India (Delhi-NCR). *Journal of Intellectual Disability Research*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/jir.12553>

Mbatna, J. J., Mendes, N. U., Joaquim, D. C., Cruz, G. S., Benedito, F. C. S., Sousa, D. F., Silva, C. H. F., & Leite, A. C. R. M. (2020). Manifestações orais em crianças com síndrome de down: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Development*, 6(4), 20401–20419. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n4-278>

Meyer, F., & Enax, J. (2018). Early Childhood Caries: Epidemiology, Aetiology, and Prevention. *International Journal of Dentistry*, 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/1415873>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2009). PRISMA 2009 Checklist PRISMA 2009 Checklist. *PLoS Med*, 6(7), 1–2. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed1000097>

Moraes, M. E. L., Bastos, M. S., Santos, L. R. A. dos, Castilho, J. C. M., Moraes, L. C., & Filho, E. M. (2007). Dental age in patients with Down syndrome Idade dentária em pacientes com síndrome de Down Radiology. *Braz Oral Res*, 21(3), 259–264. [http://www.fosjc.unesp.br/radiologia/Programa Cronologia/Cronologia.exe](http://www.fosjc.unesp.br/radiologia/Programa_Cronologia/Cronologia.exe).

Moreira, L. M., El-Hani, C. N., & Gusmão, F. A. (2000). A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(2), 96–99. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462000000200011>

- Moreira, M. J. S., Klaus, N. M., Dall'Onder, A. P., Grando, D., Parolo, C. C. F., Faccini, L. S., & Hashizume, L. N. (2019). Genotypic diversity and acidogenicity of *Streptococcus mutans* in Down syndrome children. *Special Care in Dentistry*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/scd.12420>
- Mubayrik, A. Bin. (2016). The Dental Needs and Treatment of Patients with Down Syndrome. *Dental Clinics of North America*, 60, 613–626. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2016.02.003>
- Narvai, P. C. (2000). Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva*, 5(2), 381–392. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232000000200011>
- Nqco, C., Ralephenya, T., Kolisa, Y. M., Esan, T., & Yengopal, V. (2019). Caregivers' perceptions of the oral-health-related quality of life of children with special needs in Johannesburg, South Africa. *Health SA Gesondheid*, 24, 1–7. <https://doi.org/10.4102/hsag.v24i0.1056>
- Pinto, J. M., Calisto, V., Guachamin, V., & Mendieta, F. (2019). Patologías bucales asociadas a una población infantil con Síndrome de Down de la fundación el triángulo de Quito . Ecuador . *KIRU*, 16(4), 164–168.
- Porovic, S., Zukanovic, A., Juric, H., & Dinarevic, S. M. (2016). Oral Health of Down Syndrome Children in Bosnia and Herzegovina. *Materia Socio Medica*, 28(5), 370. <https://doi.org/10.5455/msm.2016.28.370-372>
- Queiroz, F. S., Rodrigues, M. M. L. F., Cordeiro Junior, G. A., Oliveira, A. B., Oliveira, J. D., & Almeida, E. R. (2014). Avaliação das condições de saúde bucal de Portadores de Necessidades Especiais. *Revista de Odontologia Da UNESP*, 43(6), 396–401. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.1013>
- Ritwik, P., & Patterson, K. K. (2018). Diagnosis of tooth agenesis in childhood and risk for neoplasms in adulthood. *Ochsner Journal*, 18(4), 345–350. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0060>
- Robertson, M. D., Schwendicke, F., Araujo, M. P., Radford, J. R., Harris, J. C., McGregor, S., & Innes, N. P. T. (2019). Dental caries experience, care index and restorative index in children with learning disabilities and children without learning

- disabilities; A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 19(146), 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0795-4>
- Sabbarwal, B., Manjunath P., P., & Uma, S. R. (2018). Oral Health Status and Barriers to Utilization of Services among Down Syndrome Children in Bengaluru City: A Cross-Sectional, Comparative Study. *Journal of Indian Association of Public Health Dentistry*, 16(1), 4–10. <https://doi.org/10.4103/jiaphd.jiaphd>
- Santangelo, C. N., Gomes, D. P., Vilela, L. O., Deus, T. S. de, Vilela, V. O., & Santos, E. M. (2008). Avaliação das características bucais em pacientes portadores de síndrome de Down da APAE de Mogi das Cruzes - SP. *ConScientiae Saúde*, 7(1), 29–34. <https://doi.org/10.5585/conssaude.v7i1.744>
- Scalioni, F., Carrada, C. F., Abreu, L., Ribeiro, R. A., & Paiva, S. M. (2018). Perception of parents/caregivers on the oral health of children/adolescents with Down syndrome. *Special Care in Dentistry*, 38(6), 382–390. <https://doi.org/10.1111/scd.12321>
- Scalioni, F., Carrada, C., Machado, F., Devito, K., Ribeiro, L. C., Cesar, D., & Ribeiro, R. (2017). Salivary density of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* and dental caries in children and adolescents with down syndrome. *Journal of Applied Oral Science*, 25(3), 250–257. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2016-0241>
- Schwertner, C., Moreira, M. J. S., Faccini, L. S., & Hashizume, L. N. (2016). Biochemical composition of the saliva and dental biofilm of children with Down syndrome. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 26(2), 134–140. <https://doi.org/10.1111/ipd.12168>
- Shukla, D., Bablani, D., Chowdhry, A., Thapar, R., Gupta, P., & Mishra, S. (2014). Dentofacial and Cranial Changes in Down Syndrome. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 5(6), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.phrp.2014.09.004>
- Silva, M. C. P. M., Lyra, M. C. A., Almeida, H. C. R., Alencar Filho, A. V., Heimer, M. V., & Rosenblatt, A. (2020). Caries experience in children and adolescents with Down Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Oral Biology*, 115. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104715>

Singh, V., Arora, R., Bhayya, D., Singh, D., Sarvaiya, B., & Mehta, D. (2015). Comparison of relationship between salivary electrolyte levels and dental caries in children with down syndrome. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(1), 144–148. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.149113>



# Anexos



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Not paged
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	13
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	17
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	19
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	19
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	19
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	19
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	19, 20 and 22
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	20
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	20
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	20
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	N/A
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	23

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	20
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	23
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	25
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	30
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	28
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	36
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	36
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	31-35
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	31
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	47
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	47
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	55
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	N/A

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).