

**FACULDADE DE SETE LAGOAS – FACSETE**

**ELISA MIRANDA COSTA**

**ANEMIA E CÁRIE DENTÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

São Luís

2018

**ELISA MIRANDA COSTA**

**ANEMIA E CÁRIE DENTÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo científico, apresentado ao Curso de Especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para a conclusão da Especialização em Odontopediatria.

Orientador(a): Dra. Meire Coelho Ferreira

São Luís

2018

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Monografia intitulada “**Anemia e cárie dentária em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática**” de autoria do(a) aluno(a) Elisa Miranda Costa, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Caridjã Dayane Sousa do Lago

Examinador

Welfer Barbosa Santos Chaves

Examinador

Meire Coelho Ferreira

Profa. Dra. Meire Coelho Ferreira

Orientadora

Universidade CEUMA

São Luís, 17 de Outubro de 2018

## ARTIGO ORIGINAL

# ANEMIA E CÁRIE DENTÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Anemia and dental caries in children and adolescents: a systematic review

Elisa Miranda Costa<sup>1</sup>

Fabiana Vargas Ferreira<sup>2</sup>

Ana Carolina Mendes Pinheiro<sup>1</sup>

Cecilia Claudia Costa Ribeiro<sup>1,3</sup>

Erika Barbara Abreu Fonseca Thomaz<sup>1,3</sup>

Meire Coelho Ferreira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

<sup>2</sup>Department of Public Health, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

<sup>3</sup>Department of Dentistry, Federal University of Maranhão, São Luís, Maranhão, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Dentistry, CEUMA University, São Luís, Maranhão, Brazil.

Anemia and dental caries

*Corresponding author:*

Elisa Miranda Costa, Federal University of Maranhão, 155 Barão de Itapary Street– Centro – São Luís (MA) CEP 65020-070 – Brazil.

Email: [elisamirandac@hotmail.com](mailto:elisamirandac@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-5364-0384>

Especialidade do Artigo: Odontopediatria

## **RESUMO**

A anemia e a cárie dentária são consideradas problemas de saúde pública e agravos relativamente comuns, entre crianças e adolescentes. A possível associação entre esses dois eventos já foi estudada em alguns trabalhos, porém é importante discutir os mecanismos envolvidos na mesma. Objetivo desse estudo foi avaliar a qualidade metodológica dessas publicações. Nessa revisão sistemática foram incluídos artigos científicos publicados até agosto de 2018, usando bases de dados eletrônicas e uma busca manual. Dois revisores independentes, realizaram a seleção dos estudos, extraíram os dados e avaliaram a qualidade metodológica. Foram incluídos dez estudos transversais e 1 caso-controle, envolvendo crianças. Não foram encontrados, estudos realizados com adolescentes. Dez estudos demonstraram que menores parâmetros séricos de anemia podem estar associados ao maior risco de desenvolver cárie dentária. A anemia poder ter impacto sobre a cárie dentária, afetando a qualidade de vida na infância. Estudos longitudinais com amostras representativas são necessários para garantir a validade das evidências.

Palavras-Chave: Cárie Dentária; Anemia; Deficiência de Ferro; Criança; Crianças; Adolescente

## **ABSTRACT**

Anemia and dental caries are considered public health problems and relatively common diseases among children and adolescents. The possible association between these two events has already been studied in some studies, but it is important to discuss the mechanisms involved in it. The objective of this study was to evaluate the methodological quality of these publications. In this systematic review were included scientific articles published until August 2018, using electronic databases and a manual search. Two independent reviewers selected the studies, extracted the data and assessed the methodological quality. Ten cross-sectional studies and one case-control study involving children were included. No studies were conducted with adolescents. Ten studies have shown that lower serum levels of anemia may be associated with an increased risk of developing dental caries. Anemia may have an impact on dental caries, affecting quality of life in childhood. Longitudinal studies with representative samples are necessary to guarantee the validity of the evidence.

**Keywords:** Dental Caries; Anemia; Iron deficiency; Child; Children; Adolescent

## 1. INTRODUÇÃO

A anemia por deficiência de ferro é considerada um problema de saúde pública (ALLEN et al., 2006; BALARAJAN, RAMAKRISHNAN, ÖZALTIN et al., 2011). É uma condição assintomática que coexiste, muitas vezes, com a deficiência de sais minerais e vitaminas, importantes para a fisiologia do organismo (CAMASCHELLA, 2015). Além disso, apresenta etiologia multifatorial, podendo ser desencadeada por fatores perinatais (KUMAR, RAI, BASU et al., 2008), socioeconômicos (ALLEN et al., 2006; BALARAJAN, RAMAKRISHNAN, ÖZALTIN et al., 2011), nutricionais (RAMAKRISHNAN, 2000) uso de fármacos antiinflamatórios não-esteroidais (SUBRAMANIAM, GIRISH, 2015). As crianças e adolescentes são consideradas populações vulneráveis a este agravo, em parte devido às demandas funcionais e ao crescimento acelerado (BALARAJAN, RAMAKRISHNAN, ÖZALTIN et al., 2011; CAMASCHELLA, 2015).

O baixo nível socioeconômico também está claramente associado à cárie em crianças (CAPURRO, IAFOLLA, KINGMAN et al., 2015; CHI, MASTERSON, CARLE et al., 2014; MOHEBBI, VIRTANEN, VAHID-GOLPAYEGANI et al., 2008; RIBEIRO, SILVA, NUNES et al., 2017) e adolescentes, assim como uma dieta pouco saudável, rica em açúcares de adição (CARMO, RIBEIRO, TEIXEIRA et al., 2018). A alta frequência do consumo de açúcar tem sido apontada como importante na etiologia da cárie dentária (CHI, MASTERSON, CARLE et al., 2014; NUNES, ALVES, ARAÚJO et al., 2012) levando à diminuição da ingestão de alimentos mais adequados em termos nutricionais (JOYCE, GIBNEY, 2008).

Essas condições comuns a ambas as doenças, em crianças e adolescentes (SHAOUL, GAITINI, KHAROUBA et al., 2011), fomentaram alguns estudos, em torno da associação entre anemia e cárie dentária. Porém, ainda não está bem elucidado se anemia é a exposição ou desfecho, dessa relação, levando à discussão frequente da “causalidade reversa” (GOMES, 2009; SADEGHI, DARAKHSHAN, BAGHERIAN, 2012; SILVA, 2013). Na literatura já foi suscitado que a cárie dentária, especialmente nos casos de pulpíte e abscesso, associada à dor, pode contribuir para inibição da eritropoiese (SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al., 2013) e diminuição da ingestão de alimentos ricos em minerais e vitaminas, aumentando o risco de desenvolver anemia (TANG, HUANG, HUANG, 2013).

Levando em consideração que a melhor compreensão de uma possível associação entre anemia e cárie dentária possa ajudar a diminuir a incidência desses agravos em crianças e adolescentes, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura, para identificar os possíveis caminhos explicativos envolvidos nesses agravos. A pergunta de investigação foi organizada, através da estratégia PECO: População (crianças e adolescentes); Exposição ao fator de risco (indivíduos com anemia); Comparação (indivíduos sem anemia); e Outcome/Desfecho (presença de cárie).



## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as normas da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al., 2009) e submetida ao PROSPERO (Protocol Number: CRD42018097465).

### 2.1 Critérios de Elegibilidade

Apenas os estudos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão foram considerados elegíveis: 1) estudos transversais, caso-controle e coorte; 2) estudos envolvendo crianças e adolescentes; 3) uso do diagnóstico de anemia por, pelo menos, um ou mais parâmetros séricos [hemoglobina, ferro, ferritina, hematócrito, hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), volume corpuscular médio (VCM), transferrina saturada, RDW, hepcidina]; 4) diagnóstico de cárie dentária, independentemente do índice utilizado e 5) estudos publicados em inglês, espanhol e português. Os critérios de exclusão foram revisão, relatos de caso, séries de caso, cárie dentária e/ou anemia autorreferidas, falta de descrição dos resultados que suportassem os achados. Não houve restrições em relação ao ano de publicação.

### 2.2 Estratégia de Busca

As pesquisas eletrônicas foram realizadas no PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>), Lilacs ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)), ESBCO (<http://web.a-ebsohost-com.ez14.periodicos.capes.gov.br>).

As estratégias de Busca utilizadas no PUBMED foram:

Busca 1: (((("dental caries"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "caries"[All Fields]) OR "dental caries"[All Fields]) OR ("dental caries susceptibility"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "caries"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "dental caries susceptibility"[All Fields])) AND ("iron deficiency anaemia"[All Fields] OR "anemia, iron-deficiency"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "iron-deficiency"[All Fields]) OR "iron-deficiency anemia"[All Fields] OR ("iron"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields] AND "anemia"[All Fields]) OR "iron deficiency anemia"[All Fields])) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields])).

Busca 2: (((("dental caries"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "caries"[All Fields]) OR "dental caries"[All Fields]) OR ("dental caries susceptibility"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "caries"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "dental caries susceptibility"[All Fields])) AND ("anemia, iron-deficiency"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "iron-deficiency"[All Fields]) OR "iron-deficiency anemia"[All Fields] OR ("anemia"[All Fields] AND "iron"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "anemia, iron deficiency"[All Fields])) AND ("adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescent"[All Fields])) OR ("adolescent, hospitalized"[MeSH Terms] OR ("adolescent"[All Fields] AND "hospitalized"[All Fields]) OR "hospitalized adolescent"[All Fields] OR ("adolescent"[All Fields] AND "hospitalized"[All Fields]) OR "adolescent, hospitalized"[All Fields])) AND ("adolescent, institutionalized"[MeSH Terms] OR ("adolescent"[All Fields] AND "institutionalized"[All Fields]) OR "institutionalized adolescent"[All Fields] OR ("adolescent"[All Fields] AND "institutionalized"[All Fields]) OR "adolescent, institutionalized"[All Fields])

As estratégias utilizadas no Lilacs:

Busca 1) tw:(anemia AND dental caries AND child) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")

Busca 2) tw:(anemia AND dental caries AND adolescent) AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS")

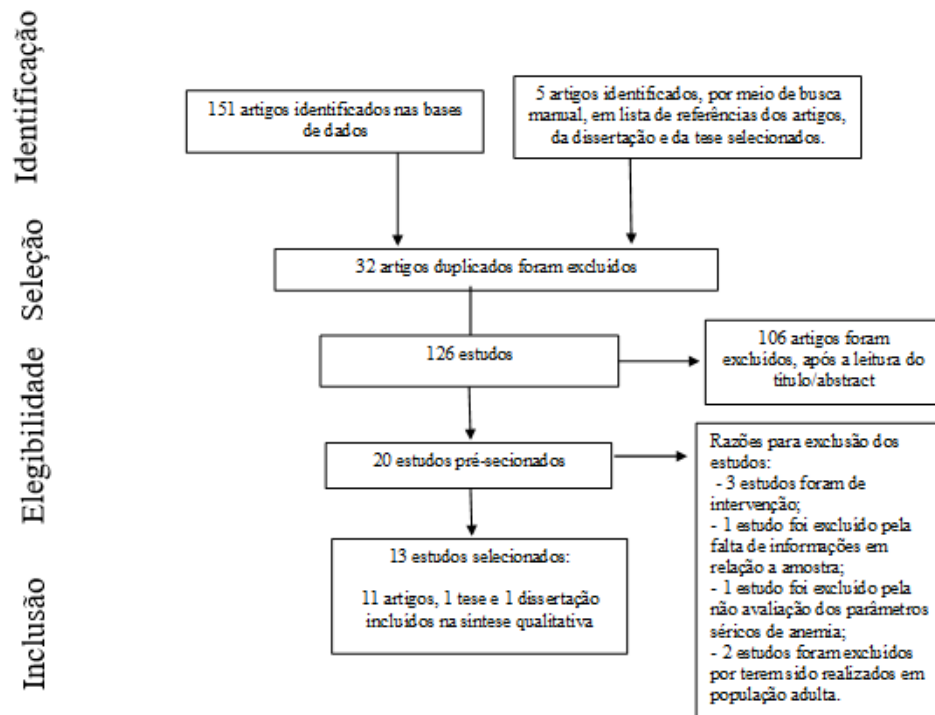
Na base de dados Web of Science, precisamos incluir "TS =" antes dos parênteses para cada subconjunto de termos, que foram Dental Caries; Anemia Iron-Deficiency; Child e Adolescent, encontrados no MeSH Terms

Na base de dados EBSCOhost foi o subconjunto de termos, que foram Dental Caries; Anemia Iron-Deficiency; Child e Adolescent, encontrados no MeSH Terms.

### **2.3 Seleção dos Estudos**

Um total de 151 potencialmente relevantes estudos foram identificados a partir das bases de dados e 7 foram identificados através da busca manual das listas de referência dos estudos avaliados para elegibilidade (18 artigos, 1 tese e 1 dissertação). Trinta e dois estudos foram excluídos por serem duplicados. Assim, dos artigos que foram analisados, 109 foram excluídos com base na análise do título e resumo. Dezoito artigos, uma tese e uma dissertação foram submetidos a análise de texto completo, dentre os quais 7 foram excluídos e 12 artigos, 1 tese e 1 dissertação foram incluídos na

revisão. Ser considerado estudo de intervenção foi considerado o principal motivo de exclusão (Figura 1).



**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos artigos de acordo com o PRISMA (Identificação, Seleção, Elegibilidade e Inclusão)

## 2.4 Extração e Síntese dos Dados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: país, tamanho da amostra, amostragem, cálculo amostral, grupo controle, faixa etária, ocultação de resultados, nível de concordância, ajuste para variáveis confundidoras, diagnóstico de anemia e cárie dentária. Os dados do estudo foram avaliados qualitativamente.

## 2.5 Risco de Viés

Para cada estudo selecionado, foi avaliado o método de amostragem, presença de grupo controle, diagnóstico de anemia e cárie dentária, calibração para o diagnóstico de cárie dentária, uso de medida diagnóstica válida para cárie dentária, ajuste para fatores

de confusão, nível de concordância inter e intra-examinador em relação ao diagnóstico de cárie dentária e taxa de não-resposta. .

## **2.6 Avaliação metodológica da qualidade dos artigos**

A qualidade metodológica foi avaliada por meio da Escala Newcastle-Ottawa para estudos caso-controle. (WELLS, SHEA, O'CONNELL et al., 2012). Para estudos transversais foi utilizada uma adaptação da Escala Newcastle-Ottawa (FERREIRA et al., 2017). Os seguintes critérios foram considerados para cada estudo: representatividade da amostra (processo de seleção da amostra); comparabilidade (avaliada pela presença de um grupo controle); exposição (dosagem de parâmetros sanguíneos); desfecho (critérios para o diagnóstico da cárie dentária; ajuste para variáveis confundidoras e taxa de não resposta). Uma pontuação percentual foi estabelecida para cada estudo de acordo com o número de itens presentes (reorganizar segundo os itens colocados no tópico risco de viés).

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 Distribuição das localidades dos Estudos**

Ao final foram selecionados 11 artigos, 1 dissertação e 1 tese de doutorado. Foram identificados 5 trabalhos na Índia (BANSAL, GOYAL, DHINGRA et al., 2016; KOPALL et al., 2013; SING, KUMAR, SHENOY et al., 2016, BABU et al., 2017), 2 no Brasil (GOMES, 2009; SILVA, 2013), 2 no Irã (SADEGHI, DARAKHSHAN, BAGHERIAN, 2012; SHAMSADDIN, JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al., 2017) 2 no Canadá oriundos de uma mesma amostra (DEANE et al., 2017; SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al., 2013), 1 em Taiwan (TANG, HUANG, HUANG, 2013) e 1 na Arábia Saudita (ABDALLAH, ABED, HAMZAET et al., 2016) (Tabela1). A distribuição dos estudos majoritariamente em países subdesenvolvidos ou economicamente em desenvolvimento reflete que agravos como a cárie dentária e a anemia (BALARAJAN, RAMAKRISHNAN, ÖZALTIN et al., 2011; SEMBLA, BLOEM, 2008) são associados às vulnerabilidades sociais; porém são condições passíveis de prevenção primária, através da ampliação da cobertura dos serviços de saúde (BALARAJAN, RAMAKRISHNAN, ÖZALTIN et al., 2011).

#### **3.2 O diagnóstico de anemia**

Foi observada uma heterogeneidade de parâmetros séricos para a definição da anemia, sendo que para deficiência de ferro, boa parte dos estudos considerou os parâmetros hemoglobina e ferritina sérica em níveis abaixo do normal, e para anemia ferropriva, ter pelo menos dois parâmetros séricos abaixo do normal (hemoglobina, ferritina e volume corpuscular médio) (SING, KUMAR, SHENOY et al., 2016; BANSAL, GOYAL, DHINGRA et al., 2016; DEANE et al., 2018; SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al., 2013; SING, KUMAR, SHENOY et al., 2016) (Tabela 2). Em alguns trabalhos a hemoglobina, o ferro sérico, a ferritina, VCM, HCM, CHCM, capacidade de ligação do ferro foram tratadas como variáveis contínuas, ou seja, não foram classificadas por um ponto de corte (JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al., SING, KUMAR, SHENOY et al., 2016; ABDALLAH, ABED, HAMZAET et al., 2016; JAYAKUMAR, GURUNATHAN, 2017)

Estudos mostraram que a deficiência de ferro no corpo se desenvolve em três estágios (HADLER, JULIANO, SIGULEM, 2002; PAIVA, RONDÓ, GUERRA-

SHINOHARA, 2000). No primeiro, há uma diminuição da ferritina no sangue, que está diretamente relacionada às reservas de ferro (HADLER, JULIANO, SIGULEM, 2002; PAIVA, RONDÓ, GUERRA-SHINOHARA, 2000). No segundo, há um declínio na concentração sérica de ferro sérico presente no organismo (HADLER, JULIANO, SIGULEM, 2002; PAIVA, RONDÓ, GUERRA-SHINOHARA, 2000). No terceiro, há uma restrição da síntese de hemoglobina (HADLER, JULIANO, SIGULEM, 2002; PAIVA, RONDÓ, GUERRA-SHINOHARA, 2000).

### **3.3 O diagnóstico de cárie dentária**

O índice mais utilizado para o diagnóstico de cárie dentária foi CPO-D/ceo-d, exceto dois trabalhos que exploraram a atividade das lesões de cárie dentária, sendo que em um estudo foi utilizado o índice *Nyvad* (GOMES, 2009) e no outro estudo avaliou-se lesão de mancha branca e cavidade de cárie ativa (SHAMSADDIN, JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al., 2017) (Tabela 2). Os menores níveis séricos de ferritina e ferro sérico foram considerados fatores de risco para manchas brancas ativas (GOMES, 2009), reforçando a hipótese de que a anemia é a exposição dessa relação. Em contrapartida, em outro trabalho, a menor média sérica de hemoglobina não foi associada ao risco de desenvolver a cárie dentária (SHAMSADDIN, JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al., 2017), demonstrando divergências entre os achados.

A gravidade das lesões de cárie não tem sido considerada nos trabalhos incluídos nesta revisão sistemática, já que o Índice CPO/ceo não detecta separadamente a infecção e/ou envolvimento pulpar das lesões de cárie mais extensas. Essa limitação corrobora para a questão da “causalidade reversa”, na qual não se sabe se a cárie seria a exposição ou desfecho da temática estudada. Apesar de não ter sido identificado o seu uso nos trabalhos, o Índice de PUFA (P/p = envolvimento pulpar; U/u = ulceração devido à cárie; F/f = fístula; A/a = abscesso) (MONSE, HEINRICH-WELTZIEN, BENZIAN et al, 2010) que tem por objetivo registrar a gravidade das lesões de cárie não tratadas poderia contribuir para minimizar a causalidade reversa, além de evitar sub ou superestimação do diagnóstico das lesões de cárie dentária (MONSE, HEINRICH-WELTZIEN, BENZIAN et al, 2010).

O nível de concordância de inter e intra-examinador para o diagnóstico de cárie dentária foi realizado em apenas dois trabalhos (GOMES, 2009; SILVA, 2013) (Tabela

1). A ausência de realização dessa etapa pode ser apontada como uma limitação dos demais estudos, pois pode aumentar as chances de ocorrer o viés de aferição.

Em dois trabalhos elencados nessa revisão foi observada correlação negativa significativa entre os níveis de ferro sérico e cárie dentária (Tabela 2), porém não, para a ferritina dosada (SHAMSADDIN, JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al, 2017, BABU et al, 2017), o que seria uma divergência na literatura considerando que a mesma é considerada padrão-ouro e mais sensível para o diagnóstico de anemia.

### **3.4 Delineamento dos Estudos e Processo de Amostragem**

Boa parte dos trabalhos foram conduzidos de forma transversal, um estudo transversal aninhado a um caso-controle (SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013), um estudo transversal aninhado a uma coorte retrospectiva (SILVA, 2013) e um caso-controle (JAYAKUMAR, GURUNATHAN, 2017) (Tabela 1). Estudos longitudinais poderiam produzir evidências melhores em torno desta associação.

O cálculo do poder da amostra para responder à pergunta de investigação foi identificado em 4 trabalhos (DEANE et al, 2018; BANSAL, GOYAL, DHINGRA et al, 2016; AZEVEDO, 2013; GOMES, 2009). As amostras são pequenas variando de 60 a 352 (Tabela 1). Em dois trabalhos foram apontadas perda amostral (SILVA, 2013; SING, KUMAR, SHENOY et al, 2016); em ambos os casos, a ponderação pelo inverso da probabilidade de seleção não foi utilizada como estratégia para minimizar o efeito das perdas (SZWARCOWALD, DAMACENA, 2008).

No estudo caso-controle, os controles foram provenientes da comunidade e os casos foram selecionados em um hospital (SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013). Para um estudo, embora a amostra fosse de conveniência, as crianças foram selecionadas de setes distritos sanitários da cidade de São Luís (SILVA, 2013). Constatou-se um predomínio de estudos realizados com amostras de conveniência, especialmente em pacientes hospitalizados que necessitavam de tratamento odontológico. Além disso, a maioria dos estudos foram realizados com amostras de conveniência, em nenhum deles foi realizado processo de aleatorização.

Com o processo de amostragem por conveniência observado para a maioria dos estudos e sem aleatorização, destaca-se que estes estudos estão sujeitos a viés de seleção. A amostra de conveniência impede a extrapolação dos achados para populações fonte e a ausência de aleatorização dos indivíduos aos grupos de estudo, impede a

distribuição equilibrada dos aspectos de base dos indivíduos entre os grupos, podendo, assim, incorrer em estimativas distorcidas de um parâmetro populacional (FERREIRA et al., 2017).

### **3.5 Fatores de Confusão**

Em relação aos critérios de exclusão foram citados a insuficiência renal crônica, (SHAMSADDIN, JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al, 2017) hipotireoidismo (SHAMSADDIN, JAHANIMOGHADAM, POURESLAMI et al, 2017, uso de medicamentos que predispõem a anemia (BANSAL, GOYAL, DHINGRA et al, 2016, BABU et al, 2017), agravos que diminuem os níveis séricos de ferro, ferritina e hemoglobina (BABU et al, 2017), com o intuito de diminuir possíveis fatores de confundimento.

Apenas quatro trabalhos utilizaram ajuste para variáveis confundidoras na análise (SILVA, 2013; GOMES, 2009; SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013) (Tabela 1). Entre os fatores de ajuste estão a idade (SILVA, 2013; GOMES, 2009; TANG, HUANG, HUANG, 2013), sexo (Silva, TANG, HUANG, HUANG, 2013), Higiene Oral (GOMES, 2009), Menor Renda (SILVA, 2013; GOMES, 2009), Condição Socioeconômica, segundo os critérios da ABEP (SILVA, 2013), nível de escolaridade materna (TANG, HUANG, HUANG, 2013), IMC (TANG, HUANG, HUANG, 2013) e a frequência de consumo de açúcar (SILVA, 2013)

A maior parte dos trabalhos explorou essa possível associação entre anemia e cárie dentária, em crianças de 2 a 6 anos, porém não foram identificados trabalhos com adolescentes (Tabela 1). Observa-se, portanto, uma certa variabilidade das idades, que podem interferir no desfecho de estudo, especialmente quando a população estudada, são crianças, devido à cronologia de erupção dentária. Em apenas três estudos (SILVA, 2013; GOMES, 2009; TANG, HUANG, HUANG, 2013) essa variável foi utilizada como índice de ajuste e em outro estudo foi relatado que essa variável não diferiu significativamente, entre os grupos caso e controle (BANSAL, GOYAL, DHINGRA et al, 2016).

A menor condição socioeconômica tem sido considerada um fator risco relevante para o desenvolvimento de cárie dentária (CAPURRO, IAFOLLA, KINGMAN et al, 2015; CHI, MASTERSON, CARLE et al, 2014; MOHEBBI, VIRTANEN, VAHID-GOLPAYEGANI et al, 2008; RIBEIRO, SILVA, NUNES et al, 2017). A maior vulnerabilidade social influencia tantos em aspectos comportamentais,



como a higiene oral, quanto em relação ao acesso do tratamento odontológico. Nos estudos incluídos, nessa revisão, a menor renda (<28000 dólares por ano) (SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013), a pior condição socioeconômica, segundo os critérios da ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa) (SILVA, 2013), menor nível de escolaridade materna (TANG, HUANG, HUANG, 2013) foram tratados como fatores de confusão nas análises.

A desnutrição é apontada como um fator de risco para a cárie dentária e a anemia. O outro extremo nutricional, a obesidade infantil foi associada à cárie dentária, em revisão sistemática com metanálise (HAYDEN, BOWLER, CHAMBERS et al, 2013). A obesidade/sobrepeso também foi associada à cárie dentária em crianças brasileiras, corroborando com o resultado dessa revisão (RIBEIRO et al, 2017). A obesidade tem sido apontada como um processo inflamatório crônico que interfere na homeostase e absorção do ferro no organismo (NIELSEN et al, 2015). Portanto, o IMC é um fator de confusão relevante para o estudo de uma possível associação entre anemia e cárie dentária, porém foi considerado como ajuste nas análises, em apenas um trabalho (TANG, HUANG, HUANG, 2013).

O excessivo consumo de açúcar de adição tem sido apontado como bastante relevante para a etiologia da cárie dentária, além disso, interfere no metabolismo de sais minerais e vitaminas (TALJAARD, COVIC, GRAAN et al, 2013) porém, a frequência de consumo de açúcar foi considerada um fator de ajuste para análise de regressão em apenas um trabalho (SILVA, 2013)

A higiene oral foi considerada um fator de confundimento para a cárie precoce na infância, em análise de regressão hierarquizada. O ajuste para essa variável é fundamental já que o grau de higiene oral interfere de maneira relevante no desfecho, cárie dentária (MATTOS-GRANER, ZELANTE, LINE et al, 1998; NUNES, ALVES, ARAÚJO et al, 2012).

Apesar do ajuste para fatores de confundimento, modelos de análise de regressão convencional não são suficientes para investigar desfechos complexos de multicausalidade, como a cárie dentária. Uma análise estatística alternativa para esses casos é a modelagem com equações estruturais, que permite a análise de caminhos, a construção de variáveis latentes e minimizam possíveis erros de aferição (KLEN, 1995; KLINE, 2004).

Para os trabalhos em que foi realizado o ajuste para variáveis confundidoras, o desfecho foi considerado dicotômico em dois trabalhos (TANG, HUANG, HUANG, 2013; SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013), nos quais foi utilizado a regressão logística, com medida de associação Odds Ratio (OR). Enquanto, nos demais trabalhos, a cárie dentária foi considerada uma variável numérica com análise de regressão de Poisson e as medidas de associação foram, Means of Ratio (MR) e Coefficient (C). Tratar o desfecho como variável numérica, diante de distribuição normal, pode minimizar problemas de superestimação dessa associação.

### **3.6 Deficiências séricas correlatas**

A deficiência de vitamina D combinada aos níveis séricos de hemoglobina e à deficiência de ferro no sangue foram consideradas um fator de risco para a cárie precoce severa na infância em crianças canadenses (DEANE et al, 2018) (Tabela 2). Outro estudo aponta que baixos níveis séricos ferro, ferritina, zinco são considerados fatores de risco e melhores níveis séricos de albumina são fatores de proteção para a cárie precoce em crianças brasileiras, após ajuste para variáveis de confundimento (SILVA, 2013) (Tabela 2). Os achados desses dois estudos suscitam que a anemia e a deficiência de ferro pode ser um sinal de má nutrição e da coexistência das deficiências de outras vitaminas e nutrientes, que podem ser importantes na regulação dos níveis de hemoglobina, ferro, ferritina e outros parâmetros séricos importantes para o diagnóstico de anemia.

### **3.7 Hipóteses Explicativas dos Estudos**

A gravidade da cárie, envolvendo lesões extensas e dor, pode resultar em uma redução na ingestão de nutrientes, explicando a associação entre anemia e cárie. (SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013; TANG, HUANG, HUANG, 2013)

A cárie precoce severa na infância, especialmente em casos de pulpite e abscesso, tem sido associada ao aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias (LIMA et al, 2018), desencadeando resposta inflamatória sistêmica. Esses eventos contribuem para a inibição da eritropoiese, acarretando em menores níveis séricos de hemoglobina (SCHROTH, JEREMY, ELEONORE et al, 2013)

A exposição à anemia pode alterar as funções das glândulas salivares, levando a diminuição do fluxo salivar e capacidade tampão, o que aumentaria o risco de desenvolver a cárie dentária (KOPALL et al, 2013). Essa hipótese já havia sido

discutida na condução de outros trabalhos em população adulta (FLINK, TEGELBERG, SÖRENSEN, 2000; FLINK, 2007).

O uso prolongado de mamadeira, após os dois anos, foi suscitado como um possível fator de risco comum, tanto à anemia, quanto à cárie dentária. (KOPALL et al, 2013). Enquanto, o excessivo consumo de açúcar de adição seria um fator de risco para o desenvolvimento da anemia e cárie dentária por desencadear o aumento de citocinas pró-inflamatórias, sendo um possível mediador dessa associação; além disso é possível que o interfira no metabolismo do ferro, ferritina e hemoglobina presente (SILVA, 2013).

Boa parte dos autores pautam a resposta inflamatória como o mecanismo-chave para a associação entre anemia e cárie dentária, porém não foi identificado nenhum trabalho no qual foi dosada a hepcidina. A hepcidina é considerado um marcador sistêmico bastante sensível para a anemia relacionada às doenças infecciosas e aos estados inflamatórios sistêmicos (NIELSEN, AINSWORTH, COSKUN et al, 2015). Níveis baixos de hepcidina permitem uma transferência eficiente de ferro dos enterócitos e macrófagos para a circulação (WEISS, GOODNOUGH, 2005). O aumento da expressão desse marcador pode reter o ferro no sistema retículo endotelial, contribuir para a diminuição dos níveis de transferrina e reduzir a eritropoiese, tendo um papel relevante no desenvolvimento da anemia. (THEURL, AIGNER, THEURL et al, 2009). Portanto a hepcidina seria um marcador interessante para compreender um possível mecanismo explicativo nessa associação, porém não foi mensurada em nenhum dos trabalhos selecionados.

### **3.8 Limitações e Pontos Fortes**

Este estudo apresenta algumas limitações, quanto às evidências, já que a maioria dos trabalhos apresentam delineamento transversal e a inclusão de estudos apenas na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Porém, essa revisão também apresenta pontos fortes como seguir o critério do PRISMA, além identificar e avaliar criticamente os estudos selecionados, enriquecendo a discussão em torno da anemia e cárie dentária.

#### **4. CONCLUSÃO**

Os estudos incluídos na revisão não são capazes de elucidar o possível caminho explicativo entre a anemia e cárie dentária, uma vez que a maioria foi de delineamento transversal. Portanto, são necessárias a realização de estudos futuros com delineamento longitudinal, a seleção de amostras de base populacional e a execução de análises estatísticas mais robustas. A compreensão dos fatores etiológicos envolvidos na anemia e na cárie dentária em crianças e adolescentes pode contribuir para diminuição desses agravos e proporcionar um tratamento mais multidisciplinar a essa população.

**Tabela 1.** Síntese dos estudos: país; tipo do estudo; método de amostragem, cálculo do tamanho da amostra, idade, grupo controle, concordância intraexaminador e / ou interexaminador para o diagnóstico da cárie dentária, e ajuste para fatores de confusão (n = 13)

Estudo	País	Desenho de Estudo	Tipo da amostra	Método de Amostragem	Cálculo do Tamanho da Amostra	Tamanho da Amostra	Idade	Grupo Controle	Nível de Concordância Intra e Interexaminador para o diagnóstico de Cárie Dentária	Ocultação da Avaliação do Resultado	Ajuste para fatores de Confusão
Shamsaddin et al (2017)	Irã	Transversal	Conveniência	Não randomizada	Não	240	2-6 anos	Sim	Não	Não	Não
Sing et al (2016)	Índia	Transversal	Conveniência	Não randomizada	Não	60	2-6 anos	Sim	Não	Não	Não
Medhat (2016)	Arábia Saudita	Transversal	Aleatória	Não descrito	Não	160	3-6 anos	Sim	Não	Não	Não
Deane (2018)	Canadá	Transversal aninhado ao caso-controle	Conveniência	Não randomizada	Sim	266	<72 meses	Sim	Não	Não	Não
Babu (2017)	Índia	Transversal	Conveniência	Não randomizada	Não	120	3-12 anos	Não	Não	Não	Não
Jayakumar (2017)	Índia	Caso-Controle	Conveniência	Não descrito	Não	114	Até 72 meses	Não	Não	Não	Não
Sadeghi (2012)	Irã	Transversal	Conveniência	Não randomizada	Não	204	2-6 anos	Não	Não	Não	Não
Schroth (2013)	Canadá	Transversal aninhado ao caso-controle	Conveniência	Não randomizada	Não	266	<72 meses	Sim	Não	Não	Sim

Bansal (2016)	Índia	Estudo Transversal	Conveniência	Não descrito	Sim	60	2-6 anos	Sim	Não	Não	Não
Tang (2012)	Taiwan	Estudo Transversal	Conveniência	Não randomizada	Não	101	2-5 anos	Não	Não	Não	Sim
Koppal (2013)	Índia	Estudo Transversal	Conveniência	Não randomizada	Não	60	2-6 anos	Sim	Não	Sim	Não
Literatura Cinza											
Gomes (2009) (Dissertação)	Brasil	Estudo Transversal	Conveniência	Não randomizada	Sim	64	24-36 meses	Sim	Sim	Não	Sim
Silva (2013) (Tese)	Brasil	Estudo Transversal aninhado a coorte retrospectiva	Conveniência	Não randomizada	Sim	352	24-71 meses	Sim	Sim	Não	Sim

**Tabela 2.** Resultados (Diagnóstico de Anemia / Cárie Dentária) dos estudos incluídos em revisão sistemática (n = 13).

Estudo	Parâmetros ou Critérios para a Avaliação do Diagnóstico de Anemia	Diagnóstico de Cárie Dentária	Resultados Principais
Shamsaddin et al (2017)	Variáveis Contínuas: Hemoglobina Ferritina Volume Corpuscular Médio	Mancha Branca nos Incisivos Lesões de cárie com cavidade nos Incisivos Mancha Branca nos Incisivos e lesões de cárie com cavidade nos outros Dentes Grupo controle: crianças livres de cárie dentária	Os níveis séricos de Hemoglobina (p=0,710), Ferritina (p=0,240) e Volume Corpuscular Médio (p=0,480) não diferiram significativamente entre os grupos caso e controle.
Sing et al (2016)	Foram tratados como variáveis contínuas: Hemoglobina Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média Volume Corpuscular Médio Variável Contínua Hematócrito A anemia por ferropriva: foi considerada em ter pelo menos dois parâmetros séricos abaixo do normal entre a hemoglobina, ferritina e volume corpuscular médio	Cárie Precoce na Infância (Associação Americana de Odontopediatria) Para o grupo-caso foram incluídas as crianças com cárie precoce na infância e pelo menos dois dentes com Comprometimento Pulpar. O grupo-controle foi formado pelas crianças com 2 ou menos lesões de cárie	A prevalência de anemia ferropriva foi observada em 43% das crianças do grupo-caso, enquanto nas crianças do grupo controle foi 7%. As médias dos níveis séricos de hemoglobina (p=0,002), MCV (p<0,001), PCV (p=0,002) foram significativamente menores no grupo-caso, enquanto o CHCM (p=0,415) não diferiu entre os grupos.
Abdallah et al (2016)	Variável Contínua: Hemoglobina	ceo-d, CPO-D (Número de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua e permanente)	A média de ceo-d diferiu significativamente entre os pacientes anêmicos e não anêmicos.
Deane et al (2018)	Vitamina D: <50 nmol / L foi considerado inadequado e ≥ 75 nmol / L foi considerado ótimo. PTH: a referência de intervalo é de 1,1 a 5,5 pmol/l Ferritina: <45 pmol/L foi considerada Baixa) Hemoglobina: <110 g/L. ID: se as concentrações de hemoglobina e ferritina estavam baixos Deficiência de Ferro (ID): hemoglobina e ferritina sérica em níveis anormais.	Cárie Precoce na Infância (Associação Americana de Odontopediatria). ceo-d (Número de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentição decídua) Grupo Caso: Cárie Precoce Severa na Infância Grupo Controle: Livre de cárie (ceo-d=0)	Diferenças de percentuais de deficiência de ferro (<0.001) e anemia ferropriva (<0.001) entre os grupos foram estatisticamente significantes. Diferenças de percentuais das deficiências combinadas [25(OH)D < 50 nmol/L + Hgb < 110 g/L (<0.001) e 25(OH)D < 75 nmol/L + Hgb < 110 g/ (<0.001)] foram estatisticamente significantes.
Babu et al (2017)	Ferro Sérico foi considerado dentro dos padrões	ceo-d, CPO-D (Número de dentes	Foi observada correlação negativa

	de normalidade: 50–120 µg/dL Ferritina Sérica foi considerada dentro dos padrões de normalidade: 7–140 ng/mL	cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua e permanente)	significativa entre ferro sérico e cárie dentária (p=0.001), porém não observada a correlação significativa para a ferritina sérica (p=NS).
Jayakumar (2017)	Ferritina Sérica: Variável contínua	Cárie Precoce na Infância (Associação Americana de Odontopediatria). Classificação de Wayne: Tipo I: Leve a Moderada (lesão cariada isolada envolvendo molares e/ou incisivos) Tipo II: Moderada a grave (lesões cariosas que afetam incisivos superiores, com ou sem cáries molares e não afetados incisivos inferiores) Tipo III: Severa (lesões cariosas que afetam todos os dentes, incluindo os incisivos inferiores)	Crianças com cárie precoce na infância apresentaram menores níveis de ferritina sérica e existe uma diferença estatística significativa (p=0,040), quando comparadas às crianças sem cárie. Entre os diferentes tipos CPI, as crianças classificadas com a tipo III apresentaram menores níveis de ferritina sérica em relação aos tipos I e II.
Sadeghi (2012)	Ferro Sérico foi considerado dentro dos padrões de normalidade: 50–120 µg/dL Ferritina Sérica foi considerada dentro dos padrões de normalidade: 7–140 ng/mL	Cárie Precoce na Infância (Associação Americana de Odontopediatria). ceo-d (Número de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua e permanente)	Entre as crianças com baixo teor de ferro sérico apenas 5,9% (5,1% meninos, 6,9% meninas) estavam livres de cárie. Foi observada correlação negativa significativa entre ferro sérica e cárie dentária (p=0.001), porém não observada a correlação significativa para a ferritina sérica (p=NS).
Schroth (2013)	Ferritina: <20 µg/l Hemoglobina: <115 g/l VCM: <75 fL Deficiência de Ferro (ID): hemoglobina e ferritina sérica em níveis anormais. Anemia Ferropriva: pelo menos dois parâmetros séricos com valores anormais para hemoglobina, ferritina e/ou MCV	Cárie Precoce na Infância (Associação Americana de Odontopediatria). ceo-d (Número de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentição decídua) Grupo Caso: Cárie Precoce Severa na Infância Grupo Controle: Livre de cárie (ceo-	Diferenças de percentuais em relação aos níveis séricos adequados de hemoglobina diferiram (<0,001) significativamente entre os grupos, já para os níveis séricos de ferritina (p=0,33) e MCV (p=0,96), essas diferenças não foram estatisticamente significantes. A deficiência de ferro (OR=1,89; IC95%=0.0047-1.27; p=0,048) e a



		d=0)	anemia por deficiência de ferro (OR=6,58; IC95%=1,01-2,76; p<0,001) foram consideradas fatores de risco para a cárie precoce na infância na população estudada.
Bansal (2016)	<p>Critérios de normalidade:  Hemoglobina: 12 g/dl  Volume Corpuscular Médio: 76-100 <math>\mu\text{m}^3</math>  Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média: 33-37 g/dl  Hematócrito: 39-49%  Anemia Ferropriva: pelo menos dois parâmetros séricos com valores anormais para hemoglobina, ferritina e/ou MCV</p>	<p>Cárie Precoce na Infância (Associação Americana de Odontopediatria).  ceo-d/CPO-D (Superfície de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua e permanente).</p>	<p>A médias de hemoglobina (G1: 11,3 <math>\pm</math> 1,5 g/dl S-ECC; G2:12,80 <math>\pm</math> 2,0 g/dl; p= 0,002) dos níveis de MCV (G1: 74,0 <math>\pm</math> 7,5 <math>\mu\text{m}^3</math>; G2: 87,52 <math>\pm</math>10,99 <math>\mu\text{m}^3</math>; p&lt;0,000) e PCV (G1: 34,7% <math>\pm</math> 2,5 G2: 38,5% <math>\pm</math> 6,0%; p=0,002) diferiram significativamente entre os grupos, enquanto, não observada diferença estatisticamente significativa para MCHC (G1:32,8 <math>\pm</math> 2,6 g/dl; G2:33,2 1,7 g/dl; p = 0,415).  A anemia por deficiência de ferro (OR=10,77; IC95%=2.0-104.9; p=0,001) foram consideradas fatores de risco para a cárie precoce na infância na população estudada.</p>
Tang (2012)	<p>Foram tratadas como variáveis contínuas:  Hemoglobina  Hematócrito  Hemoglobina Corpuscular Média  Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média  Ferro Sérico  Saturação de Transferrina  Capacidade de Ligação Total do Ferro  Contagem de Glóbulos Vermelhos</p>	<p>Cárie Precoce Severa na Infância ceo-s (Superfície de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua e permanente).  Grupo caso: <math>\geq</math> 35 superfícies  Grupo controle: &lt; 35 superfícies</p>	<p>Crianças com <math>\geq</math> 35 superfícies dentárias cariadas tiveram um 7,25 vezes maior de Desenvolver anemia quando comparados com aquelas com menos de 35 superfícies cariadas. &lt;35 (IC95%= 1,38-68,27; p= 0,0365).</p>
Koppal (2013)	<p>Depleção de Ferro: Ferritina Sérica <math>\leq</math>10 <math>\mu\text{g}/\text{l}</math>   Quantidade Normal: Ferritina Sérica <math>\geq</math>10 <math>\mu\text{g}/\text{l}</math></p>	<p>Cárie Precoce na Infância ceo-d (Superfície de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua).</p>	<p>A média dos níveis séricos de Ferritina (G1: 29,33; G2: 76,05 p=0,052) não diferiram significativamente entre os grupos caso e controle</p>

Literatura Cinza

Gomes (2009)	Hemoglobina <11,0 g/dL; Ferro Sérico <15,0 µg/L Ferritina sérica <15,0 µg / L	Nyvad Foram considerados dois desfechos para análise: o número de dentes com atividade de cárie dentária e o número de dentes cariados com atividade de cárie dentária	Deficiência de ferro sérico (C=-0.014; IC95%=-0.025; -0.003) e a deficiência de ferritina sérica (C=-0.019; IC95%=-0.030; -0.007) e foram associados com o maior número de dentes com atividades de cárie em esmalte; enquanto a deficiência de hemoglobina (C=-0,0335; IC95%= -0.586; -0.085) foi associada ao maior número de dentes cariados.
Silva (2013)	Hemoglobina < 11g/dl Ferro Sérico <50µg/dL Zinco <70µg/dL Albumina, tratada como variável contínua	ceo-d: (Número de dentes cariados, perdidos e tratados nas dentições decídua) A cárie dentária foi tratada como variável contínua	Deficiência de ferro sérico (MR= 1.45; IC95%=1.16-1.81), anemia (MR=2.38; IC95%=1.68-3.39) e deficiência de zinco (MR=1.51; IC95%=1.02-2.28) foram associados com o maior número de dentes cariados; enquanto maiores níveis séricos de albumina foram protetores para o desfecho (MR=0.50; IC95%=0.31-0.79).

G1: Grupo Caso

G2: Grupo Controle

**Tabela 3.** Qualidade metodológica dos estudos, segundo os critérios da Escala de New Castle Ottawa (n = 13).

Autor (Ano)	Seleção	Comparabilidade	Exposição	Desfecho	Total	Média
Shamsaddin et al (2017)	0	*	*	0	**	2/8 <sup>a</sup> (25%)
Sing et al (2016)	0	*	*	*	***	3/8 <sup>a</sup> (37,5%)
Abdallah et al (2016)	0	*	*	0	**	2/8 <sup>a</sup> (25%)
Deane et al (2018)	0	*	*	0	**	4/8 <sup>a</sup> (50%)
Babu et al (2017)	0	0	*	0	*	2/8 <sup>a</sup> (25%)
Jayakumar (2017)	0	0	*	0	*	1/8 <sup>b</sup> (12,5%)
Sadeghi (2012)	0	0	*	0	*	1/8 <sup>a</sup> (12,5%)
Schroth (2013)	0	*	*	**	*****	4/8 <sup>a</sup> (50%)
Bansal (2016)	0	*	*	0	**	3/8 <sup>a</sup> (37,5%)
Tang (2012)	0	0	*	**	***	3/8 <sup>a</sup> (37,5%)
Koppal (2013)	0	*	*	0	**	2/8 <sup>a</sup> (25%)
Gomes (2009)	0	*	*	***	*****	5/8 <sup>a</sup> (62,5%)
Silva (2013)	0	*	*	****	*****	6/8 <sup>a</sup> (75%)

<sup>a</sup>Escala de New Castle Ottawa, modificada para estudos Transversais.

<sup>b</sup>Escala de New Castle Ottawa, para estudos Caso-Controle

## REFERÊNCIAS

ABDALLAH, Medhat A. et al. The association between dmft index and haemoglobin levels in 3–6 year-old Saudi children with anaemia: A cross sectional study. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 72-76, 2016.

ALLEN, Lindsay H. et al. Guidelines on food fortification with micronutrients. 2006.

BABU, NS Venkatesh et al. Evaluation and association of serum iron and ferritin levels in children with dental caries. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 35, n. 2, p. 106, 2017.

BALARAJAN, Yarlini et al. Anaemia in low-income and middle-income countries. **The Lancet**, v. 378, n. 9809, p. 2123-2135, 2011.

BANSAL, Kalpana et al. Association of severe early childhood caries with iron deficiency anemia. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 34, n. 1, p. 36, 2016.

CAMASCHELLA, Clara. Iron-deficiency anemia. **New England journal of medicine**, v. 372, n. 19, p. 1832-1843, 2015.

CAPURRO, Diego Alberto et al. Trends in income-related inequality in untreated caries among children in the United States: findings from NHANES I, NHANES III, and NHANES 1999–2004. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 43, n. 6, p. 500-510, 2015.

CARMO, C. D. S. et al. Added Sugar Consumption and Chronic Oral Disease Burden among Adolescents in Brazil. **Journal of dental research**, v. 97, n. 5, p. 508-514, 2018.

CHAPMAN-NOVAKOFSKI, Karen. nutrition and Health in Developing Countries. **Journal of Nutrition Education and Behavior**, v. 42, n. 1, p. 69. e5-69. e6, 2010.

CHI, Donald L. et al. Socioeconomic status, food security, and dental caries in US children: mediation analyses of data from the National Health and Nutrition

Examination Survey, 2007–2008. **American journal of public health**, v. 104, n. 5, p. 860-864, 2014.

DEANE, Shannon et al. Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: A case–control study. **Paediatrics & child health**, v. 23, n. 3, p. e40-e45, 2017.

FERREIRA, M. C. et al. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. **Journal of periodontal research**, v. 52, n. 4, p. 651-665, 2017.

FLINK, Håkan. **Studies on the prevalence of reduced salivary flow rate in relation to general health and dental caries, and effect of iron supplementation**. Institutionen för odontologi/Department of Odontology, 2007.

FLINK, Håkan; TEGELBERG, Åke; SÖRENSEN, Stefan. Hyposalivation and iron stores among individuals with and without active dental caries. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 58, n. 6, p. 265-271, 2000.

HAYDEN, Ceara et al. Obesity and dental caries in children: a systematic review and meta-analysis. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 41, n. 4, p. 289-308, 2013.

ISABELLA AZEVEDO GOMES. **Associação entre deficiência de ferro e cárie de estabelecimento precoce em pré-escolares**. 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) - Universidade Federal do Maranhão.

JAYAKUMAR, Anitha; GURUNATHAN, Deepa. Estimation of ferritin levels in children with and without early childhood caries-A case–control study. **Journal of Advanced Pharmacy Education & Research| Jan-Mar**, v. 7, n. 1, p. 15-17, 2017.

JOYCE, T.; GIBNEY, M. J. The impact of added sugar consumption on overall dietary quality in Irish children and teenagers. **Journal of human nutrition and dietetics**, v. 21, n. 5, p. 438-450, 2008.

KLEM, L. Path analysis. In: GRIMM, L. G.; YARNOLD, P. R. **Reading and understanding multivariate statistics**. Washington, DC: American Psychological Association, 1995.

KLIN, R. B. **Principles and practice of structural equation modeling**. 2nd Ed. New York: Guilford Press, 2004.

KOPPAL, Pushpa Iranna et al. Iron deficiency in young children: A risk marker for early childhood caries. **International journal of clinical pediatric dentistry**, v. 6, n. 1, p. 1, 2013.

KUMAR, Ashok et al. Cord blood and breast milk iron status in maternal anemia. **Pediatrics**, v. 121, n. 3, p. e673-e677, 2008.

LIMA, Gisele Quariguasi Tobias et al. Serum levels of proinflammatory cytokines are high in early childhood caries. **Cytokine**, 2018.

MATTOS-GRANER, R. de O. et al. Association between caries prevalence and clinical, microbiological and dietary variables in 1.0 to 2.5-year-old Brazilian children. **Caries Research**, v. 32, n. 5, p. 319-323, 1998

MOHEBBI, S. Z. et al. Feeding habits as determinants of early childhood caries in a population where prolonged breastfeeding is the norm. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 36, n. 4, p. 363-369, 2008.

MONSE, B. et al. PUFA—an index of clinical consequences of untreated dental caries. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 38, n. 1, p. 77-82, 2010.

NIELSEN, Ole Haagen et al. Management of iron-deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review. **Medicine**, v. 94, n. 23, 2015.

NUNES, Ana Margarida Melo et al. Association between prolonged breast-feeding and early childhood caries: a hierarchical approach. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 40, n. 6, p. 542-549, 2012.

RAMAKRISHNAN, Usha (Ed.). **Nutritional anemias**. CRC press, 2000.

RIBEIRO, Cecilia Claudia Costa et al. Overweight, obese, underweight, and frequency of sugar consumption as risk indicators for early childhood caries in Brazilian preschool children. **International journal of paediatric dentistry**, v. 27, n. 6, p. 532-539, 2017.

SADEGHI, Mostafa; DARAKHSHAN, Reza; BAGHERIAN, Ali. Is there an association between early childhood caries and serum iron and serum ferritin levels?. **Dental research journal**, v. 9, n. 3, p. 294, 2012.

SCHROTH, Robert J. et al. Association between iron status, iron deficiency anaemia, and severe early childhood caries: a case–control study. **BMC pediatrics**, v. 13, n. 1, p. 22, 2013.

SHAMSADDIN, Hoda et al. The association between growth factors and blood factors with early childhood caries. **Journal of Oral Health and Oral Epidemiology**, v. 6, n. 4, p. 196-202, 2017

SHAOUL, Ron et al. The association of childhood iron deficiency anaemia with severe dental caries. **Acta Paediatrica**, v. 101, n. 2, p. e76-e79, 2012.

SZWARCWALD, Célia Landmann; DAMACENA, Giseli Nogueira. Amostras complexas em inquéritos populacionais: planejamento e implicações na análise estatística dos dados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, p. 38-45, 2008.

Mariana Carvalho Batista da Silva. Fatores associados à cárie precoce da infância: uma abordagem hierarquizada. 2013. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal do Maranhão

SUBRAMANIAM, Girish; GIRISH, Meenakshi. Iron deficiency anemia in children. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 82, n. 6, p. 558-564, 2015.

TANG, Ru-Shing; HUANG, Meng-Chuan; HUANG, Shun-Te. Relationship between dental caries status and anemia in children with severe early childhood caries. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 29, n. 6, p. 330-336, 2013.

THEURL, Igor et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. **Blood**, v. 113, n. 21, p. 5277-5286, 2009.

WEISS, Guenter; GOODNOUGH, Lawrence T. Anemia of chronic disease. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 10, p. 1011-1023, 2005.

WELLS, G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Canada. **University of Ottawa, Canada: Available at: [www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp), 2012.**



## ANEXO A

### ADAPTAÇÃO DA ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE NEWCASTLE-OTTAWA PARA ESTUDOS TRANSVERSAIS

Note: A study can be awarded a maximum of one star (\*) for each numbered item; para o item “Representatividade” e “Ajuste para fator de confusão”, um máximo de two stars (\*\*)

#### SELECTION (max. 2\*)

##### Representatividade da amostra

- a) Amostra aleatória de grupos populacionais específicos \*
- b) Amostra aleatória de indivíduos de uma população (ou comunidade) \*\*
- c) Amostra não aleatória de grupos populações específicos
- d) Amostra não aleatória de indivíduos de uma população (ou comunidade)
- e) Sem descrição: amostra aleatória ou não.

#### COMPARABILIDADE (max. 1\*)

- a) Presença de um grupo controle (sem anemia) § \*
- b) Sem presença de um grupo controle § para a presente revisão sistemática, o grupo controle foi sem exposição (sem anemia)

#### EXPOSIÇÃO § (max. 1\*)

##### 1) Diagnóstico da exposição:

- a) Diagnóstico objetivo laboratorial, com pelo menos um parâmetro sérico para a anemia \*
- b) Auto-relatado (pelo participante da pesquisa) e proveniente de registro de prontuário clínico [os dois estão sujeitos a viés]

§ para a presente revisão sistemática, a exposição avaliada foi doença periodontal

#### DESFECHO § (max. 5\*)

##### 1) Calibração para o desfecho:

- a) examinador calibrado. \*

Obs.: Procedimento de calibração descrito.

- b) examinador não calibrado.

Obs.: Quando relatar ausência de calibração; quando disser que houve calibração, mas não descrever o procedimento em si; quando não relatar que houve calibração.

##### 2) Mascaramento para avaliar o desfecho

- § a) Avaliação cega \*

- .b) Não cega

§ para a presente revisão sistemática, o avaliador foi considerado mascarado para a exposição (Anemia), ao avaliar o desfecho (Cárie Dentária).

3) Ajuste para fator de confusão

a) ajuste para um confundidor do desfecho \*

b) ajuste para um segundo confundidor do desfecho \*\*

4) Taxa de não resposta

a) descreve a taxa de não resposta \*

b) não descreve a taxa de não resposta

## ANEXO B

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### Selection

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with diagnosis \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source Comparability

#### Compability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \*

(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) yes \*

b) no

3) Non-Response rate

a) same rate for both groups \*

b) non respondents described

c) rate different and no designation