

Lívia Guimarães Zina

**Evidências científicas da  
associação entre fórmula infantil,  
fluorose e cárie dentária**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia Preventiva e Social da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR.

Orientadora: Profa. Adjunto Suzely Adas Saliba Moimaz

Araçatuba

2009

## Dados curriculares



**NASCIMENTO:** 17.01.1981 – Araçatuba/SP

**FILIAÇÃO:** Amir Zina  
Magaly Guimarães Zina

**2000/2003** Curso de Graduação – Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP

**2004/2005** Curso de Pós-graduação em Odontologia Preventiva e Social, nível Mestrado, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP

**2006/2009** Curso de Pós-graduação em Odontologia Preventiva e Social, nível Doutorado, na Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, com período sanduíche na Universidade de Washington – UW (Estados Unidos)

# Dedicatória



*Dedico este trabalho à minha avó Eudália, que apesar de não compreender direito o que é uma tese, sempre lutou com seu suor para garantir a seus filhos o direito de estudar.*

*Dedico a meus pais, que são minha sombra, meus anjos da guarda e meus melhores amigos. Vocês são o maior exemplo de vida que eu poderia ter. Essa tese é de vocês!*



# Agradecimentos especiais



*Agradeço à minha orientadora, professora Suzely Adas Saliba Moimaz, pela oportunidade de trabalho e crescimento profissional.*

*À Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, na pessoa de seu diretor, Prof. Tit. Pedro Felício Estrada Bernabé. Agradeço, em especial, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia Preventiva e Social, e professores Suzely Adas Saliba Moimaz, Nemre Adas Saliba, Orlando Saliba, Cléa Adas Saliba Garbin, Renato Moreira Arcieri, Artênio José Isper Garbin e Maria Lúcia Marzal Sundfeld, pelo trabalho em equipe e convívio amigo.*

*À Universidade de Washington - UW (EUA), Departamento de Saúde Pública Odontológica (Dental Public Health Sciences), nas figuras do meu co-orientador Philippe P. Hujoel e da professora e amiga Joana Cunha-Cruz, por acreditarem em mim e me introduzirem no universo das evidências, e, principalmente, pelo acolhimento fraterno naquela cidade adorável.*

*Aos amigos de pós-graduação da UNESP e da UW, pela amizade e apoio durante esta jornada.*

Aos funcionários do Departamento de Odontologia Social, Nilton, Valderez e Neusa, pelo companheirismo e compreensão durante todos esses anos.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, Valéria, Diogo e Marina, pela ajuda em todas as etapas do doutorado e pelo carinho com que sempre me receberam.

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, em especial, à Ivone, que conseguiu todos os artigos para o nosso estudo (e foram muitos!), e à Ana Cláudia, que com paciência e amizade me auxiliou nas bases de dados e formatação da tese.

À professora de Língua Portuguesa, Magaly G. Zina, pela correção criteriosa do nosso idioma e por facilitar a leitura desse trabalho.

À CAPES, pelo financiamento da pesquisa e bolsa PDEE.

# Agradecimentos



*A Deus, nosso pai, misericordiosamente bom e justo. Obrigada pelo amparo e oportunidade de crescimento.*

*Ao meu pai, minha mãe, minhas duas irmãs – Ana Lúcia e Vanessa – e meu namorado, Renato, pelo apoio, incentivo, suporte e paciência enorme durante todos esses anos de pós-graduação.*

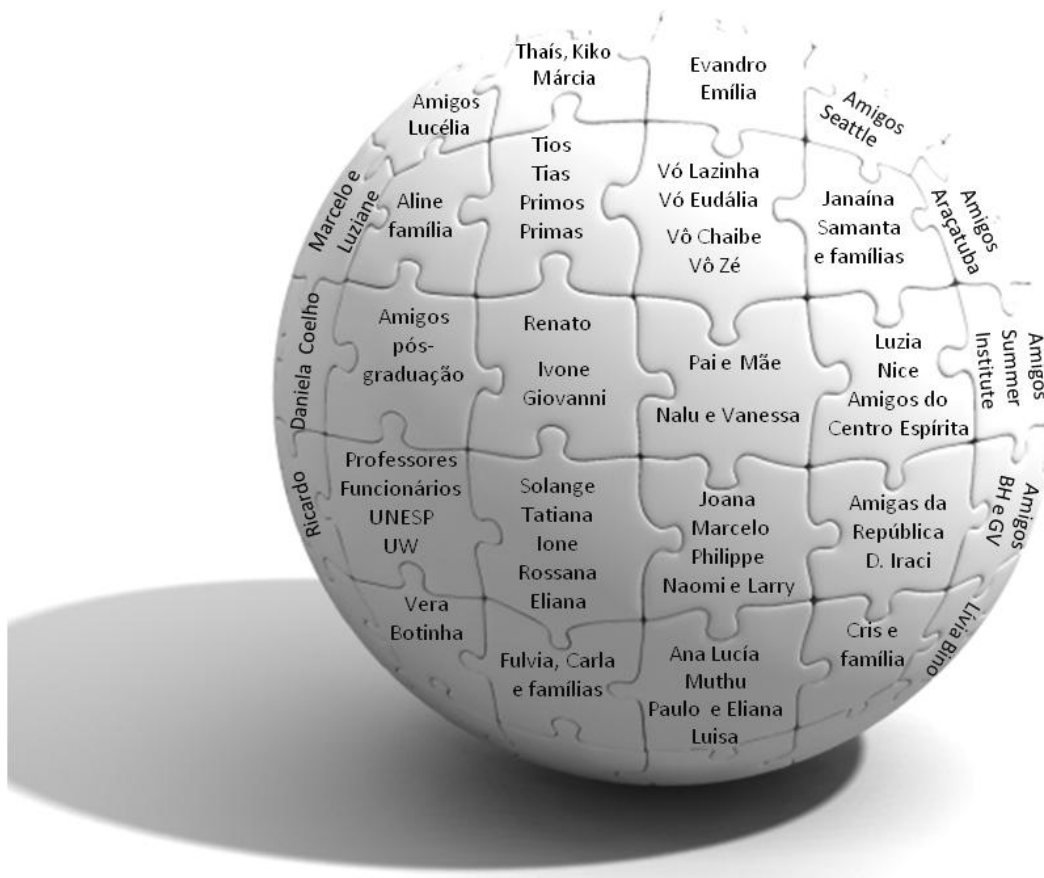
*À minha família. Vó Lazineira, vó Eudália (in memoriam), vó Zé (in memoriam), vó Chaibe (in memoriam), pelo amor compartilhado, multiplicado e eternizado...eu os amo para sempre. Ao tio Omar, por estar sempre na torcida. À Ivone e Giovanni, por me receberem em seus corações com tanta generosidade.*

*Às minhas amigas de república, meus amigos de infância, amigos de faculdade, amigos de perto e de longe, amigos novos e antigos, jovens e idosos. Todos fazem parte da minha caminhada e estão dentro de mim.*

# Agradecimentos



*A todos que fazem parte do meu mundo*



# Epígrafe



## *Memória*

*Amar o perdido  
deixa confundido  
este coração.*

*Nada pode o olvido  
contra o sem sentido  
apelo do Não.*

*As coisas tangíveis  
tornam-se insensíveis  
à palma da mão*

*Mas as coisas findas  
muito mais que lindas,  
essas ficarão.*

Carlos Drummond de Andrade



**Zina LG. Evidências científicas da associação entre fórmula infantil, fluorose e cárie dentária [tese]. Araçatuba: UNESP – Universidade Estadual Paulista, 2009.**

## **RESUMO**



O consumo de fórmula infantil durante a primeira infância tem sido considerado um fator de risco em potencial para a fluorose e cárie dentária. O objetivo desta tese de doutorado foi avaliar, por meio de duas revisões sistemáticas e meta-análises, a relação entre o consumo de fórmula infantil e o risco de fluorose e cárie dentária. Para isso, foram consultadas oito bases de dados e listas de referências de artigos. A análise da relevância e abstração de dados foram realizadas em duplicata e independentemente por dois revisores. A qualidade dos estudos foi avaliada e os odds ratios, quando obtidos, foram combinados utilizando-se modelos de efeito aleatório. Na revisão sobre fluorose dentária, 41 de 969 publicações potencialmente elegíveis avaliaram o impacto da fórmula infantil no risco de fluorose dentária. Quatorze publicações não apresentaram os achados nos resultados. As restantes 27 publicações relataram os resultados em 19 estudos observacionais. Dezessete destes 19 estudos apresentaram odds ratio (OR) e entre eles o consumo de fórmula infantil esteve associado com uma maior prevalência de fluorose dentária na dentição permanente (OR global=1,8; intervalo de confiança de 95%=1,4-2,3). Observou-se significativa heterogeneidade entre os estudos (I-quadrado=66%) e evidência de viés de publicação ( $p=0,002$ ). A metarregressão indicou que o odds ratio associado à fórmula infantil com a fluorose dentária aumentou em 5% para cada aumento de 0,1 ppm nos níveis de flúor da água de abastecimento (OR=1,05; intervalo de confiança de 95%=1,02-1,09). Na revisão sobre cárie dentária, 31 de 1.695 publicações elegíveis avaliaram o impacto da fórmula infantil no risco de cárie dentária. Duas publicações não apresentaram os achados nos resultados. As restantes 29 publicações relataram os resultados em 26 estudos observacionais. O consumo geral (OR global=1,7; intervalo de confiança de 95%=1,2-2,4) e noturno (OR global=2,0; intervalo de confiança de 95%=1,3-3,0) de fórmula infantil esteve associado com uma maior prevalência de cárie na dentição decidua. Observou-se significativa heterogeneidade entre os estudos (I-quadrado=80% e 79%), porém sem viés de publicação ( $p=0,189$  e  $p=0,538$ ). Nenhum estudo avaliou em que extensão o período de

consumo e concentração de açúcar na fórmula poderiam explicar as associações significativas entre fórmula infantil-cárie. A qualidade metodológica variou através dos estudos. Conclui-se que o consumo de fórmula infantil está associado a um aumento no risco de cárie e fluorose dentária, esta última dependente do nível de flúor na água de abastecimento. A evidência de que o flúor na fórmula infantil pode ser a causa de fluorose dentária é fraca, já que outros mecanismos poderiam explicar a associação observada. O consumo de leite materno ao invés da fórmula infantil deve ser encorajado baseado em seus efeitos positivos sobre a saúde e desenvolvimento da criança.

**Palavras-chave:** Metanálise. Fórmulas infantis. Fluorose dentária. Cárie dentária. Epidemiologia.

**Zina LG. Scientific evidence on infant formula, fluorosis and dental caries association [thesis]. Araçatuba: UNESP – São Paulo State University, 2009.**

## **ABSTRACT**



Infant formula consumption during childhood has been considered a potential risk factor for enamel fluorosis and dental caries. The aim of this doctorate thesis was to evaluate, through two systematic reviews and meta-analysis, the relationship between infant formula consumption and the risk of enamel fluorosis and dental caries. Eight databases and reference list of articles were searched. Assessment of relevance and data abstraction were conducted in duplicate and independently by two reviewers. Study quality was assessed and odds ratios, when obtainable, were combined using a random-effects model. In the fluorosis systematic review, 41 out of 969 potentially eligible publications evaluated the impact of infant formula on enamel fluorosis risk. Fourteen publications did not report the findings in the results. The remaining 27 publications reported on 19 observational studies. Seventeen of these 19 studies reported odds ratio (OR) and among these infant formula consumption was associated with a higher prevalence of enamel fluorosis in the permanent dentition (summary OR=1.8; 95% confidence interval=1.4-2.3). There was significant heterogeneity among studies (I-squared=66%) and evidence of publication bias ( $p=0.002$ ). A meta-regression indicated that the odds ratios associating infant formula with enamel fluorosis increased by 5% for each 0.1 ppm increase in the reported levels of fluoride in the water supply (OR=1.05, 95% confidence interval=1.02-1.09). In the dental caries systematic review, 31 out of 1695 eligible publications evaluated the impact of infant formula on dental caries risk. Two publications did not report the findings in the results. The remaining 29 publications reported on 26 observational studies. General (summary OR=1.7; 95% confidence interval=1.2-2.4) and nocturnal (summary OR=2.0; 95% confidence interval=1.3-3.0) infant formula consumption was associated with a higher prevalence of caries in the primary dentition. There was significant heterogeneity among studies (I-squared=80% and 79%), but no presence of publication bias ( $p=0.189$  and  $p=0.538$ ). No studies evaluated to what extent the period of consumption and sugar concentration in the formula explained significant infant formula-caries associations. The methodological quality varied across

studies. In conclusion, infant formula consumption is associated with an increased risk of dental caries and enamel fluorosis, which is dependent on the level of fluoride in the water supply. The evidence that the fluoride in the infant formula may be the cause of enamel fluorosis was weak, as other mechanisms could explain the observed association. The consumption of breast milk rather than infant formula should be encourage due to its positive effects on children' health and development.

**Keywords:** Meta-analysis. Infant formula. Dental fluorosis. Dental caries. Epidemiology.

# Lista de Figuras



## Capítulo 1

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Figura 1 | Escala de evidência científica dos trabalhos. | 32 |
| Figura 2 | Cenário de busca no PUBMED.                   | 35 |
| Figura 3 | Forest Plot.                                  | 42 |
| Figura 4 | L'Abbé plot.                                  | 43 |
| Figura 5 | Gráfico de funil.                             | 44 |

## Capítulo 2

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Figura 1 | Fluxograma do processo de seleção das publicações sobre fórmula infantil, aleitamento materno e fluorose.  | 62 |
| Figura 2 | Forrest plot do odds ratio da associação entre fórmula infantil e fluorose.  | 68 |
| Figura 3 | Gráfico de funil representando o viés de publicação.   | 69 |
| Figura 4 | Gráfico de dispersão e regressão do logaritmo do odds ratio para fluorose associada com fórmula infantil contra o nível médio de flúor da água de abastecimento. | 70 |

## Capítulo 3

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| Figura 1 | Fluxograma do processo de seleção das publicações sobre fórmula infantil, aleitamento materno e cárie. | 91  |
| Figura 2 | Forrest plot do odds ratio da associação entre consumo geral de fórmula infantil e cárie dentária.     | 100 |
| Figura 3 | Forrest plot do odds ratio da associação entre consumo noturno de fórmula infantil e cárie dentária    | 100 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| Figura 4 | Gráfico de funil apresentando relativa simetria entre os estudos que avaliaram o consumo geral de fórmula infantil. | 101 |
| Figura 5 | Gráfico de funil apresentando simetria entre os estudos que avaliaram o consumo noturno de fórmula infantil.        | 101 |

# Lista de Quadros



## Capítulo 1

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Quadro 1 | Etapas da realização de uma revisão sistemática.                           | 33 |
| Quadro 2 | Descrição de algumas medidas de efeito presentes em revisões sistemáticas. | 40 |
| Quadro 3 | Revisão sistemática versus revisão tradicional.                            | 46 |

# Lista de Tabelas



## Capítulo 2

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Tabela 1 | Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na fluorose dentária. | 66 |
|----------|---|----|

## Capítulo 3

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabela 1a | Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na cárie dentária. Consumo geral de fórmula infantil.                | 94 |
| Tabela 1b | Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na cárie dentária. Consumo noturno de fórmula infantil.              | 96 |
| Tabela 1c | Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na cárie dentária. Consumo de fórmula infantil com adição de açúcar. | 97 |



# Lista de Abreviaturas



|            |   |
|------------|---|
| <b>MBE</b> | Medicina Baseada em Evidência                               |
| <b>OBE</b> | Odontologia Baseada em Evidência                            |
| <b>FI</b>  | Fórmula Infantil  |
| <b>AM</b>  | Aleitamento Materno   |
| <b>OR</b>  | Odds ratio (Razão de Chances)                               |
| <b>IC</b>  | Intervalo de Confiança                                      |
| <b>CI</b>  | <i>Confidence Interval</i> (Intervalo de Confiança)         |
| <b>OMS</b> | Organização Mundial da Saúde                                |
| <b>EUA</b> | Estados Unidos da América                                   |
| <b>USA</b> | <i>United States of America</i> (Estados Unidos da América) |

# Sumário



|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO GERAL</b>  | <b>20</b> |
| <b>2</b> | <b>CAPÍTULO 1. Odontologia Baseada em Evidência e Revisão Sistemática:</b>   |           |
|          | Princípios e procedimentos   | 25        |
|          | 2.1 Resumo   | 26        |
|          | 2.2 Abstract   | 27        |
|          | 2.3 Introdução   | 27        |
|          | 2.4 Odontologia Baseada em Evidência   | 28        |
|          | 2.5 Revisão Sistemática  | 31        |
|          | 2.6 Considerações finais   | 47        |
|          | 2.7 Referências  | 47        |
| <b>3</b> | <b>CAPÍTULO 2. Fórmula Infantil e fluorose dentária: revisão sistemática</b> | <b>52</b> |
|          | 3.1 Resumo   | 53        |
|          | 3.2 Abstract   | 54        |
|          | 3.3 Introdução   | 54        |
|          | 3.4 Materiais e Métodos  | 56        |
|          | 3.5 Resultados   | 61        |
|          | 3.6 Discussão  | 70        |
|          | 3.7 Conclusões   | 74        |
|          | 3.8 Referências  | 75        |
| <b>4</b> | <b>CAPÍTULO 3. Fórmula Infantil e cárie dentária: revisão sistemática</b>    | <b>80</b> |
|          | 4.1 Resumo   | 81        |
|          | 4.2 Abstract   | 82        |
|          | 4.3 Introdução   | 82        |
|          | 4.4 Materiais e Métodos  | 84        |

|                  |     |
|------------------|-----|
| 4.5 Resultados   | 90  |
| 4.6 Discussão    | 102 |
| 4.7 Referências  | 107 |
| <b>GLOSSÁRIO</b> | 113 |
| <b>APÊNDICES</b> | 118 |

# Introdução Geral

© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)



BABY FORMULA

# 1 Introdução Geral



Nos últimos 25 anos, a prevalência de cárie dentária caiu drasticamente. O número médio de dentes cariados, perdidos ou obturados aos 12 anos de idade em países de baixa renda é de 1,9, enquanto esse número sobe para 2,1 em países de maior renda<sup>a</sup>. No Brasil, o CPOD médio aos 12 anos de idade no último levantamento epidemiológico nacional<sup>b</sup>, realizado no ano 2000, foi de CPOD=2,78, e tem mostrado uma queda evidente quando comparado a levantamentos anteriores – CPOD=6,65 em 1986 e CPOD=3,06 em 1996. Apesar da dificuldade em atribuir as causas do declínio nessas populações, existe um consenso sobre o importante papel desempenhado pelo flúor, particularmente presente na água de abastecimento público e nos dentifrícios.

O flúor é um componente chave para a promoção de saúde e provavelmente o fator mais importante na prevenção da cárie dentária. Sabe-se que populações que consomem água com ótimos níveis de flúor desde o nascimento, comunidades que usam dentifrícios fluoretados, grupos sob regime de flúor tópico, seja por meio de bochechos fluoretados ou aplicações tópicas de flúor-gel, apresentam reduções na prevalência de cárie dentária de até 50, 15-30, 30-40, e 23-33 por cento, respectivamente<sup>c</sup>.

No entanto, o uso disseminado de produtos fluoretados tornou questionável a eficácia da utilização de bochechos e géis com flúor em áreas com baixos níveis de cárie ou até mesmo com altos níveis. A exposição excessiva ao flúor durante o período de formação dos dentes, por meio da água fluoretada, dieta, água mineral, fórmulas infantis, alimentos e bebidas manufaturadas, e até métodos tópicos como os dentifrícios e outros, pela

---

<sup>a</sup> World Health Organization. Recommendations from preventing dental diseases. Trends. Disponível em: [http://www.who.int/nutrition/topics/5\\_population\\_nutrient/en/index18.html](http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/index18.html) [Acessado em 31 de maio de 2009].

<sup>b</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Projeto SB Brasil 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

<sup>c</sup> WHO Expert Committee. Fluorides and oral health. Report on oral health status and fluoride use. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;846:1-37.

Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or vanishes) for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD002782.

possibilidade de ingestão, pode levar à fluorose dentária , o que implica na necessidade de controle da sua ingestão.

Durante os primeiros dois anos de vida da criança, as principais fontes alimentícias são o leite materno e seus substitutos, como fórmulas infantis. Este é um importante período relacionado também ao desenvolvimento de cárie precoce e fluorose. As fórmulas infantis têm sido avaliadas como causadoras em potencial da fluorose dentária. A ingestão de flúor por meio de fórmulas infantis pode exceder os níveis máximos toleráveis e tem sido discutida por associações internacionais, como a Associação Americana Odontológica<sup>d</sup>.

Além disso, o uso de mamadeiras contendo fórmula infantil durante a primeira infância parece estar relacionado com uma maior prevalência de cárie precoce. Há considerável evidência na literatura científica, proveniente de estudos intervencionais, epidemiológicos e estudos em animais sobre a associação entre a quantidade e frequência da ingestão livre de açúcar e cárie dental. Fórmulas infantis normalmente apresentam maior teor de açúcar devido a adição deste componente durante o seu preparo e também devido à alta concentração de sacarose no produto em si. O período de consumo também pode estar relacionado com o desenvolvimento da doença, com uma maior prevalência da cárie entre crianças que receberam mamadeira noturna durante um período de tempo prolongado. No entanto, é controverso afirmar com precisão se dentre os fatores etiológicos da cárie, relacionados à prática alimentar durante a primeira infância, estão a fórmula infantil, o leite materno ou o leite de vaca; os dados são conflitantes e parece não haver uma tendência padronizada na associação<sup>e</sup>.

A adoção de práticas na saúde deve ser pautada na existência de comprovação de sua eficácia, eficiência e efetividade. Os achados clínicos, junto com a história do paciente e os resultados obtidos pelo tratamento realizado consitem a evidência, em um nível de experiência individual. Já a *evidência científica* baseia-se na observação sistematizada por meio de estudos controlados disponíveis na literatura<sup>f</sup>. O valor de tal evidência vai depender da natureza da pesquisa.

---

<sup>d</sup> ADA. ADA offers interim guidance on infant formula and fluoride. Disponível em: <https://www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanewsarticle.asp?articleid=2212> [Acessado em 21 de julho de 2009].

<sup>e</sup> White V. Breastfeeding and the risk of early childhood caries. *Evid Based Dent* 2008;9 (3):86-8.

<sup>f</sup> Richards D, Lawrence A. Evidence based dentistry. *Evid Based Dent* 1998;1(1):7-10.

A revisão sistemática consiste na aplicação de estratégias científicas que limitam o viés na seleção sistemática, na avaliação crítica e na síntese de todos os estudos relevantes em um tópico específico<sup>8</sup>. Trata-se, portanto, de uma revisão de estudos que faz uso de uma abordagem sistemática, com metodologia claramente definida, visando minimizar os erros na conclusão. As revisões sistemáticas e os estudos experimentais randomizados representam os maiores níveis de evidência, enquanto que os relatos de caso e os artigos de opinião estão entre os níveis mais baixos. Esse tipo de revisão é importante porque proporciona uma ampla discussão da evidência científica disponível. Ela pode tornar claro o conhecimento sobre determinado assunto por meio de um posicionamento crítico sobre o que foi feito e o que deve ser feito. É notável o reconhecimento da necessidade atual de capacitar os pesquisadores para a metodologia da revisão sistemática e também da necessidade de todos entenderem o processo. É necessário enfatizar a importância da revisão sistemática nos cuidados de saúde baseados em evidência, sendo que estas revisões deveriam ser a chave para a aplicação de novas pesquisas.

São diferentes e muitas vezes até contraditórios os relatos sobre a efetividade dos métodos de prevenção em saúde bucal. O aumento no número de revisões sistemáticas e meta-análises em odontologia publicadas nos últimos anos ainda é pequeno, havendo uma grande demanda que deve ser suprida por meio do incentivo à produção de novas revisões.

Nesse sentido, em vista da importância do papel desempenhado pelas fórmulas infantis e leite materno na nutrição e desenvolvimento da criança, e diante dos diversos dados científicos conflitantes sobre o consumo da fórmula versus aleitamento materno e suas consequências na condição de saúde bucal da criança, é necessária a avaliação da evidência científica sobre o papel preventivo ou danoso desse componente. Assim, foram conduzidas duas revisões sistemáticas, objetivando avaliar a associação da fórmula infantil com a fluorose e cárie dentária. A primeira revisão – “Fórmula infantil e fluorose dentária” – foi realizada em conjunto com a Universidade de Washington (EUA), sob co-orientação do Prof. Dr. Philippe P. Hujoel, do Departamento de Epidemiologia e Ciências da Saúde Pública Odontológica, por meio do Programa PDEE/CAPES (Programa de Doutorado com Estágio no Exterior). A segunda revisão – “Fórmula infantil e cárie dentária” – foi realizada no Brasil, no

---

<sup>8</sup> Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. J Clin Epidemiol 1995;48(1):167-71.

Departamento de Odontologia Infantil e Social/UNESP, como desdobramento da linha de pesquisa iniciada pela experiência do estágio no exterior.

Este trabalho foi dividido em três capítulos. No primeiro, são apresentados os conceitos básicos referentes à Odontologia Baseada em Evidência e revisão sistemática, facilitando a compreensão do leitor sobre a metodologia aplicada nas pesquisas desta tese. A seguir, são apresentadas as duas revisões sistemáticas. Por fim, como apêndice, são disponibilizadas as classificações dos estudos completos revisados, as tabelas de avaliação da qualidade e os instrumentos utilizados, esperando, assim, contribuir como método para futuras publicações. Os resultados obtidos com essa pesquisa contribuirão para a discussão sobre as práticas alimentares infantis e o consumo adequado de leite materno e fórmula infantil em relação à saúde bucal, e poderão servir de base para a formulação de protocolos e guias em áreas como medicina, odontologia e nutrição, direcionados aos profissionais e entidades de classe, assim como para o público em geral.



# Capítulo 1



# 2 Capítulo 1



## ODONTOLOGIA BASEADA EM EVIDÊNCIA E REVISÃO SISTEMÁTICA: PRINCÍPIOS E PROCEDIMENTOS

### Evidence-Based dentistry and systematic review: principles and procedures

#### 2.1 RESUMO<sup>a</sup>

A ciência baseada em evidência utiliza modelos de estudos epidemiológicos com a finalidade de aplicar o conhecimento científico nas decisões em saúde. Os objetivos deste estudo foram descrever e discutir os principais aspectos relacionados à Odontologia Baseada em Evidência (OBE) e a metodologia das revisões sistemáticas. Foi realizada uma busca em bases de dados eletrônicas, revistas especializadas em Medicina e Odontologia Baseada em Evidência, sites especializados e monografias/dissertações/teses, sem restrições de datas e idiomas. A OBE é compreendida como uma abordagem para o serviço de saúde odontológico que requer integração da evidência científica com a experiência do profissional e as necessidades da população. Como contribuição, a OBE introduziu métodos que geram evidência de qualidade, ferramentas estatísticas utilizadas para sintetizar e analisar (revisões sistemáticas e meta-análise), modos de acessar (bancos de dados eletrônicos) e aplicar a evidência (decisões em saúde baseadas em evidências). Este artigo descreve as etapas para a condução de revisões sistemáticas, como a formulação de estratégias de busca, definição de critérios de inclusão e exclusão, extração, análise e síntese dos dados, incluindo a meta-análise. Conclui-se que a abordagem baseada em evidência permite avaliar o conhecimento científico por sua validade, impacto e aplicabilidade, eliminando a lacuna entre pesquisa e realidade dos serviços de saúde. É necessário que esforços continuem sendo empregados no sentido de estimular avanços qualitativos na pesquisa epidemiológica, fazendo com que a

<sup>a</sup> Trabalho submetido à REVISTA BRASILEIRA DE EPIDEMIOLOGIA (ISSN 1415-790X) e apresentado segundas as normas de publicação do periódico. Disponível em: <http://www.scielo.br/revistas/rbepid/pinstruc.htm> (Apêndice A)

OBE alcance cada vez mais seu espaço concreto nos processos de planejamento e execução das ações em saúde.

**Palavras-chave:** Prática baseada em evidência. Odontologia baseada em evidência. Epidemiologia. Metanálise. Assistência Odontológica.

## 2.2 ABSTRACT

The evidence-based science uses epidemiological study models with the aim of applying the scientific knowledge in health decisions. The objectives of this study were to describe and discuss the main aspects related to Evidence-Based Dentistry (EBD) and methodology of systematic reviews. It was carried out a search on electronic databases, Evidence-Based Medicine and Dentistry specialized journals, specialized websites and monographs/dissertations/thesis without restrictions of dates and languages. The EBD is understood as an approach to oral health care that requires integration of scientific evidence with the professional's expertise and the population's needs. As contribution, the EBD introduced methods which generate evidence of quality, statistical tools used to synthesize and analyze (systematic reviews and meta-analysis), ways of accessing (electronic databases) and applying the evidence (evidence-based health decisions). This paper describes the steps for systematic review conduction, as the formulation of search strategies, definition of inclusion and exclusion criteria, data abstraction, analysis and synthesis, including the meta-analysis. It is concluded that the evidence-based approach allows evaluating the scientific knowledge by its validity, impact and applicability, eliminating the gap between research and health services reality. It is necessary that efforts continue to be employed in order to stimulate qualitative advances in epidemiological research in the oral health field, helping EBD to reach increasingly space in the process of planning and implementation of health actions.

**Key-words:** Evidence-based practice. Evidence-based dentistry. Epidemiology. Meta-analysis. Dental care.

## 2.3 INTRODUÇÃO

Todos os dias o profissional da saúde enfrenta o desafio de diagnosticar a doença de seu paciente e propor o melhor tratamento. Diante dos avanços tecnológicos na área da

saúde, da quantidade e rapidez na disseminação de informações científicas, de novas técnicas e materiais, o profissional dos tempos atuais passou a questionar qual seria o tratamento ideal para os problemas apresentados por seu paciente. Diferentemente de décadas passadas, quando parecia haver uma certeza absoluta na medicina e áreas afins, hoje o que prevalece é a incerteza quanto à eficácia e qualidade das intervenções. A prática baseada em evidência parece ser, assim, uma alternativa viável e segura para quem deseja ter um conduta clínica eficiente e honesta. Este estudo tem o objetivo de descrever e discutir os principais aspectos relacionados à Odontologia Baseada em Evidência e metodologia das revisões sistemáticas. Para isso, utilizou-se de busca na literatura em bases de dados eletrônicas como PUBMED e Colaboração Cochrane, revistas especializadas em Medicina e Odontologia Baseada em Evidência como *Evidence-Based Medicine*, *Evidence-Based Dentistry*, *Clinical Evidence* e *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, sites especializados e monografias/dissertações/teses, sem restrições de datas e idiomas. Os achados foram discutidos e apresentados de acordo com a temática proposta, sendo primeiro apresentados os conceitos relacionados à Medicina/Odontologia Baseada em Evidência, seguidos pelos conceitos sobre revisão sistemática e procedimentos relacionados.

#### **2.4 ODONTOLOGIA BASEADA EM EVIDÊNCIA**

O exame clínico do paciente, juntamente com a sua história médica e os exames complementares, constitui a evidência, em um nível individual. Já a evidência científica baseia-se no grande número e variedade de estudos de intervenção, diagnóstico, prognóstico e outros – disponíveis por meio de publicação em periódicos científicos, teses, monografias e relatórios oficiais – os quais, somando-se à experiência pessoal do profissional de saúde, são um importante instrumento para a tomada de decisão clínica<sup>1</sup>.

O termo “Medicina Baseada em Evidência” (MBE) é relativamente novo<sup>2</sup>. Pesquisadores da Universidade McMaster começaram a usar o termo na década de 1990. A MBE foi definida como uma abordagem sistemática para avaliar pesquisas publicadas como base para a prática clínica. Em 1996 o termo foi formalmente estabelecido por David Sackett como a “*utilização criteriosa, explícita e conscienciosa da melhor evidência disponível, para tomar decisões sobre o atendimento clínico de cada paciente individualmente*”<sup>3</sup>. A ciência baseada em evidência tem suas raízes em séculos passados, mas foi a partir de 1970 que a chamada fase moderna da medicina baseada em evidência começou a se desenvolver de

forma definitiva<sup>2</sup>. Antes disso, o conhecimento científico estava pautado quase que exclusivamente no uso de livros-textos e referências à opinião de especialistas. O advento da tecnologia de informação, com a produção em larga escala de computadores, softwares de banco de dados e desenvolvimento da internet, permitiu o armazenamento de uma grande quantidade de dados científicos, facilitando assim a busca por novos estudos na literatura, a atualização das pesquisas científicas e o acesso a inúmeros bancos de dados e informações. O *Index Medicus* tornou-se um dinossauro do passado, o qual estudantes hoje mal sabem a que se refere.

Em 1972, Archie Cochrane, um epidemiologista britânico, chamou a atenção da comunidade científica para a grande lacuna no conhecimento sobre os efeitos dos cuidados em saúde. Em 1979 ele escreveu: *“É, certamente, uma grande crítica sobre nossa profissão que não tenhamos organizado um sumário crítico, por especialidade e sub-especialidade, adaptado periodicamente, de todos os ensaios clínicos randomizados realizados”*<sup>4</sup>. Em 1987 Cochrane referiu-se a uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados sobre cuidados durante gestação e nascimento como *“um verdadeiro ápice na história dos estudos experimentais randomizados e na avaliação do cuidado”*, e sugeriu que outros especialistas deveriam copiar os métodos utilizados<sup>5</sup>. A Colaboração Cochrane foi criada como resposta ao chamado de Archie Cochrane para revisões sistemáticas, atualizadas em estudos de todos os relevantes ensaios clínicos randomizados de cuidados em saúde. O Serviço de Pesquisa Nacional Britânico e Programa de Desenvolvimento, Universidade de Oxford e Universidade de MacMaster (Canadá) levaram a sério esta sugestão e reuniram fundos para estabelecer o Centro Cochrane, para colaborar com outros institutos e facilitar a realização dos estudos clínicos randomizados em todas as áreas de cuidados em saúde. Um ano mais tarde, em Outubro de 1993, 77 indivíduos de nove países fundaram a Colaboração Cochrane<sup>6</sup>. Esta organização internacional evoluiu marcadamente nos últimos anos, mas manteve os seus princípios e objetivos, que são ajudar as pessoas a fazerem escolhas bem informadas sobre cuidados em saúde ao preparar, manter e assegurar o acesso a revisões sistemáticas de efeitos de intervenções de cuidados em saúde. Os Grupos de revisão Cochrane são formados por pesquisadores de vários países, pertencentes às mais importantes áreas da saúde. As revisões sistemáticas realizadas pelos Grupos de revisão, além de informações sobre outros grupos de pesquisa, são publicadas e disponibilizadas online na biblioteca Cochrane (<http://www.thecochranelibrary.com>); diversos bancos de dados estão incluídos nesta

biblioteca, como: Banco de dados de revisões sistemáticas Cochrane, DARE (Base de dados de resumos de revisões sobre efeitos) e CENTRAL (Registro de ensaios controlados da Colaboração Cochrane). Desde sua criação, encontram-se cadastrados na Cochrane 6.705 protocolos e revisões sistemáticas, sendo 171 na área de saúde bucal, abordando tratamentos e prevenção<sup>7</sup>.

A MBE tem se tornado possível devido: I. ao desenvolvimento de estratégias para a busca por evidências (por sua validade e relevância), II. à criação de revisões sistemáticas sobre o efeito de cuidados em saúde (com o auxílio da Colaboração Cochrane); III. à criação de revistas de estudos de evidência de publicação secundária e serviços de sintetização de evidência científica como o “Clinical Evidence”; IV. à criação de sistemas de informação que buscam os conteúdos em segundos e V. à identificação e aplicação de estratégias efetivas para aprendizado por toda a vida e para improvisar nosso desempenho clínico<sup>8</sup>.

Esse movimento começou a destacar-se na Odontologia na década de 1990, apesar de anos antes já haver referência ao uso criterioso da evidência científica nessa área. A “Odontologia Baseada em Evidência” (OBE) foi definida pela Associação Americana Odontológica como a *“abordagem para o serviço odontológico que requer a integração criteriosa de avaliações sistemáticas da evidência científica relevante para a prática clínica, relacionada à história médica e à condição bucal do paciente, com a experiência clínica do dentista e com as necessidades e preferências do paciente”*<sup>9</sup>.

A OBE tem como objetivo encorajar o clínico geral, em suas atividades de cuidado primário em saúde, a procurar e fazer sentido a evidência disponível com o intuito de aplicá-la no dia-a-dia dos problemas clínicos<sup>10, 11</sup>. A sua prática baseia-se em converter a necessidade por determinada informação (como prevenção, diagnóstico, prognóstico, terapia, causa) em uma questão que possa ser respondida; na procura pela melhor evidência com a qual será possível responder à questão; na avaliação da evidência por sua validade, impacto e aplicabilidade; na integração da evidência científica com a nossa experiência clínica e com a condição biológica única do paciente, valores e circunstâncias e na avaliação da nossa efetividade e eficiência em executar estes passos, buscando maneiras de melhorá-los na próxima vez<sup>12</sup>.

A grande disponibilidade de trabalhos científicos exige uma avaliação criteriosa da qualidade de sua evidência científica. Mais de 2 milhões de artigos biomédicos são publicados anualmente em cerca de 20 mil periódicos. Há cerca de 500 revistas relacionadas

à odontologia<sup>1</sup>. Obviamente nem todos esses artigos são relevantes para as todas as áreas clínicas nem pode-se crer que alguém seja capaz de ler mais do que uma pequena minoria destes. Muitos artigos publicados apresentam qualidade duvidosa, seja por conflitos de interesses que envolvam os estudos, falta de seleção criteriosa por parte dos periódicos, ou seja por vieses de publicação. O viés pode não ser explícito, mas existe uma tendência por parte de pesquisadores e editores a publicar trabalhos que mostrem associações positivas entre as variáveis analisadas<sup>13</sup>.

Os estudos foram classificados em níveis de evidência, baseados de acordo com seu desenho e características<sup>8, 14</sup> (Figura 1). O padrão-ouro para a evidência são revisões sistemáticas de estudos clínicos randomizados. Estudos de caso e opiniões de especialistas são considerados o nível de evidência mais baixa. As medidas de associação mais comumente utilizadas nestes estudos são o Risco Relativo (RR) e a razão de chances (OR – Odds Ratio). O tamanho do RR e OR pode variar entre zero e o infinito. O intervalo de confiança é a faixa de valores entre o maior e o menor limite de confiança. O intervalo de confiança contém o verdadeiro RR/OR com uma certa probabilidade pré-determinada (geralmente, 95%). Importante observar nos estudos o intervalo de confiança dessas medidas; quando o intervalo engloba o valor 1,0, significa que a medida não é estatisticamente significativa<sup>15</sup>. Estima-se que para estudos de caso-controle e coorte, as medidas mínimas esperadas para que se possa observar um grau de evidência aceitável estão entre 3,0 e 4,0 (RR/OR=3,0 ou 4,0)<sup>16</sup>.

## 2.5 REVISÃO SISTEMÁTICA

Define-se revisão sistemática como a aplicação de estratégias científicas que limitam o viés na seleção sistemática, na avaliação crítica e na síntese de todos os estudos relevantes em um tópico específico. A revisão sistemática é uma revisão planejada para responder a uma pergunta específica e que utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos publicados na literatura científica. Os métodos estatísticos, como a meta-análise, podem ou não ser utilizados na análise e na síntese dos resultados dos estudos incluídos. Assim, a revisão sistemática utiliza uma metodologia criteriosa para evitar viés em cada uma de suas etapas, ao contrário das revisões tradicionais, que expressam opiniões pessoais a partir da seleção tendenciosa dos estudos, feita sem critérios específicos e de forma subjetiva<sup>14, 17-19</sup>.



A meta-análise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos<sup>20-24</sup>. Foi no século XX que surgiram os primeiros métodos estatísticos com o objetivo de compilar resultados obtidos em pesquisas, inicialmente no campo da agricultura e, posteriormente, na psicologia e educação<sup>25</sup>. Na década de 1950 foi publicada a primeira meta-análise na área biomédica. Na odontologia, os primeiros avanços deram-se na década de 1990. O termo "Meta-analysis" foi incluído entre os descritores em ciências da saúde em 1989, o que permitiu a utilização deste descritor para identificar meta-análises publicadas no MEDLINE e em diversas outras bases de dados<sup>26</sup>.

No quadro 1 são enumerados os passos para a realização de uma revisão sistemática, seguindo as recomendações de uma das principais publicações da área - o *Manual da Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções*<sup>27</sup>, produzido pela Colaboração Cochrane e o *CRD Report*, produzido pelo Centro de Revisões e Disseminação/Universidade de York (NHS Centre for Reviews and Dissemination)<sup>19</sup>.



**QUADRO 1** – Etapas da realização de uma revisão sistemática.

**CHART 1** – *Steps for a systematic review conduction.*

|   |   |
|---|---|
| <b>1. Busca na Literatura</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formulação da pergunta-chave (PICO) da revisão:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ População ou tipo de paciente</li> <li>✓ Intervenção ou fator de exposição</li> <li>✓ Comparação com tratamento alternativo ou controle</li> <li>✓ <i>Outcome</i> (Desfecho)</li> </ul> </li> <li>▪ Estratégias de busca</li> <li>▪ Idiomas/Períodos e datas</li> <li>▪ Buscas eletrônicas/Palavras-chave/Buscas manuais</li> </ul> |
| <b>2. Seleção dos estudos</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Critérios de inclusão e exclusão</li> <li>▪ Revisão de títulos e resumos/Revisão dos artigos completos</li> <li>▪ Discussão das discordâncias entre avaliadores</li> <li>▪ Razões para exclusão</li> </ul>   |
| <b>3. Verificação da qualidade</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Avaliação da qualidade dos estudos – sumário</li> </ul>  |
| <b>4. Extração dos dados</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formulários para extração dos dados</li> <li>▪ Discussão das discordâncias entre avaliadores</li> </ul>  |
| <b>5. Análise, síntese dos dados e meta-análise</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descrição quantitativa e não-quantitativa</li> <li>▪ Meta-análise (quanto aplicável)</li> </ul>  |
| <b>6. Apresentação dos dados</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tabelas de evidência</li> <li>▪ Gráficos e figuras</li> </ul>  |
| <b>7. Interpretação dos dados</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resposta à pergunta-chave inicial</li> <li>▪ Força da evidência</li> <li>▪ Informação necessária</li> <li>▪ Recomendações</li> </ul>   |

### 2.5.1 Busca na literatura

Para realizar uma revisão sistemática, é necessário primeiramente definir a questão (*PICO question*) a ser respondida<sup>8, 16</sup>. Essa pergunta deve responder aos quatro elementos metodológicos fundamentais: P= *População*; I= *Intervenção*; C= *Grupo controle ou sem intervenção* e O= *Desfecho (outcome)*. *População* corresponde ao total de pessoas que participam da pesquisa. *Intervenção* corresponde ao fator de exposição ao qual um grupo de pessoas que faz parte da população de estudo foi submetido. *Grupo controle*, como o próprio nome diz, se refere ao grupo de pessoas, dentro da população de estudo, que não foi submetido ao fator de exposição; seria o grupo oposto ao grupo *Intervenção*. *Desfecho* corresponde à doença ou condição avaliada, e é representada por alguma medida desta doença, como perda de osso alveolar para doença periodontal, cavidade no dente para cárie dentária, dentre outros.

Questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão. Assim, uma pergunta bem estruturada, onde são definidos os pacientes, a doença e a intervenção, é o passo inicial na realização da revisão sistemática<sup>18, 28, 29</sup>.

Após definida a pergunta que responda aos quatro elementos do *PICO question*, parte-se para a procura das palavras-chave e estabelecimento da estratégia de busca determinada pelo agrupamento de tais unitermos. Esses unitermos científicos – os descritores MeSH - são determinados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos e usados para indexar artigos no Index Medicus e MEDLINE.

Dentre os principais sites de busca de trabalhos científicos podem ser citados: PUBMED (<http://www.pubmed.gov>) – inclui MEDLINE; ISI WEB OF SCIENCE (<http://www.isiknowledge.com>), COCHRANE (<http://www.thecochranelibrary.com>) e EMBASE (<http://www.embase.com>). Sites secundários, mas igualmente importantes, devem ser pesquisados para complementar a busca: Current Controlled Trials (<http://www.controlled-trials.com>): banco de dados de trabalhos clínicos randomizados; Clinical Trials - US National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>): banco de dados de trabalhos clínicos randomizados; ProQuest Dissertation Abstracts and Thesis database (<http://proquest.umi.com>): banco de dados de resumos e arquivos completos de dissertações e teses; National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>): banco de pesquisas clínicas sobre saúde; Biblioteca Virtual em Saúde ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)): site nacional englobando diversos bancos de dados, como LILACS (Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde), BBO (Biblioteca Brasileira de Odontologia) e MEDLINE (biblioteca internacional em saúde, mesma base incluída no PUBMED); Scielo (<http://www.scielo.org>): banco de dados de trabalhos completos, incluindo umas das principais revistas de saúde nacionais e internacionais da América Latina. Há ainda outras bases importantes na área, e sua escolha depende em grande parte dos objetivos da pesquisa e das características dos estudos a serem incluídos na revisão.

A determinação dos quatro elementos do *PICO question* auxilia o reconhecimento dos unitermos nas bases de dados. O conhecimento das ferramentas de buscas de cada base e de como tais bases eletrônicas filtram a informação permitem a criação de estratégias de buscas personalizadas e mais eficientes. Estes conceitos são aplicados no cenário de busca do PUBMED, ilustrado na figura 2.

NCBI PubMed  
 A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health  
 www.pubmed.gov

Search: PubMed for #6 AND #7  
 Nucleotide Protein Structure OMIM PMC Journals Books  
 Go Clear Advanced Search Save Search

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English  
 Display Summary All: 209 Clinical Trial: 188 Full text: 94 Humans: 208 Systematic Reviews: 22  
 Show 20 Sort By Review: 8  
 Items 1 - 20 of 209 Page 1 of 11 Next

1: Effects of sealant and self-etching primer on enamel decalcification. Part II: an in-vivo study.  
 Ghiz MA, Ngan P, Kao E, Martin C, Gurnel E.  
 Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009 Feb;135(2):206-13.  
 PMID: 19201328 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
 Related Articles

2: Fuji III vs. Fuji VII glass ionomer sealants—a clinical study.  
 Kamala BK, Hegde AM.  
 J Clin Pediatr Dent. 2008 Fall;33(1):29-33.  
 PMID: 19093648 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
 Related Articles

Try the new Advanced Search  
 Incorporating 1 limits, History, Preview/Index, Details, and Citation Search

Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English

- Search History will be lost after eight hours of inactivity.
- Search numbers may not be continuous; all searches are represented.
- To save search indefinitely, click query # and select Save in MyNCBI.
- To combine searches use #search, e.g., #2, AND #3 or click query # for more options.

| Search  | Time     | Result |
|---|----------|--------|
| #6 Search #6 AND #7 Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, English | 14:21:02 | 209    |
| #8 Search #6 AND #7   | 14:19:50 | 1761   |
| #7 Search #4 OR #5  | 14:19:33 | 37990  |
| #6 Search #1 OR #2 OR #3  | 14:19:11 | 8692   |
| #5 Search caries*   | 14:18:50 | 37990  |
| #4 Search "dental caries"   | 14:18:40 | 33844  |
| #3 Search sealing   | 14:18:18 | 4913   |
| #2 Search sealant*  | 14:18:04 | 4337   |
| #1 Search "Pit and fissure sealants"  | 14:17:42 | 2451   |

FIGURA 2 - Cenário de busca no PUBMED. Histórico da busca (abaixo) e resultados com as referências listadas (acima).  
 FIGURE 2 - Search scenario in PUBMED. Search history (below) and results with retrieved references (above).

Ao se utilizar os termos definidos no *PICO question* e identificados no MeSH, combinando-os com os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”, o número de artigos relevantes ficaram restritos a 209 referências.

### **2.5.2 Seleção dos estudos**

Na avaliação crítica dos estudos, são estabelecidos critérios de exclusão e inclusão para determinar quais estudos farão parte da revisão<sup>19, 27</sup>. Os critérios de inclusão e exclusão devem ser explicitamente utilizados durante todo o processo de seleção dos artigos. Inicialmente, após realizada a busca sistematizada nas bases de dados, devem ser lidos todos os resumos e títulos dos estudos encontrados. Dentre estes, serão selecionados aqueles que se enquadram nos critérios de inclusão. Cada resumo receberá uma classificação e tabelas específicas podem ser confeccionadas. Após concluída a busca por estudos potencialmente relevantes, cópias dos estudos completos devem ser separadas e avaliada a sua relevância de acordo com a questão estabelecida para a revisão. O processo de seleção deve ser explícito e conduzido de tal maneira a minimizar os riscos de erro de julgamento.

### **2.5.3 Verificação da qualidade**

Validade interna é a validação dos resultados apenas para a amostra considerada, em outras palavras, a validade das inferências para os indivíduos que participaram do estudo; já a validade externa refere-se à inferência estatística, ou seja, a generalização dos resultados para toda a população de interesse. A verificação da qualidade das pesquisas em uma revisão sistemática envolve a análise da validade interna de um estudo, até que grau o desenho do estudo, sua condução e análise minimizaram os possíveis vieses ou erros<sup>30</sup>. Por razões práticas, a avaliação da qualidade em revisões geralmente cobre tanto a validade interna quanto externa.

Inicialmente, a verificação da qualidade pode ser usada para determinar um mínimo de qualidade (desenho do estudo) para a seleção de estudos primários a serem incluídos na revisão. A análise da qualidade em profundidade é então realizada com os estudos incluídos para explorar as diferenças de qualidade como uma explicação para a heterogeneidade entre os resultados dos estudos. Este processo objetiva a interpretação dos resultados e permite a geração de inferências para futuras recomendações quanto à prática clínica e pesquisa<sup>31</sup>.

Listas e escalas de qualidade para diferentes desenhos de estudos estão disponíveis, ou podem ser desenvolvidas. Seus componentes devem capturar tanto aspectos metodológicos gerais quanto específicos para a área que está sendo avaliada. Entre as listas e escalas mais utilizadas podem ser citadas: Delphi<sup>32</sup>, Jadad<sup>33</sup>, PEDro<sup>34</sup>, CONSORT<sup>35</sup>, Moose<sup>36</sup>, Newcastle-Ottawa<sup>37</sup> e as recomendações da Colaboração Cochrane<sup>38</sup>.

#### **2.5.4 Extração dos dados**

A extração dos dados é o processo no qual os revisores obtêm a informação que eles precisam a partir do que é reportado pelos pesquisadores primários<sup>19</sup>. Para minimizar os erros desse processo subjetivo, opta-se pela elaboração *a priori* de um formulário de extração que deve conter todos os itens a serem extraídos dos estudos.

Não há um único meio correto de desenvolver um formulário de extração de dados. Os revisores precisam ter uma visão geral representativa das questões que englobam a revisão para poder gerar o formulário. Este também irá fornecer um registro histórico das decisões tomadas ao longo da realização da revisão. Assim, a criação desses formulários deve ser feita cuidadosamente.

Os formulários, ou fichas de extração, de um modo geral, são similares em estrutura e podem ser adaptados de uma revisão para outra, levando em consideração os diferentes objetivos de cada projeto. Preconiza-se a criação de critérios e códigos, o que aumenta a consistência da revisão. Os formulários devem ser testados pelos examinadores em uma amostra dos estudos selecionados, identificando assim informações que ficaram de fora e precisariam ser incluídas, ou informações desnecessárias e que deveriam ser descartadas, além de verificar a aplicabilidade dos critérios e códigos designados. Isto irá garantir que os revisores extraiam toda a informação necessária de cada estudo, de um modo uniforme. É interessante que os dados sejam extraídos independentemente por, pelo menos, dois revisores, evitando assim que se perca algum dado importante e se reforce a concordância entre avaliadores. Os dados extraídos são, então, comparados e qualquer dúvida sanada por meio de discussão entre os revisores.

Todas as variáveis dos estudos devem ser observadas, descritas e resumidas. Os componentes-chave de um formulário incluem (para modelos de formulário ver os apêndices E e J) :

- *Informação geral* – data da extração dos dados; título do estudo, autores, periódico, ano, detalhes da publicação, identificação do revisor;
- *Informação específica* – Características do estudo: elegibilidade do estudo (conferir novamente se o estudo se encaixa nos critérios de inclusão), desenho do estudo, características da população avaliada, local de condução da pesquisa, qualidade metodológica do estudo, forma e tipo de intervenção, desfecho. Medidas de desfecho e resultados: número de pessoas em cada grupo, duração do acompanhamento (quando aplicável), *drop-outs*, dados ausentes, dados discretos (evento, número total, p-valores), dados contínuos (médias, desvio-padrão, erro-padrão, números, p-valores), análise de sobrevivência, medidas de efeito, fatores que podem afetar a validade do estudo, etc.
- *Códigos e critérios para preenchimento da ficha.*

Algumas vezes será necessário entrar em contato com os autores dos estudos para pedir-lhes informações mais detalhadas. Durante o processo de revisão, diversas reuniões entre avaliadores devem ser feitas para verificar o progresso das atividades e reavaliar os critérios.

### **2.5.5 Análise, síntese dos dados e meta-análise**

Os objetivos da síntese dos dados em uma revisão sistemática é coletar e resumir os achados dos estudos primários incluídos na revisão. Isto pode ser feito por meio de uma descrição quantitativa ou não-quantitativa, complementada pelo uso de técnicas estatísticas formais, como a meta-análise<sup>39, 40</sup>.

Descrição não-quantitativa: seu objetivo é coletar e apresentar os dados extraídos de modo que a informação sobre as características (população, intervenção, desfecho e qualidade metodológica) e resultados dos estudos incluídos na revisão sejam resumidos de um modo apropriado e compreensível. A melhor opção é a tabulação dos dados, a qual permite ao leitor verificar a evidência, o rigor metodológico e as diferenças entre os estudos.

Esse processo deve ser explícito e conduzido com muito cuidado. A decisão por quais dados devem ser agrupados e tabulados deve ser feita baseada nas questões que a revisão engloba. A efetividade de uma intervenção em saúde normalmente depende de um grande número de fatores (conhecidos e desconhecidos) relacionados a quem a recebeu, quem forneceu e como a fez, e em que contexto. Os estudos avaliando o impacto de uma

intervenção podem diferir quanto a estes fatores. Os elementos-chave para uma abordagem descritiva da síntese dos dados podem incluir os seguintes itens:

referência bibliográfica do estudo – população - intervenção ou fator de exposição - local ou situação onde a intervenção foi aplicada - fatores ambientais, sociais e culturais que podem influenciar os resultados/desfechos - natureza das medidas de desfecho avaliadas, sua importância relativa e seu poder de detectar a condição/doença - validade da evidência - tamanhos da amostra e resultados dos estudos

Estes itens devem ser resumidos em tabelas. Estas devem ser estruturadas de modo a destacar as similaridades e diferenças entre os estudos avaliados. A partir de uma análise crítica destas tabelas, deve ser possível analisar qualitativamente se há diferenças entre os estudos baseadas nas características dos participantes, intervenção/exposição ou medidas de desfecho (heterogeneidade clínica), no desenho dos estudos e qualidade (heterogeneidade metodológica) e nos efeitos reportados (heterogeneidade estatística).

Descrição quantitativa: baseada na semelhança entre os estudos, como perfil dos sujeitos da pesquisa e tipo de intervenção, estes serão agrupados para a meta-análise. Esta identifica e explica inconsistências entre os resultados dos diversos estudos sobre um mesmo problema. Cada um desses agrupamentos deverá ser preestabelecido no projeto, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor<sup>41</sup>. Frequentemente, o número de estudos incluídos na meta-análise é menor que os incluídos na revisão sistemática. A meta-análise não é possível de ser realizada quando os dados necessários para esta análise não podem ser obtidos e não deve ser apropriada quando os dados são esparsos ou quando os estudos são muito heterogêneos para serem sensivelmente combinados.

Há três tipos de dados comumente encontrados em revisões sistemáticas<sup>19</sup>:

- a) Dados dicotômicos ou binários são aqueles em que os sujeitos podem estar em uma ou outra categoria, como vivos ou mortos, com doença ou sem doença. Tais dados podem ser sumarizados utilizando *odds ratios* (razão de chances ou índice de probabilidades), riscos relativos ou diferenças de risco (Quadro 2).
- b) Dados contínuos são desfechos resumidos por médias, verificadas por meio de medições ou uso de escalas de medidas, e são sumarizados nas revisões

sistemáticas como diferenças nas médias, ou diferenças padrões nas médias (tamanho do efeito) (Quadro 2).

- c) Dados de sobrevivência são normalmente encontrados em estudos sobre terapia para câncer e em outras áreas, nos quais o desfecho do principal interesse é o tempo de ocorrência de um evento; são utilizadas medidas como *hazard ratios*. Há outros resultados que não se encaixam nessa classificação; nestes casos, geralmente utiliza-se dicotomizar os dados e tratá-los como binários.

**QUADRO 2** - Descrição de algumas medidas de efeito presentes em revisões sistemáticas.

**CHART 2** - Description of some effect measures presented in systematic reviews.

| Medidas de efeito   |   |
|---|---|
| <b>p-valor ou valor p [p-value] (significância estatística)</b> | A probabilidade dos resultados observados em um estudo de ocorrer por acaso. Um valor <i>p</i> de menos de 5% (isto é, $p < 0,05$ ) é considerado estatisticamente significativo (quando $\alpha < 0,05$ ).   |
| <b>Razões</b>   | Razão entre um número de pessoas em um grupo com um evento e o número de pessoas em um grupo sem o evento. Por exemplo, de um total de 100 pessoas, 20 apresentaram carcinoma de lábio (e 80 não apresentaram), e a razão é 20/80 ou 0,25.  |
| <b>Risco (proporção, probabilidade ou taxa)</b>                 | A proporção de pessoas em um grupo que tiveram o evento ou estavam relacionadas a ele. Por exemplo, de um total de 100 pessoas, 20 apresentaram carcinoma de lábio, e o risco é de 20/100 ou 0,20.  |
| <b>Razão de chances [Odds ratio – OR]</b>                       | A razão da chance de um evento em um grupo experimental sob a razão da chance de um evento em um grupo controle. OR de 1,0 indica ausência de diferença entre os grupos. OR menor que 1,0 indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco da doença (desfecho), e maior que 1,0 indica que aumentou as chances da doença se manifestar. Um OR=1,3 significa que os riscos entre os expostos é 1,3 maior ou 30% maior. |
| <b>Risco relativo [Relative risk – RR]</b>                      | Risco entre os expostos, comparados com os não-expostos. RR de 1,0 indica ausência de diferença entre os grupos. RR menor que 1,0 indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco da doença (desfecho), e maior que 1,0 indica que aumentou as chances da doença se manifestar. Um RR=0,7 significa que os riscos entre os expostos é 0,7 vezes o dos não-expostos ou confere proteção de 30%.                        |
| <b>Diferenças de risco</b>                                      | Incidência nos expostos menos incidência nos não-expostos. A interpretação se dá em termos absolutos.   |
| <b>Risco atribuível</b>   | O efeito da exposição no excesso de risco da doença no grupo de expostos em relação ao grupo de não-expostos. Informa o quanto da ocorrência da doença entre os expostos é atribuível à exposição.  |
| <b>Redução absoluta de risco</b>                                | Diferença na frequência de eventos entre os grupos de intervenção e controle. Uma diferença de risco igual a zero indica que não há diferenças entre os grupos; uma diferença menor que zero indica que a intervenção foi efetiva em reduzir o risco da doença.   |
| <b>Número necessário para tratar</b>                            | O número de pacientes que necessitam ser tratados para prevenir um evento. É o inverso da redução absoluta de risco.  |
| <b>Diferença de médias</b>                                      | A diferença entre as médias de dois grupos.   |



É importante ressaltar que estudos individuais, devido a tamanhos pequenos de amostras, podem não ser capazes de estimar precisamente os efeitos de uma intervenção. Ao combinar os resultados de diversos estudos, a meta-análise adquire o poder estatístico necessário para aumentar a precisão da estimativa do efeito<sup>25</sup>.

Há várias abordagens para a meta-análise<sup>23, 25, 42</sup>. Uma delas é calcular a média ponderada dos estudos. A estimativa do efeito geral representa uma média ponderada de todos os estudos incluídos na meta-análise (medida-sumário). O peso de cada estudo individual está na proporção inversa de sua variância, um método que oferece um peso maior para os estudos com amostras maiores e um peso menor para os estudos com amostras menores. A combinação e a síntese dos resultados em uma meta-análise podem ser feitas utilizando-se tanto modelos estatísticos fixos quanto aleatórios.

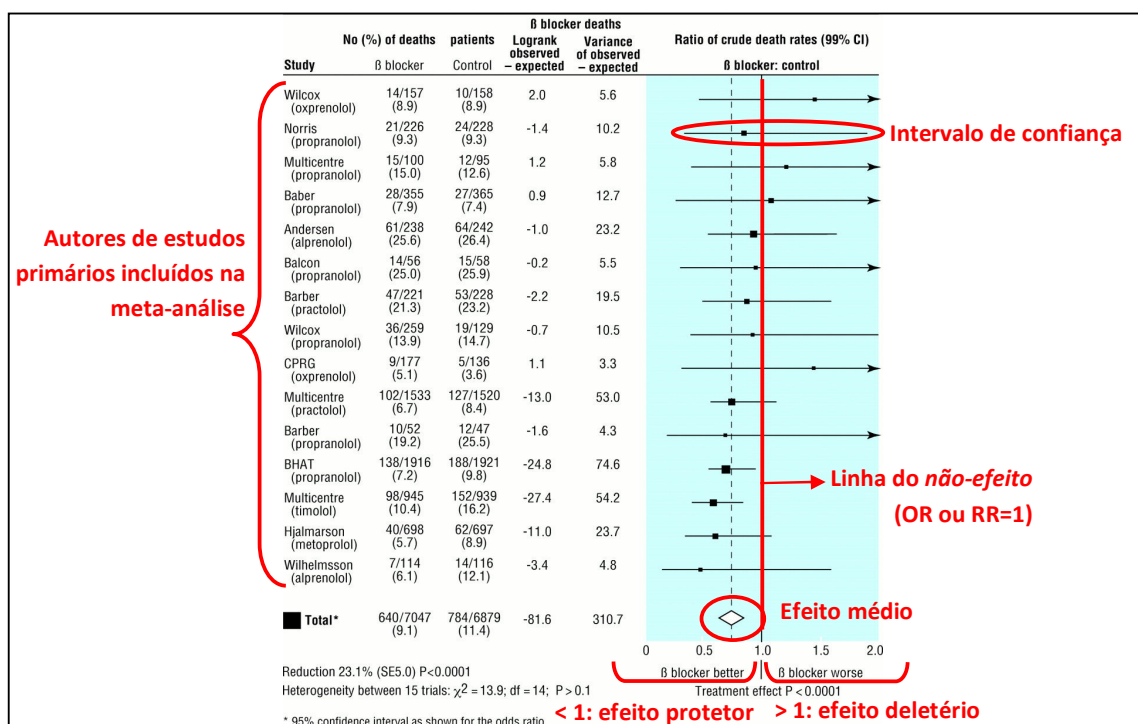
O “modelo de efeito fixo” considera o efeito de uma exposição como único e as diferenças observadas entre os resultados dos vários estudos devem-se a uma variação aleatória na amostragem ao redor de um efeito fixo. Este modelo estima a medida de efeito metanalítica mais uma fonte de variabilidade, que é a variabilidade dentro de cada estudo (variância intraestudo).

Já o “modelo de efeito aleatório” considera que os estudos mensuraram efeitos distintos e que as diferenças entre os resultados devem-se, além da variação aleatória, a diferenças reais entre os efeitos observados nos estudos; assume uma diferença no efeito para cada estudo e leva em consideração uma fonte adicional de variação, o que leva a um intervalo de confiança mais amplo do que o observado no modelo de efeito fixo. Os efeitos são considerados como aleatoriamente distribuídos, e o ponto central dessa distribuição é o foco da estimativa dos efeitos combinados. Este modelo considera duas fontes de variabilidades, a variabilidade dentro dos estudos (variância intraestudo) e a variabilidade entre os estudos (variância interestudos). O modelo fixo é recomendado quando há pouca heterogeneidade entre os estudos, e nos casos em que a heterogeneidade é grande recomenda-se utilizar o modelo de efeito aleatório. Este último não remove os efeitos da heterogeneidade, o que pode ser explicado pelas diferenças na metodologia e população de estudo. Enquanto o método de efeito fixo simplesmente estima o efeito médio do tratamento/intervenção/exposição e seu intervalo de confiança, o modelo de efeito aleatório estima um efeito médio de tratamento/intervenção/exposição, seu intervalo de confiança associado, e a variância observada dos efeitos do tratamento/

intervenção/exposição entre os estudos (assumindo que eles tenham uma distribuição normal)<sup>19, 43</sup>.

## 2.5.6 Apresentação dos dados

É possível apresentar graficamente as estimativas de efeitos de todos os estudos primários junto com o sumário das medidas de efeito. O gráfico mais utilizado é o *forest plot* (Figura 3), o qual apresenta os efeitos individuais de cada estudo com seus respectivos intervalos de confiança como linhas horizontais, o quadrado no meio da linha horizontal representando o efeito médio. Na parte inferior do gráfico encontra-se a medida-sumário e seu intervalo de confiança. Uma linha vertical corta a abscissa do gráfico no valor de efeito nulo (1 no caso de RR/OR, e zero no caso de uma diferença entre médias). O forest plot serve para mostrar visualmente os resultados de uma meta-análise, fazendo uma estimativa visual da quantidade de variação entre os estudos<sup>27</sup>.

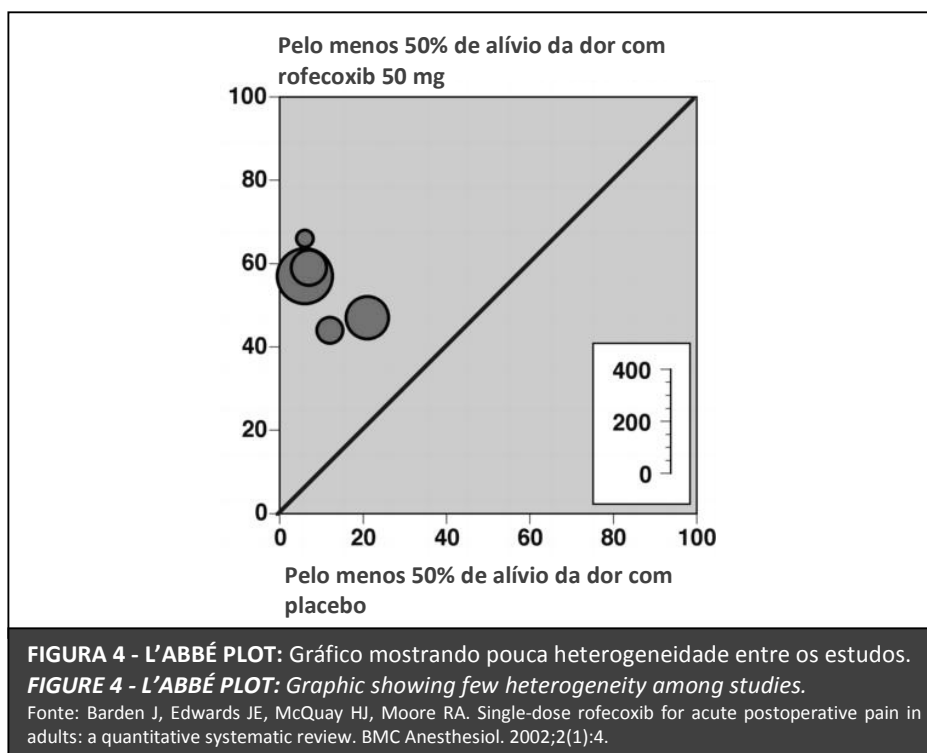


**FIGURA 3 - FOREST PLOT: Versão atualizada do primeiro forest plot criado em um meta-análise em 1982 por Lewis & Ellis (Lewis JA, Ellis SH. A statistical appraisal of post-infarction beta-blocker trials. Prim Cardiol 1982;suppl 1:31-37), mostrando os efeitos de beta-bloqueadores na mortalidade de pacientes cardiopatas.**

**FIGURE 3 - FOREST PLOT: Updated version of first forest plot created in a meta-analysis in 1982 by Lewis & Ellis showing the effects of beta-blockers in the mortality of cardiopatic patients.**

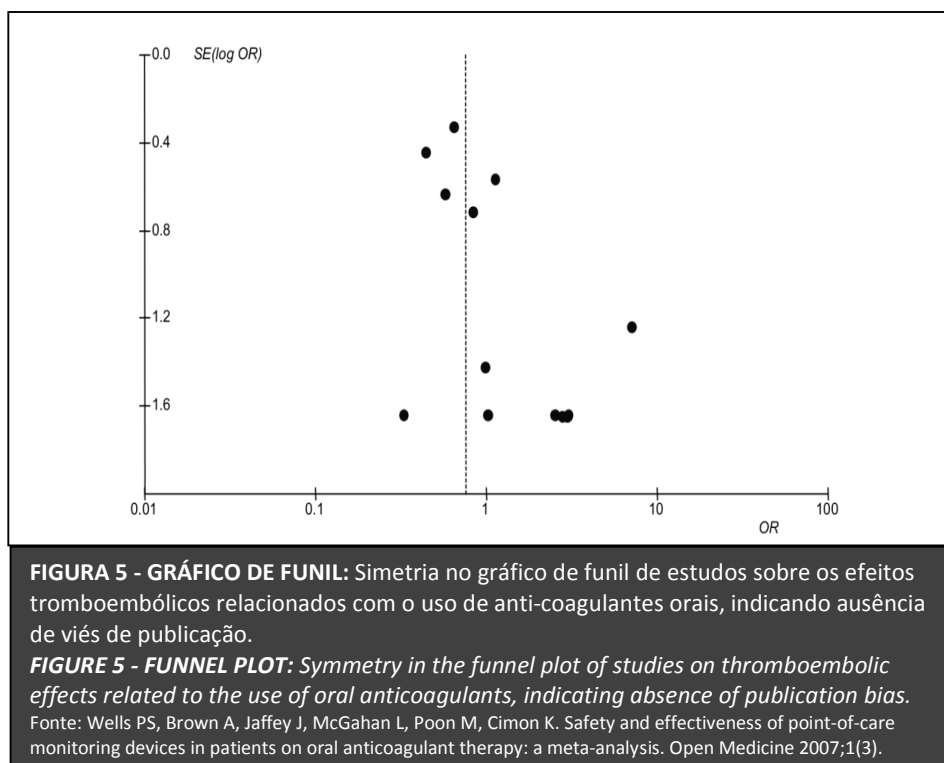
Fonte: Lewis S, Clark M. Forest plots: trying to see the wood and the tress. BMJ 2001;322 (7300):1479-80.

A inspeção visual dá uma rápida e fácil indicação do nível de concordância entre os estudos. O gráfico *L'Abbé plot* coloca as taxas do evento do grupo intervenção contra as taxas no grupo controle, e deve ter os símbolos (pontos representando os estudos) proporcionais aos tamanhos dos estudos<sup>44</sup> (Figura 4). Se os efeitos fossem homogêneos, os pontos deveriam distribuir-se paralelos à linha de igualdade; grandes desvios indicariam heterogeneidade entre os estudos. Esta abordagem gráfica deve ser utilizada em conjunto com os testes estatísticos de heterogeneidade<sup>45</sup>.



A heterogeneidade entre os estudos pode ser avaliada por meio de testes estatísticos, como o teste de *I-quadrado estatístico*<sup>46</sup>. Quando a heterogeneidade estatisticamente significativa é detectada ou quando tal heterogeneidade é suspeitada na visualização gráfica, as diferenças nos estudos ou outros fatores devem ser investigados como possíveis explicações. Estas diferenças podem ser descritas, ou preferencialmente estimadas e avaliadas. Em análises estratificadas, as meta-análises podem ser realizadas com subgrupos de estudos divididos de acordo com características particulares. O significado de diferenças nas estimativas gerais nos subgrupos indica heterogeneidade. Nestes casos, é possível investigar a influência de diferenças na população e intervenção, assim como diferenças na definição e medidas dos desfechos. As metarregressões podem ser utilizadas

para investigar os efeitos das diferenças das características dos estudos na estimativa do efeito do tratamento/intervenção/exposição<sup>47</sup>. Estes métodos são melhor utilizados quando as características investigadas são medidas em uma escala contínua. Eles efetivamente encaixam-se em análises de regressão linear para cada covariável, pesando cada estudo de acordo com a precisão da estimativa do efeito do tratamento/intervenção/exposição. Tais análises são bem realizadas utilizando modelos de efeito aleatório.



Além da heterogeneidade, o viés de publicação pode ser formalmente avaliado e estimado, incorporando tal processo à análise, conclusões e inferências da revisão. Uma série de métodos estatísticos estão disponíveis para lidar com o viés de publicação na meta-análise, como o método “*fail-safe N*”<sup>48</sup>, “*funnel plot*” (gráfico de funil)<sup>49</sup>, “método rank de correlação”<sup>50</sup>, “método de regressão linear”<sup>51</sup>, e alguns modelos complexos de modelagem<sup>52, 53</sup>, dentre outros. O cálculo do “*fail safe N*” representa o número necessário de estudos que devem ser publicados para contradizer a hipótese testada<sup>54</sup>. Os métodos estatísticos baseados na análise da simetria do gráfico de funil são os mais utilizados. O gráfico de funil mostra a distribuição do tamanho do efeito, de acordo com o tamanho da amostra (ou inverso da variância). Espera-se que os pontos (que representam os estudos

individualmente) preenchem a forma do funil (ou triângulo), havendo maior variabilidade nos tamanhos de efeitos relatados para estudos menores (Figura 5). Falhas grandes no funil indicam um possível grupo de publicações “faltando” ou “ausentes”. Estes estudos que faltam são geralmente estudos pequenos com estimativas de ponto sugerindo um efeito diferente daqueles disponíveis e são improváveis de estarem faltando por acaso. No entanto, há necessidade de cautela ao interpretar tal informação, já que a forma de um gráfico de funil é dependente de medidas selecionadas para estimar efeito e precisão.

### **2.5.7 Interpretação dos dados**

Nesta fase determina-se a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, verificando-se as informações sobre custo ao comparar os achados com o tratamento padrão, e analisando-se os limites entre os benefícios e os riscos<sup>35</sup>.

A forma como é escrita a conclusão pode apontar para posicionamentos distintos, por isso é necessário um cuidado excessivo para evitar um viés na interpretação dos resultados. Se não há presença de evidências e não houve estudos selecionados, pode-se concluir que não existem evidências sobre a pergunta inicial. Uma vez que os estudos foram incluídos, deve-se determinar se estes são adequados ou inadequados para recomendar a utilização ou não de uma intervenção ou a determinação de uma associação positiva ou não, dependendo sobre o que está sendo avaliado na revisão. Isto é analisado por meio da qualidade dos estudos e do poder estatístico. Se os estudos são de boa qualidade e possuem poder estatístico (detectaram-se diferenças entre os grupos), a recomendação será de utilizar ou não a intervenção de acordo com o grupo que se beneficiou ou afirmar que existe evidência para a associação verificada. No caso das evidências encontradas serem inadequadas, observar-se-á a falta de evidência para o tema, surgindo a partir dos resultados encontrados a recomendação para a realização de novos estudos, com desenhos mais apropriados, e discussões sobre as implicações clínicas<sup>25, 55</sup>.

Após concluída a revisão, faz-se necessária a elaboração do relatório final de todo o processo. Na discussão e recomendações da revisão, é preciso considerar os efeitos benéficos e maléficos da intervenção (se for o caso); explorar a variação entre os efeitos relativos e suas causas; explorar se os efeitos relativos (benéficos e maléficos) podem variar com o risco ou a severidade da doença e grupo controle e comparar os benefícios e danos.

As implicações práticas para os clínicos e administradores de saúde devem ser discutidas, além das perguntas não respondidas e as implicações para as pesquisas futuras<sup>56</sup>.

Uma vez publicada, a revisão sofrerá críticas e receberá sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes, caracterizando uma publicação viva, e ainda ser atualizada cada vez que surgirem novos estudos sobre o tema.

As diferenças entre uma revisão sistemática e uma revisão tradicional são apresentadas no quadro 3.

**QUADRO 3** - Revisão sistemática versus revisão tradicional.

**CHART 3** - *Systematic review versus traditional review.*

| CARACTERÍSTICAS                         | REVISÃO SISTEMÁTICA   | REVISÃO TRADICIONAL  |
|---|---|--|
| <b>Foco da revisão</b>                  | Problema específico; foco estreito.<br>Ex: <i>Efetividade do Periostat como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite em adultos</i> | Gama de assuntos sobre um tópico; foco amplo.<br>Ex: <i>Efetividade de agentes coadjuvantes antimicrobianos no tratamento da periodontite</i>                |
| <b>Quem realiza</b>                     | Equipe multidisciplinar.  | Individual.  |
| <b>Seleção dos estudos</b>              | Critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos; validade do desenho do estudo; viés minimizado pelos critérios.   | Critérios não pré-estabelecidos ou relatados na metodologia; pesquisa ampla; inclusão de estudos baseados em viés pessoal ou apoiado em uma hipótese.        |
| <b>Resultados encontrados</b>           | Estratégias de busca e banco de dados; estudos incluídos e não incluídos; descrição dos estudos, população, duração da pesquisa, medidas de desfecho, etc.              | Estratégias de busca, banco de dados, número total de estudos raramente definidos; narrativo; relata os resultados ao invés das características dos estudos. |
| <b>Síntese dos estudos selecionados</b> | Análise crítica dos estudos incluídos; determina se os resultados podem ser combinados; descrição de como foi feita a meta-análise.                                     | Descrição dos estudos que apóiam e não apóiam uma posição, hipótese ou tratamento (" <i>Quem disse o quê, a favor e contra</i> ").                           |
| <b>Resultados principais</b>            | Resumo dos estudos, número total dos participantes; afirmações sobre os achados em relação aos objetivos e medidas de desfecho.   | Resumo dos resultados por autor em relação aos objetivos da revisão.   |
| <b>Conclusão ou comentários</b>         | Discussão dos achados-chave com interpretação dos resultados, incluindo possíveis vieses e recomendações para futuros estudos.  | Discussão dos achados-chave com interpretação dos resultados, incluindo limitações e recomendações para estudos futuros.                                     |

## 2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adoção da prática clínica, com base em resultados comprovados cientificamente quanto a sua eficácia, utiliza modelos de estudos epidemiológicos com a finalidade de aplicar o conhecimento científico nas decisões em saúde. Com a procura crescente pela eficiência e uma relação adequada entre custo-benefício, há a necessidade de expandir o processo da OBE para todos os aspectos do cuidado odontológico. Isso é particularmente importante em vista do papel de destaque que têm recebido os processos de planejamento e avaliação de ações em saúde. Tanto pacientes quanto serviços de saúde e profissionais sentir-se-ão muito mais seguros ao promover ações e oferecer procedimentos odontológicos que são embasados por evidência, podendo produzir resultados positivos a longo prazo.

### Agradecimentos

Esta pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil) por meio do Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior – PDEE.

## 2.7 REFERÊNCIAS

1. Richards D, Lawrence A. Evidence based dentistry. *Evid Based Dent* 1998;1(1):7-10.
2. Claridge JA, Fabian TC. History and development of evidence-based medicine. *World J. Surg.* 2005;29(5):547-53.
3. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Bmj* 1996;312(7023):71-2.
4. Cochrane AL. 1931-1971: a critical review, with particular reference to the medical profession. *Medicines for the year 2000*. London: Office of Health Economics; 1979. p. 1-11.
5. Cochrane AL. Foreword. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press; 1989.
6. Alderson P. The Cochrane Collaboration: an introduction. *Evid Based Dent* 1998;1(1):25-6.

7. The Cochrane Library. Systematic Reviews by topic. Disponível em: [http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane\\_clsystrev\\_subjects\\_fs.html](http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clsystrev_subjects_fs.html) [Acessado em 5 de junho de 2009]
8. Forrest JL, Miller SA, Newman MG. Introduction to Evidence-Based Decision Making. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA, editors. Carranza's clinical periodontology. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 12-21.
9. ADA. ADA policy on evidence-based dentistry. Definition of evidence-based dentistry (EBD). Chicago: American Dental Association; 2008.
10. Ballini A, Capodiferro S, Toia M, Cantore S, Favia G, De Frenza G, et al. Evidence-based dentistry: what's new? *Int J Med Sci* 2007;4(3):174-8.
11. Anderson M. EB dentistry--a third-party perspective. *J Evid Based Dent Pract* 2006;6(1):116-8.
12. Nadanovsky P. Odontologia baseada em evidência. In: Luiz RR, Costa AJL. *Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 375-95.
13. Richards D. Which journals should you read to keep up to date? *Evid Based Dent* 1998;1(1):22-5.
14. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. 3 ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
15. Koepsell TD, Weiss NS. *Epidemiologic methods: studying the occurrence of illness*. New York: Oxford University Press; 2003.
16. Hujoel PP. Assessing evidence. In: Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 22-35.
17. The Cochrane Collaboration. *The Cochrane manual*. Oxford: Cochrane; 2008. Disponível em: [http://209.211.250.105/admin/1Manual\\_4\\_2008.pdf](http://209.211.250.105/admin/1Manual_4_2008.pdf) [Acessado em 25 de maio de 2009]
18. Coutinho E. Revisão sistemática e meta-análise em odontologia. In: Luiz RR, Costa AJL, Nadanovsky P. *Epidemiologia e bioestatística na pesquisa odontológica*. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 397-403.
19. Khan KS, Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. *Undertaking Systematic reviews of research on effectiveness. CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report number 4. 2 ed. York: York Publishing Services; 2001.



20. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 2003;327(7414):557-60.
21. Armitage P. *Statistical methods in medical research*. 4 ed. Malden: Blackwell Science; 2001.
22. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *Bmj* 1998;316(7124):61-6.
23. Egger M, Smith GD, Phillips AN. *Meta-analysis: principles and procedures*. *Bmj* 1997;315(7121):1533-7.
24. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):167-71.
25. Olkin I. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):133-46; discussion 47.
26. MEDLINE/PubMed. Mesh Database. Meta-analysis as Topic. Disponível em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=mesh&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=68015201&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Mesh.Mesh\\_ResultsPanel.Mesh\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=mesh&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=68015201&ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Mesh.Mesh_ResultsPanel.Mesh_RVDocSum) [Acessado em 5 de junho de 2009]
27. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1 [updated September 2008]*. : The Cochrane Collaboration; 2008. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org/> [Acessado em 25 de maio de 2009]
28. Richards D. Protocol-driven search strategies and systematic reviews of complex evidence. *Evid Based Dent* 2006;7(1):19.
29. Salant P, Dillman DA. *How to conduct your own survey*. New York: John Wiley & Sons; 1994.
30. Juni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj* 2001;323(7303):42-6.
31. Lawrence A. Building up the Quality process. *Evid Based Dent* 1999;1(2):2.
32. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1235-41.

33. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
34. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther* 2003;83(8):713-21.
35. Moher D, Schulz KF, Altman DG, CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *J Am Podiatr Med Assoc* 2001;91(8):437-42.
36. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *Jama* 2000;283(15):2008-12.
37. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa: Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm) [Acessado em 9 de março de 2007]
38. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.1 [updated September 2008]. Assessment of study quality and risk of bias. : The Cochrane Collaboration; 2008. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org/> [Acessado em 5 de junho de 2009]
39. Wolf FM. Meta-analysis: quantitative methods for research synthesis. Beverly Hills CA: Sage; 1986.
40. Egger M, Schneider M, Davey Smith G. Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *Bmj* 1998;316(7125):140-4.
41. Rouquayrol MZ. *Epidemiologia & Saúde*. 6 ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003.
42. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-88.
43. Rosner BA. *Fundamentals of biostatistics*. Belmont, London: Duxbury Press; 1995.
44. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107(2):224-33.
45. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Systematic reviews of trials and other studies. *Health Technol Assess* 1998;2(19):1-276.

46. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
47. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995;14(4):395-411..
48. Rosenthal R. The “file drawer problem” and tolerance for null results. *Psychol Bull* 1979;86:638-41.
49. Biljana M, Jelena M, Branislav J, Milorad R. Bias in meta-analysis and funnel plot asymmetry. *Stud Health Technol Inform* 1999;68:323-8.
50. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088-101.
51. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997;315(7109):629-34.
52. Sutton AJ, Song F, Gilbody SM, Abrams KR. Modelling publication bias in meta-analysis: a review. *Stat Methods Med Res* 2000;9(5):421-45.
53. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *Jama* 2006;295(6):676-80.
54. Orwin RG. A fail-safe-N for the effect size. *J Educ Stat* 1983;8(2):157-9.
55. Newton T. Qualitative research and evidence-based dentistry: linking evidence to practice. *Evid Based Dent* 2000;2(4):104-6.
56. Clarkson J, Worthington H, Chalmers I. Reducing harm and maximizing benefit. *Evid Based Dent* 1999;1(2):4-5.

# Capítulo 2



# 3 Capítulo 2



## FÓRMULA INFANTIL E FLUROSE DENTÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### Infant formula and enamel fluorosis: a systematic review

#### 3.1 RESUMO<sup>a</sup>

Introdução: O consumo de fórmula infantil tem sido considerado um fator de risco em potencial para a fluorose dentária na população americana. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática de estudos controlados sobre o risco de fluorose dentária associado com fórmula infantil. Métodos: Uma busca sistemática foi realizada em oito bases de dados e a informação foi abstraída independentemente por dois revisores. A qualidade dos estudos foi avaliada e os odds ratios, quando obtidos, foram combinados utilizando-se modelos de efeito aleatório. Resultados: Quarenta e uma de 969 publicações, potencialmente elegíveis, avaliaram o impacto da fórmula infantil no risco de fluorose dentária. Quatorze publicações não apresentaram os achados nos resultados. As restantes, 27 publicações, relataram os resultados em 19 estudos observacionais. Dezesete destes 19 estudos apresentaram odds ratio e entre eles o consumo de fórmula infantil esteve associado com uma maior prevalência de fluorose dentária na dentição permanente (OR global=1,8; intervalo de confiança de 95%=1,4-2,3). Observou-se significativa heterogeneidade entre os estudos (I-quadrado=66%) e evidência de viés de publicação ( $p=0,002$ ). A metarregressão indicou que o odds ratio associado à fórmula infantil com a fluorose dentária aumentou em 5% para cada aumento de 0,1 ppm nos níveis de flúor da água de abastecimento (OR=1,05; intervalo de confiança de 95%=1,02-1,09). Implicações clínicas: O consumo de fórmula infantil pode estar associado com um aumento no risco de

<sup>a</sup> Trabalho aceito para publicação no volume 140, número 6, ano 2009, da revista JADA – *The Journal of American Dental Association* (ISSN 0002-8177) e apresentado segundo as normas de publicação do periódico. Disponível em: [http://www.ada.org/prof/resources/pubs/jada/authors/auth\\_general.asp](http://www.ada.org/prof/resources/pubs/jada/authors/auth_general.asp) (Apêndice B). O artigo original em inglês está apresentado no Apêndice C.

pelo menos algum grau detectável de fluorose dentária que é dependente do nível de flúor na água de abastecimento. A evidência de que foi o flúor na fórmula infantil que causou a fluorose dentária é fraca, já que outras fontes de ingestão poderiam explicar a associação observada.

**Palavras-chave:** Fórmulas infantis; fluorose dentária, flúor; aleitamento materno.

### 3.2 ABSTRACT

Background: Infant formula consumption has been considered a potential risk factor for enamel fluorosis in the US population. The aim of this study was to conduct a systematic review of controlled studies on the enamel fluorosis risk associated with infant formula. Methods: Eight databases were systematically searched and information abstracted independently by two reviewers. Study quality was assessed and odds ratios, when obtainable, were combined using a random-effects model. Results: Forty-one out of 969 potentially eligible publications evaluated the impact of infant formula on enamel fluorosis risk. Fourteen publications did not report the findings in the results. The remaining 27 publications reported on 19 observational studies. Seventeen of these 19 studies reported odds ratio and among these infant formula consumption was associated with a higher prevalence of enamel fluorosis in the permanent dentition (summary odds ratio=1.8; 95% confidence interval=1.4-2.3). There was significant heterogeneity among studies ( $I^2=66\%$ ) and evidence of publication bias ( $p=0.002$ ). A meta-regression indicated that the odds ratios associating infant formula with enamel fluorosis increased by 5% for each 0.1 ppm increase in the reported levels of fluoride in the water supply (odds ratio=1.05, 95% confidence interval=1.02-1.09). Clinical Implications: Infant formula consumption may be associated with an increased risk of at least some detectable level of enamel fluorosis that is dependent on the level of fluoride in the water supply. The evidence that it was the fluoride in the infant formula that caused enamel fluorosis was weak as other sources of intake could explain the observed association.

**Keywords:** Infant formula; dental fluorosis; fluorine; mottled enamel; breast feeding.

### 3.3 INTRODUÇÃO

A fórmula infantil é considerada um substituto do leite materno e pode ser adquirida tanto na forma líquida concentrada ou em pó, a qual tem que ser reconstituída com água

antes de sua ingestão, ou na formulação líquida pronta para o consumo. Diferentemente do leite humano, cuja concentração de flúor é de aproximadamente 0,02 partes por milhão,<sup>1</sup> devido ao gradiente de pH entre o leite e o fluido intersticial,<sup>2</sup> os níveis de flúor na fórmula infantil são determinados pelo processo industrial envolvido na preparação da fórmula em si e, quando aplicável, pelos níveis de flúor da água utilizada para reconstituição. A ingestão de flúor pela fórmula infantil pode exceder os níveis máximos toleráveis que foram estabelecidos pelo Instituto Americano de Medicina em 1997, que são 0,7 mg/dia para lactentes de 0 a 6 meses e 0,9 mg/dia para lactentes entre 7 a 12 meses.<sup>3</sup>

As associações profissionais odontológicas têm apresentado recomendações diversas sobre o uso de fórmula infantil relacionado à fluorose dentária.<sup>4-6</sup> Os países cujos níveis de flúor na água de abastecimento público são baixos normalmente apresentam baixos níveis de flúor na fórmula infantil e alguns autores nestes países recomendam suplementos fluoretados para os lactentes.<sup>7, 8</sup> O aconselhamento sobre o uso de fórmula infantil é mais complexo em países onde níveis de flúor da água, natural ou artificialmente mais elevados, podem aumentar a concentração de flúor na própria fórmula infantil e na água utilizada para sua reconstituição. No Canadá, onde a fluoretação das águas está na faixa de 0,5 ppm até 0,8 ppm,<sup>4</sup> nenhuma recomendação foi feita em relação à preparação de fórmula infantil e fluorose dentária. Nos Estados Unidos, onde a fluoretação das águas está entre 0,7 e 1,2 ppm, a orientação provisória fornecida pela Associação Americana Odontológica sugeriu o consumo de fórmula infantil na forma líquida pronta para o consumo ou o uso de água não fluoretada para reconstituição àqueles que se preocupam com o problema e àqueles que dependem essencialmente da fórmula para sua nutrição.<sup>5</sup> O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention* - CDC) aconselha que os pais devem seguir as recomendações do fabricante e do médico da criança.<sup>9</sup> Na Austrália<sup>10</sup> e Irlanda<sup>11</sup>, é considerado seguro reconstituir a fórmula infantil utilizando água fluoretada. No Brasil, não existe nenhuma recomendação sobre o assunto.

Organizações internacionais, como a Organização Mundial da Saúde, não têm apresentado protocolos ou guias sobre o conteúdo de flúor das fórmulas infantis.<sup>12, 13</sup> Os fabricantes americanos voluntariamente reduziram os níveis de flúor das formulações líquidas prontas para o consumo e das fórmulas infantis concentradas desde 1979<sup>14</sup> e, após esta mudança, os conteúdos de flúor têm permanecido na faixa entre 0,03 ppm e 0,34 ppm.<sup>15</sup> A manutenção dessa queda tem sido verificada intermitentemente.<sup>16, 17</sup> Em outros

países, como o Brasil, concentrações de flúor de até 0,70 ppm foram encontradas em fórmulas infantis à base de soja.<sup>18</sup>

Com o aumento da prevalência de fluorose dentária,<sup>19</sup> há uma maior ênfase na prevenção da exposição excessiva aos fluoretos. Como consequência, são crescentes as avaliações dos níveis de flúor na comida e ingestão de líquidos, incluindo fórmulas infantis, como fontes em potencial de superexposição ao flúor. O objetivo primário desta revisão sistemática foi buscar na literatura a evidência sobre a associação entre o consumo de fórmula infantil do nascimento até 24 meses, e o risco de fluorose dentária quando comparado ao aleitamento materno ou consumo de leite de vaca. O objetivo secundário foi avaliar a evidência disponível sobre a implicação do flúor na fórmula infantil como causa da fluorose dentária.

### 3.4 MATERIAIS E MÉTODOS

*Busca e seleção dos estudos:* Foram considerados para inclusão nesta revisão sistemática os estudos em humanos que avaliassem a fórmula infantil e/ou aleitamento materno durante a primeira infância e fluorose dentária<sup>b</sup>. Foram excluídos os estudos que avaliassem exclusivamente a dentição decídua. A busca por estudos clínicos randomizados ou observacionais foi realizada em oito bases de dados sem restrição de idioma: PUBMED ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (12 de outubro de 2007), Biblioteca Cochrane (the Cochrane Library) (<http://www.cochrane.org/index.htm>) (12 de outubro de 2007), Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) (12 de outubro de 2007), Controlled-trials Database of clinical trials (<http://www.controlled-trials.com>) (16 de novembro de 2007), Clinical Trials - US National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>) (16 de novembro de 2007), ProQuest Dissertation Abstracts and Thesis database (<http://proquest.umi.com>) (16 de novembro de 2007), National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>) e BIREME ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) (20 de novembro de 2007). Foram também avaliadas as listas de referências de trabalhos relevantes e artigos de revisão. A seguinte estratégia de busca foi utilizada no PUBMED em 12 de outubro de 2007: ((fluorosis OR Fluorosis, Dental[mh] OR mottled teeth) AND (bottlefeed\* OR bottle feed\* OR bottle-feed\* OR bottlefed OR bottle fed OR bottle-fed OR infant formula\* OR (Formula\* AND

---

<sup>b</sup> Primeira infância compreende o período de desenvolvimento da criança entre 0 e 2 anos de vida. Fonte: Medical Dictionary. Disponível em: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/infancy>. Acesso em 21 jul 2009.



feeding) OR Formula fed OR "reconstituted milk" OR Infant Food OR "bottled water" OR breastfeed\* OR breast feed\* OR breast-feed\* OR breastfed OR breast fed OR Nutrition Physiology OR Diet OR Feeding Behavior OR Food Analysis OR epidemiologic Factors OR time factors)) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]). Estratégias de busca semelhantes foram utilizadas na Cochrane e Web of Science. As demais bases de dados foram pesquisadas utilizando-se os seguintes unitermos: “dental fluorosis”, “white spots”, “fluoride”, “infant formula”, “breastfeeding”.

Os estudos foram avaliados para inclusão por um revisor (veja a lista de referências excluídas no apêndice D). Uma amostra de 120 estudos foi verificada por dois revisores e a concordância interexaminadores na seleção dos estudos foi calculada pela estatística kappa.

*Descrição dos estudos:* Os dados descritivos foram extraídos independentemente por dois revisores e as dúvidas na extração dos dados foram resolvidas por meio de discussão entre os revisores. Foram extraídos dados sobre o desenho do estudo, país e local de condução da pesquisa, idioma de publicação, tipo, frequência e quantidade de consumo da fórmula infantil, concentração de flúor na fórmula infantil, grupo de comparação, medidas de fluorose dentária (índice, dente examinado), a contribuição da ingestão de flúor para a associação fórmula infantil-fluorose e ajuste para confundimento (veja o formulário para extração dos dados no apêndice E). Foi feito o contato com os autores, por meio de correio eletrônico e terrestre, em cujos trabalhos foi citada a coleta de informação sobre o consumo de fórmula infantil, em comparação ao leite materno, mas que não apresentaram os resultados sobre a associação entre a fórmula e a fluorose na publicação.

Desenho do estudo: Os desenhos dos estudos foram classificados como controle histórico, transversal, caso-controle, coorte retrospectivo, coorte prospectivo e ensaio clínico randomizado. Nos estudos de controle histórico, crianças nascidas em anos diferentes no calendário e com diferentes práticas alimentares foram comparadas em relação à fluorose dentária. Nos estudos transversais, grupos de crianças com idades semelhantes foram avaliados em relação às práticas alimentares durante a infância, e o processo de amostragem foi realizado independente da condição de fluorose dentária. Nos estudos de caso-controle, amostras de crianças com e sem fluorose dentária (casos e controles, respectivamente) foram avaliadas separadamente. Nos estudos de coorte retrospectivo,

populações com diferentes níveis de flúor na água de abastecimento foram comparadas em relação à fluorose dentária. Nos estudos de coorte prospectivo, as práticas alimentares infantis foram avaliadas anteriormente ao exame de fluorose. Nos ensaios clínicos randomizados, as mães seriam aleatoriamente distribuídas tanto no grupo aleitamento como nos grupos com diferentes tipos de fórmula infantil. Nos estudos de controle histórico, caso-controle, transversais e coorte retrospectivos, a informação sobre as práticas pregressas de alimentação infantil foi obtida por meio de entrevistas com a mãe da criança examinada (pessoalmente, por carta ou por telefone) ou foi considerada baseada no local de residência (sem questionário).

Práticas de alimentação infantil: O termo “fórmula infantil” neste estudo é utilizado para descrever a fórmula infantil em pó ou líquida concentrada que necessita ser reconstituída com água ou a fórmula infantil na forma líquida pronta para o consumo. Informações sobre frequência, quantidade e concentração de flúor na fórmula infantil foram extraídas como se segue:

- Frequência de consumo de fórmula infantil: Considerou-se informação *qualitativa* se a mãe relatou uso exclusivo de fórmula infantil, aleitamento materno exclusivo ou a utilização de ambas as práticas alimentares. Informação *quantitativa* representou uma estimativa da quantidade de consumo de fórmula infantil em relação à alimentação total da criança durante a infância ou tanto uma escala contínua (por exemplo, variando entre 0% a 100%) quanto uma escala discreta (por exemplo, nunca, ocasionalmente, frequentemente, sempre).
- Quantidade de consumo de fórmula infantil: A quantidade específica de consumo de fórmula infantil por dia poderia ser obtida por meio de diários de dieta preenchidos pela mãe ou por meio de entrevistas (por exemplo, 1 a 3, 4 a 6 mamadeiras de fórmula infantil por dia).
- Concentração de flúor na fórmula infantil: A concentração de flúor na fórmula infantil foi classificada como: *concentração de flúor relatada* quando o nível de flúor na fórmula infantil foi verificado no momento em que o consumo estava acontecendo, *estimativa histórica* se o flúor foi verificado anos após o consumo ter ocorrido, e *não relatada* se os níveis de flúor da fórmula infantil não estavam disponíveis.

Desfecho da fluorose dentária: Doravante quando o termo fluorose for utilizado, ele representará a fluorose dentária, e não fluorose óssea. Foi extraída informação sobre o índice de fluorose utilizado e o dente examinado. Os estudos foram também classificados dependendo se a medida de fluorose foi categorizada como variável discreta (binários/politômicos) ou contínua.

Covariáveis e ajuste para confundimento: O número e tipo de fatores de confundimento foram extraídos, os quais foram ajustados na análise pelos autores da revisão. A concentração de flúor na água de abastecimento foi classificada como *fixa* se não houve variação entre os participantes (por exemplo, estudo restrito a cidade com baixos níveis de flúor na água de abastecimento), *variabilidade geográfica* se os participantes residiam em áreas com diferentes níveis de flúor na água, e *variabilidade secular* se o nível de flúor na água em uma mesma região foi alterado no decorrer do tempo.

Flúor como causa da associação fórmula infantil-fluorose: Os métodos de avaliação do desfecho substituto e o teste de significância de um termo de interação estatística podem ser utilizados para se determinar a que extensão o conteúdo de flúor na fórmula infantil está implicado na associação entre fórmula infantil e fluorose.

- Avaliação do *desfecho substituto*:<sup>20</sup> Essa abordagem é possível se para cada criança existir informação sobre a concentração de flúor na fórmula infantil. Usando modelos de regressão, a mudança em porcentagem no tamanho do coeficiente de regressão associado com fórmula infantil, com e sem ajuste para concentração individual de flúor na fórmula infantil, determina qual porcentagem do efeito da fórmula infantil na fluorose está relacionada com o flúor.
- Suposição sobre a fonte de líquido na fórmula: Um segundo método para verificar a que extensão o flúor na fórmula infantil é responsável pela fluorose é fazer duas suposições: (1) que a água de abastecimento relatada no estudo foi utilizada para reconstituir a fórmula infantil e que (2) os responsáveis pela criança utilizaram fórmula infantil concentrada (pó ou líquida), e não a fórmula líquida pronta para consumo.

Se estas duas suposições vigorarem, a *concentração de flúor na água de abastecimento* pode ser considerada representativa do conteúdo de flúor na fórmula infantil. A estratificação

dos dados por concentração de flúor ou um teste de interação estatística pode estimar se o risco de fluorose que está associado com o uso de fórmula infantil depende da suposta concentração de flúor presente na fórmula infantil.

*Avaliação da qualidade metodológica:* A avaliação da qualidade foi conduzida por dois revisores independentes e as discordâncias foram resolvidas por meio de discussão entre os revisores. Foi utilizada uma modificação da escala de avaliação da qualidade de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*) para analisar a qualidade dos estudos.<sup>21</sup> Há nove itens para estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e oito itens para estudos de caso-controle, controle histórico e transversais. Os quatro itens seguintes foram utilizados para verificar a qualidade de todos os estudos: averiguação das práticas alimentares infantis e fluorose, ajuste para o uso de dentifrícios fluoretados e condição socioeconômica, e relato do tamanho da amostra, estimativas de ponto, e medidas de variabilidade. Adicionalmente, os cinco itens seguintes verificaram a qualidade dos estudos de coorte: representatividade dos grupos de exposição e não-exposição, mascaramento do examinador em relação às práticas alimentares, seguimento suficiente para diagnosticar a fluorose no dente permanente, e taxa de desistência (*drop-out*). Os quatro itens seguintes verificaram a qualidade dos estudos de caso-controle, controles históricos e transversais: representatividade dos indivíduos com fluorose e sem fluorose, mascaramento dos entrevistadores em relação à condição de fluorose, taxa de resposta ao questionário e exame clínico.

*Síntese dos resultados:* O odds ratio global (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC) foram calculados utilizando-se modelos de efeito aleatório. Os odds ratios foram selecionados como a medida de associação entre fórmula infantil e fluorose, já que eles foram tanto descritos ou poderiam ser calculados entre o maior número de estudos. Quando o estudo descrevia vários odds ratios para fórmula infantil, ou quando o odds ratio não foi descrito, as seguintes suposições foram feitas para selecionar ou calcular o OR a ser incluído na meta-análise: 1) quando a duração do aleitamento foi relatada, assumiu-se que a menor duração do aleitamento correspondia à maior, ou mais longa duração de consumo de fórmula infantil; 2) quando o aleitamento foi relatado como uma variável sim/não, assumiu-se que não-aleitamento correspondia ao consumo de fórmula infantil; 3) quando dados sobre

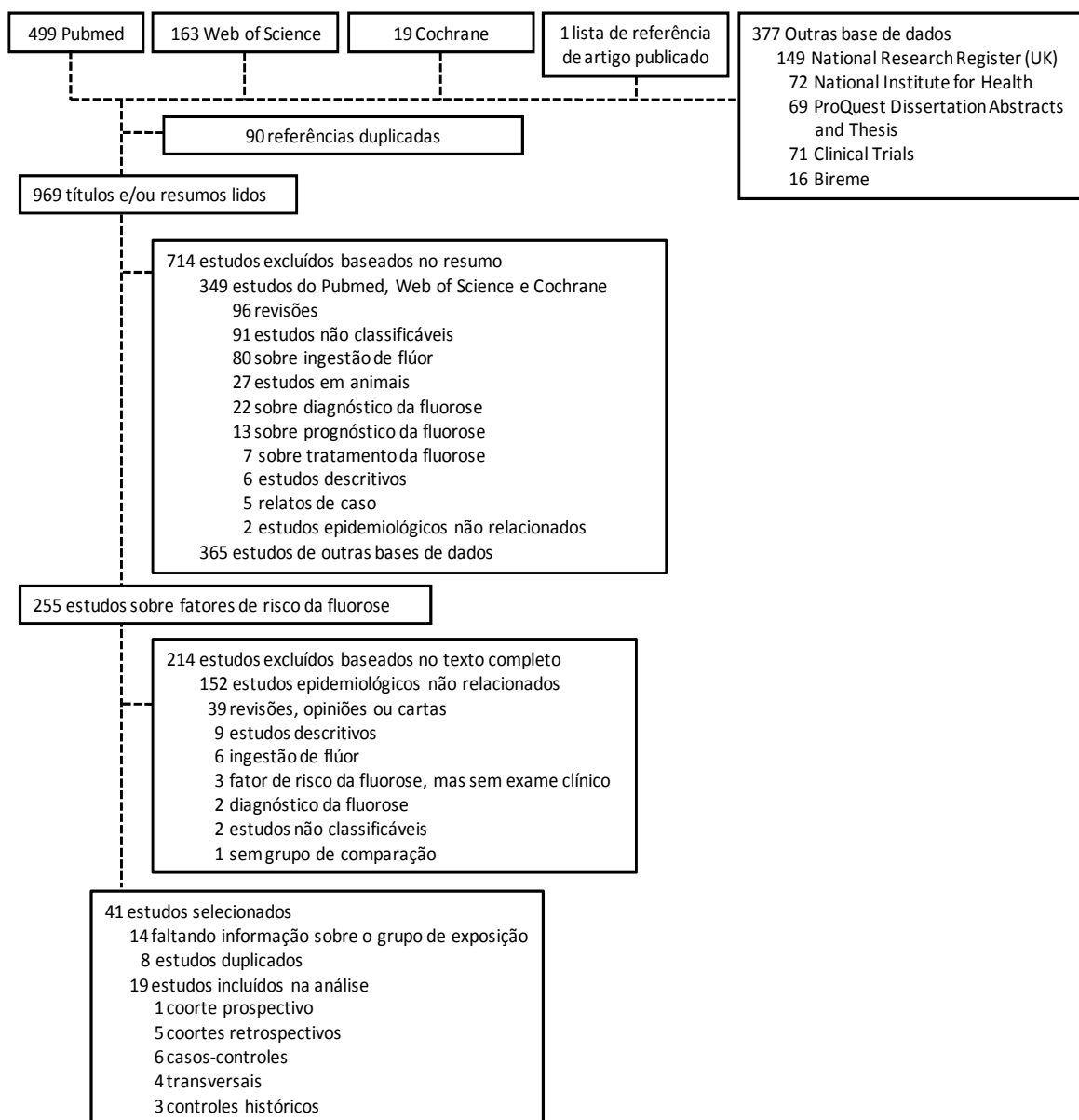
diferentes tipos de fórmula infantil (por exemplo, à base de leite ou de soja) foram relatados, um odds ratio combinado foi calculado; 4) quando os estudos forneciam informação apenas sobre aleitamento, consumo de fórmula infantil, e consumo de ambos, um odds ratio combinado foi calculado para fórmula infantil e consumo de ambos comparado ao aleitamento sozinho (isto é, qualquer consumo de fórmula infantil versus nenhum consumo de fórmula infantil); e 5) quando diferentes intervalos de tempo foram relatados (por exemplo: 0, >0-6 meses e >6 meses), um odds ratio combinado foi calculado para todos os intervalos de tempo comparados com nenhum consumo de fórmula infantil (isto é, qualquer consumo de fórmula infantil versus nenhum consumo de fórmula infantil).

A heterogeneidade entre os estudos foi quantificada usando-se o teste I-quadrado estatístico.<sup>22</sup> A influência dos estudos no OR global foi verificada ao computar-se o OR global de efeito aleatório, omitindo um estudo de cada vez. O viés de publicação foi avaliado por meio de inspeção visual da assimetria no gráfico de funil<sup>23</sup> e através do teste de Egger.<sup>24</sup> Modelos de metarregressão de efeito aleatório foram utilizados para explicar e quantificar a variação nos ORs por características dos estudos, como os níveis de flúor na água, qualidade dos estudos, índice de fluorose descrito (Índice Thylstrup & Fejerskov, Índice de Dean e outros), ajuste para uso de suplementos fluoretados e condição socioeconômica.<sup>25</sup> O logaritmo do OR para fluorose associada com fórmula infantil foi plotado e feita a regressão contra o nível médio de flúor na água de abastecimento. Os dados foram analisados utilizando-se os softwares estatísticos SAS versão 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) e Stata 10 (Stata Corp LP, College Station, Texas).

### 3.5 RESULTADOS

*Seleção dos artigos:* A busca no PUBMED reteve 499 referências, na Web of Science 163, na biblioteca Cochrane 19, e outras fontes retiveram 377 referências (Figura 1). Um estudo adicional foi identificado a partir da lista de referência dos estudos incluídos.<sup>26-32</sup> Novecentos e sessenta e nove estudos individuais foram identificados e os títulos e resumos, quando disponíveis, foram lidos. A concordância entre os dois revisores na seleção dos estudos apropriados para avaliação do texto completo foi excelente (coeficiente Kappa=0,81). Quarenta e uma publicações foram selecionadas. Quatorze das 41 publicações não puderam ser incluídas na apresentação dos dados porque seus achados sobre a associação fórmula infantil-fluorose não foram descritos nos artigos. Duas tentativas foram

feitas para entrar em contato com os autores destes trabalhos (novembro e dezembro de 2007), porém somente dois deles responderam afirmando que os dados não estavam mais disponíveis. Vinte e sete publicações, apresentando resultados em 19 estudos originais (oito estudos eram duplicados), relataram o efeito da alimentação infantil na fluorose.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção das publicações sobre fórmula infantil, aleitamento materno e fluorose.

*Descrição dos estudos:* Os 19 estudos incluídos nesta revisão apresentaram resultados em relação à 17.429 sujeitos (8.454 participantes incluídos na análise), com idade variando entre 2 a 17 anos (Tabela 1). A maioria dos estudos envolveram participantes nas escolas e nenhum estudo foi identificado em outro idioma além do inglês.

Desenho do estudo: Foram incluídos um estudo de coorte prospectivo,<sup>33-35</sup> cinco estudos de coorte retrospectivos,<sup>31, 36-39</sup> seis casos-controles,<sup>28-30, 32, 40-44</sup> quatro estudos transversais,<sup>26, 45-49</sup> e três estudos de controle históricos.<sup>27, 50-52</sup> Nenhum ensaio clínico randomizado foi identificado.

Práticas de alimentação infantil: Sete estudos definiram aleitamento como o grupo de exposição.<sup>26, 31, 34, 36, 37, 42, 45</sup> Doze estudos definiram fórmula infantil como o grupo de exposição (Tabela 1).

- Frequência e quantidade de consumo de fórmula infantil: A frequência de consumo de fórmula infantil não foi descrita em 10 estudos,<sup>26, 27, 31, 34, 36-39, 48, 52</sup> e foi *qualitativa* (exemplo, aleitamento exclusivo) em 9 estudos<sup>28-30, 32, 40, 42, 45, 47, 51</sup> (Tabela 1). Nenhum estudo relatou a quantidade de fórmula infantil consumida.
- Concentração de flúor na fórmula infantil: O conteúdo de flúor da fórmula infantil *não foi relatado* em 16 estudos. Três estudos apresentaram *estimativas históricas* da concentração de flúor na fórmula infantil e a concentração foi descrita como 0,03-0,04 ppm<sup>27</sup> (analisada após 10 anos de consumo), e 0,4-5,0 ppm<sup>47</sup> (sem informação sobre quando foram analisados os valores de flúor). Um estudo apresentou estimativas do consumo típico de flúor proveniente do leite humano e fórmula infantil em pó diluída em água com diferentes níveis de flúor<sup>37</sup> (Tabela 1). Nenhum estudo informou sobre o nível de flúor da fórmula infantil avaliado durante o período de consumo.

Desfecho de fluorose dentária: A fluorose em diferentes estudos foi analisada como escore do Índice TF (de Thylstrup & Fejerskov) maior que 0 (muito leve a severo),<sup>27, 31, 32, 51, 52</sup> como Índice TF maior que 2 (leve a severo),<sup>39</sup> como Índice de Risco para Fluorose (FRI) classificação I (leve a severo em zonas dentárias formadas durante ou logo após o nascimento)<sup>29, 30, 34, 42</sup> e como combinação do índice FRI classificação I e II (leve a severo em zonas dentárias

formadas durante ou logo após o nascimento e/ou após 2 anos de idade).<sup>28</sup> Outros índices utilizados foram o Índice de Dean,<sup>36, 37, 40, 47</sup> Índice de Moller,<sup>26</sup> Índice de Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte (DDE),<sup>48</sup> e o Índice de Fluorose por Superfície Dentária (TSIF).<sup>38, 45</sup> Dois estudos descreveram o índice de fluorose como uma variável contínua e os resultados não foram incluídos na meta-análise.<sup>26, 47</sup> Dezesete estudos reportaram o impacto da fórmula infantil na dentição permanente. Dois estudos não especificaram se a fluorose foi medida em dentes decíduos ou permanentes,<sup>32, 38</sup> e fez-se a suposição de que foi avaliada em dentes permanentes (Tabela 1). Já que 17 dos 19 estudos dicotomizaram de formas diferentes a escala contínua de fluorose, a fluorose nesta revisão sistemática refere-se à presença de pelo menos algum grau detectável de fluorose dentária.

Covariáveis e ajuste para confundimento: O número de fatores de confundimento ajustados na análise variou entre os estudos (Tabela 1). Sobre o abastecimento de água, a concentração do nível de flúor na água foi *fixa* em seis estudos (Tabela 1). Os níveis de flúor na água descritos em quatro destes estudos foram <0,1 ppm<sup>42</sup> (assumiu-se 0,1 ppm para a metarregressão), 0,3 ppm,<sup>28</sup> 0,95 ppm,<sup>32</sup> e 1,2 ppm.<sup>47</sup> Dois estudos relataram que o abastecimento de água era adequadamente fluoretado (assumiu-se 1,00 ppm para a metarregressão).<sup>29, 30</sup>

Em dois estudos, a fluorose foi comparada durante um período de tempo em que o nível de flúor na água foi alterado (*variabilidade secular*) (Tabela 1). As mudanças na concentração de flúor na água foram 0,93 ppm (valor usado na metarregressão) versus água não fluoretada (sem resultados descritos para esta última)<sup>40</sup> e 1,0 ppm versus 0,1 ppm<sup>51</sup> (assumiu-se 1,0 ppm para a metarregressão porque 0,1 ppm estava presente apenas durante 11 meses).

Em dez estudos, o efeito da fórmula infantil na fluorose foi avaliado em regiões geográficas com diferentes níveis de flúor na água (*variabilidade geográfica*) (Tabela 1). Os níveis contrastantes de flúor em sete estudos foram 1,1 ppm versus 1,4-1,6 ppm<sup>27</sup> (assumiu-se 1,32 ppm para a metarregressão), <0,3 ppm versus 0,3-0,69 ppm versus  $\geq 0,7$  ppm<sup>45</sup> [assumiu-se 0,28 ppm derivado como  $(0,1*521+125*0,50+1,2*72)/718$ ],  $\leq 0,3$  ppm versus 0,31-0,5 ppm versus 0,51-0,99 ppm versus  $\geq 1,0$  ppm<sup>48</sup> (assumiu-se 0,68 ppm para a metarregressão),  $\leq 0,1$  ppm versus 1,2 ppm<sup>38</sup> (assumiu-se 0,65 ppm para a metarregressão), 0,5 ppm versus 2,5 ppm<sup>39</sup> (descrito apenas o efeito da fórmula infantil para o grupo de 2,5



ppm, que é o valor incluído na metarregressão), 1,0 ppm versus 5,0 ppm versus 10,0 ppm<sup>36</sup> (assumiu-se 1,00 ppm e 7,5 ppm para a metarregressão), e <0,2 ppm versus 1,2 ppm<sup>37</sup> (assumiu-se 0,2 ppm e 1,2 ppm para a metarregressão). Três dos dez estudos não descreveram os diferentes níveis de flúor na água.<sup>26, 31, 52</sup> O abastecimento de água nesta revisão referiu-se aos seguintes termos descritos nos artigos originais: abastecimento de água, água da comunidade, água de beber domiciliar, fornecimento público de água, sistema de água encanada, e água.

Um estudo apresentou informação individualizada sobre a média de ingestão diária de flúor durante os primeiros 12 meses de vida estimada a partir do consumo de água, bebidas, comidas selecionadas, suplementos fluoretados e ingestão de dentífrico fluoretado.<sup>34</sup>

Flúor como causa da associação fórmula infantil-fluorose: Nenhum estudo aplicou o método da avaliação do marcador substituto para estimar a que extensão o flúor na fórmula infantil explica associações significativas da fórmula infantil-fluorose. Em sete estudos, não foi possível verificar se o efeito da fórmula infantil dependeu dos níveis de flúor na água (como um representante do conteúdo de flúor na fórmula), já que os níveis de flúor na água de abastecimento não foram relatados<sup>34</sup> ou não houve variabilidade secular ou geográfica.<sup>28-30, 32, 42, 47</sup> Em dois estudos foi descrita a variabilidade secular nos níveis de flúor<sup>40, 51</sup> e, em dez estudos, a variabilidade geográfica.<sup>26, 27, 31, 36-39, 45, 48, 52</sup> Nem um destes dez estudos apresentou testes estatísticos para avaliar se a associação fórmula infantil-fluorose dependia do nível de fluoretação da água. Dois estudos estratificaram os resultados por fluoretação da água<sup>36, 37</sup> e reportaram uma associação maior, porém estatisticamente não significativa, entre fórmula infantil e fluorose em áreas com elevados níveis de flúor na água.

*Avaliação da qualidade metodológica:* A qualidade metodológica variou entre os estudos, com estudos de controle histórico e transversais atendendo menos critérios de qualidade do que estudos de caso-controle e coorte (Tabela 1). A representatividade dos sujeitos selecionados e o ajuste para pelo menos um fator de confundimento foram dois itens comumente considerados adequados nos estudos revisados.

Tabela 1. Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na fluorose dentária.

| Referência         | Desenho | País      | Local de recrutamento dos participantes | Tamanho da amostra analisada (total) | Idade ao exame bucal (anos) | Grupo de exposição | Grupo de comparação   | Frequência de uso de fórmula infantil | Concentração de flúor na fórmula infantil | Desfecho da fluorose                                   | # fatores de confusão ajustados* | Níveis de flúor na água de abastecimento | Flúor como causa da associação | Qualidade dos estudos: # critérios atendidos/total |
|--------------------|---------|-----------|---|--------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------------------|---|--|----------------------------------|--|--------------------------------|--|
| Hong, 2005         | CP      | EUA       | Hospitais                               | 407 (1390)                           | 8-10                        | AM por < 6 ms      | AM por 6-12 ms        | NR\$                                  | NR\$                                      | FRI I em I pmnt  | 3                                | NR                                       | NR                             | 7/9  |
| Rwonyonyi, 1999    | CR      | Uganda    | Escolas                                 | 306 (491)                            | 10-14                       | FI (ms NR) ++      | Não FI aos 0-24 ms ++ | NR                                    | NR  | TF >2 em dente pmnt                                    | 3                                | Variabilidade geográfica                 | NR                             | 5/9  |
| Clark, 1994        | CR      | Canadá    | Escolas                                 | 1131 (3126)                          | 6-14                        | FI aos 10-12 ms    | Não FI aos 10-12 ms   | NR                                    | NR  | TSIF >1, dentes pmnt                                   | 4                                | Variabilidade geográfica                 | NR                             | 6/9  |
| Riordan, 1993      | CR      | Austrália | Escolas                                 | 350 (418)                            | 7                           | AM aos 0-5 ms      | AM por ≥ 9 ms         | NR                                    | NR  | TF >0 em I pmnt  | 3                                | Variabilidade geográfica                 | NR                             | 5/9  |
| Forsman, 1974      | CR      | Suécia    | Cidades                                 | 241 (~2403)                          | Incerto (2-35)              | AM por ≤ 6 ms      | AM por 7-12 ms        | NR                                    | NR  | Índice de Dean >0 em I e M pmnt                        | 0                                | Variabilidade geográfica                 | NR (Avaliação visual)          | 2/9  |
| Forsman, 1977      | CR      | Suécia    | Cidades                                 | 545 (~712)                           | 4-17                        | AM por < 6 ms      | AM por ≥ 6 ms         | NR                                    | Estimativa histórica                      | Índice de Dean >0 em I e M pmnt                        | 0                                | Variabilidade geográfica                 | NR (Avaliação visual)          | 3/9  |
| Pendryns, 1998     | CC      | EUA       | Escolas                                 | 163 (NR)                             | 10-14                       | FI aos 10-12 ms    | Não FI aos 10-12 ms   | Qualitativa                           | NR  | FRI I em dente pmnt                                    | 9                                | Fixo                                     | NA                             | 6/8  |
| Villa, 1998        | CC      | Chile     | Escolas                                 | 136 (281)                            | 10-12                       | FI (ms NR) ++      | AM (ms NR) ++         | Qualitativa                           | NR  | Índice de Dean >0 em I pmnt                            | 6                                | Variabilidade secular                    | NR                             | 8/8  |
| Pendryns, 1996     | CC      | EUA       | Escolas                                 | 391 (NR)                             | 10-13                       | Não AM aos 0-24 ms | AM                    | Qualitativa                           | NR  | FRI I em dente pmnt                                    | 6                                | Fixo                                     | NA                             | 6/8  |
| Pendryns, 1994     | CC      | EUA       | Escolas                                 | 297 (NR)                             | 12-16                       | FI (ms NR) ++      | Não FI aos 0-24 ms    | Qualitativa                           | NR  | FRI I em dente pmnt                                    | 8                                | Fixo                                     | NA                             | 6/8  |
| Pendryns, 1989     | CC      | EUA       | Escolas                                 | 544 (NR)                             | 11-14                       | FI (ms NR) ++      | Não FI aos 0-12 ms    | Qualitativa                           | NR  | FRI I e II em dente pmnt                               | 1                                | Fixo                                     | NA                             | 4/8  |
| Osuji, 1988        | CC      | Canadá    | Escolas                                 | 132 (177)                            | 8-10                        | FI (ms NR) ++      | Não FI aos 0-24 ms    | Qualitativa                           | NR  | TF >0, dentes pmnt                                     | 2                                | Fixo                                     | NA                             | 7/8  |
| van der Hoek, 2003 | T       | Sri Lanka | Escolas                                 | 395 (518)                            | 14                          | FI (ms NR) ++      | AM                    | NR                                    | NR  | Opacidades difusas no Índice DDE em I, C, 1M e PM pmnt | 5                                | Variabilidade geográfica                 | NR                             | 4/8  |
| Brothwell, 1999    | T       | Canadá    | Escolas                                 | 487 (1367)                           | 7-9                         | Não AM (ms NR) ++  | AM por 1-12+ ms       | Qualitativa                           | NR  | TSIF >0 em I pmnt                                      | 6                                | Variabilidade geográfica                 | NR                             | 5/8  |
| Walton, 1981       | T       | EUA       | Clínica pediátrica                      | 370                                  | 2-13                        | AM < 3 ms          | AM por 3-36 ms        | NR                                    | NR  | Índice de Moller em I e M pmnt (contínuo)              | 0                                | Variabilidade geográfica                 | NR                             | 2/8  |
| Ericsson, 1970     | T       | Suécia    | Cidade (NR)                             | 260                                  | 8-9                         | FIE por 9-12 ms    | Não FIE por 9-12 ms   | Qualitativa                           | Estimativa histórica                      | Índice de Dean em I e 1M pmnt (contínuo)               | 0                                | Fixo                                     | NA                             | 3/8  |

|                     |    |                      |                              |              |      |               |                       |             |                      |                         |   |                          |    |     |
|---------------------|----|----------------------|------------------------------|--------------|------|---------------|-----------------------|-------------|----------------------|-------------------------|---|--------------------------|----|-----|
| <b>Do, 2007</b>     | CH | Austrália            | Serviço odontológico escolar | 677 (140.1)  | 8-14 | FI (ms NR) †† | Não FI (ms NR) ††     | NR          | NR                   | TF>0 em I, C e 1PM pmnt | 0 | Variabilidade geográfica | NR | 5/8 |
| <b>Burt, 2003</b>   | CH | EUA                  | Escolas                      | 1346 (28.44) | 7-10 | FI (ms NR) †† | AME aos 0-24 ms       | Qualitativa | NR                   | TF>0 em I pmnt          | 0 | Variabilidade secular    | NR | 6/8 |
| <b>Larsen, 1988</b> | CH | Groelândia Dinamarca | Escolas                      | 276 (NR)     | 4-15 | FI (ms NR) †† | Leite de vaca (ms NR) | NR          | Estimativa histórica | TF>0 em I pmnt          | 0 | Variabilidade geográfica | NR | 0/8 |

Legenda: CP: Coorte Prospectivo, CR: Coorte Retrospectivo, CC: Caso-Control, T: Transversal, CH: Controle Histórico, NR: Não relatado, NA: Não aplicável, AM: aleitamento materno, AME: aleitamento materno exclusivo, FI: uso de fórmula infantil, FIE: uso exclusivo de fórmula infantil, ms: meses, FRI I- Índice de Risco para Fluorose classificação I, FRI II- Índice de Risco para Fluorose classificação II, TSIF: Índice de Fluorose por Superfície Dentária, TF: Índice de Thystrup & Fejerskov, DDE: Índice de Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte, pmnt: permanente, I: Incisivos, C: Caninos, PM: Primeiro Pré-Molar, M: Molares, 1M: Primeiro Molar

† O tipo de fórmula infantil relatado incluiu forma líquida pronta para o consumo, líquida concentrada e em pó (Pendrys, 1998); pó concentrado (Larsen, 1988; Villa, 1998); e formula à base de soja ou de leite (Pendrys, 1994).

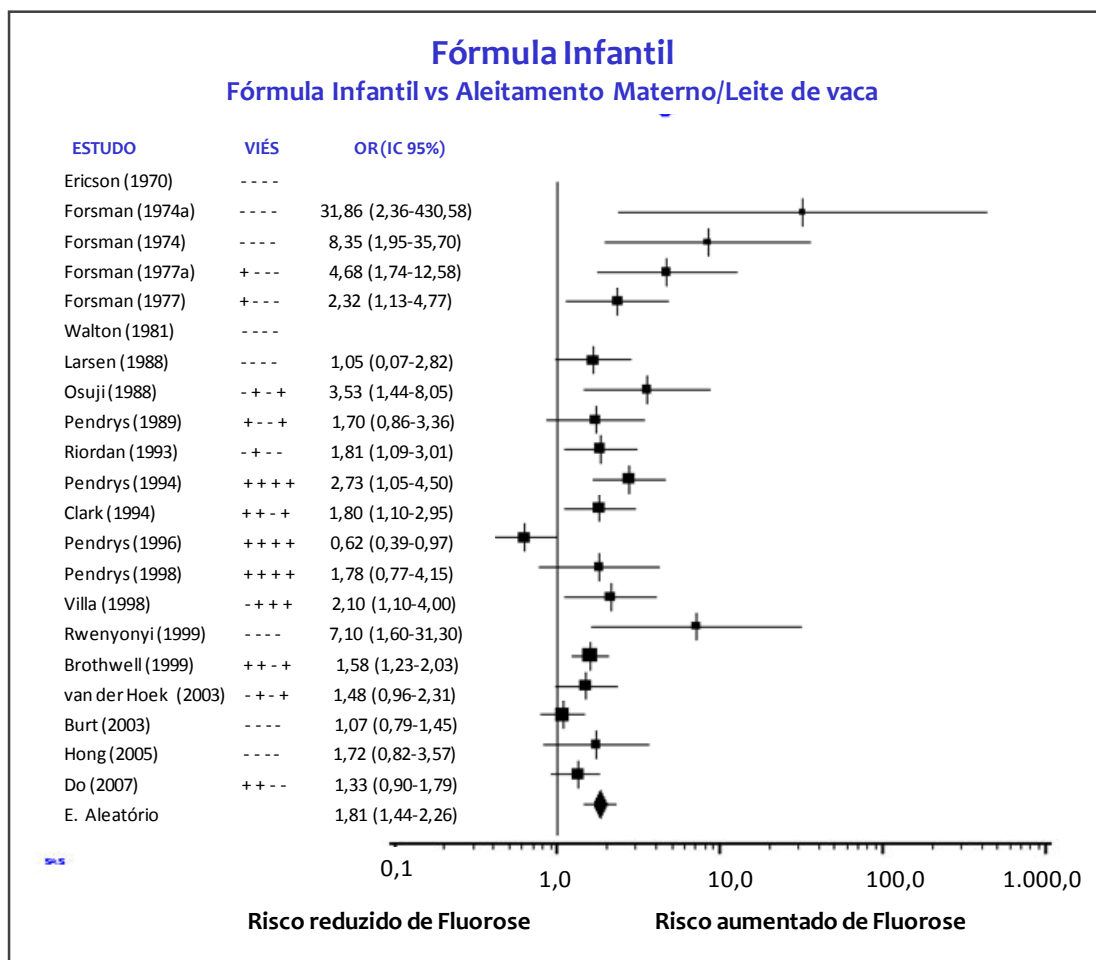
‡ Estudos relataram resultados ajustados para amoxicilina, ingestão diária de flúor e otite média (Hong, 2005), altitude, exposição ao flúor a partir de líquidos e armazenamento de água (Rwenyonyi, 1999); residência em local fluoretado, suplementos fluoretados, grau de instrução dos pais, uso de dentifício e outras variáveis não especificadas (Clark, 1994); residência em local fluoretado, dentifício ingerido, preferência por dentifícios (Riordan, 1993); uso de dentifícios, suplementos fluoretados, água, etnia, idade, gênero, renda, idade em que escovação começou e examinador bucal (Pendrys, 1998); coortes de nascimento, gênero, condição socioeconômica, escovação, atendimento em saúde, ingestão de chá (Villa, 1998); frequência de escovação, quantidade de dentifício, suplemento fluoretado, idade, gênero, renda, cidade atual de residência e examinador bucal (Pendrys, 1994); suplementos fluoretados, escovação, etnia, gênero, renda, examinador bucal (Pendrys, 1996); grau de instrução materna, escovação precoce com dentifício fluoretado (Osuji, 1988); suplemento fluoretado (Pendrys, 1989); fluoretação da água, consumo de chá em idade precoce, uso de dentifício, ocupação paterna, condição socioeconômica (van Der Hoek, 2003); e concentração de flúor da água domiciliar, suplemento fluoretado, dentifício fluoretado, bochecho fluoretado, renda, instrução (Brothwell, 1999).

§ Informação coletada pelos autores e apresentada em outra publicação (Van Winkle, 1995).

†† Idade da prática alimentar infantil não foi relatada no estudo e assumiu-se que ocorreu durante os primeiros 24 meses de vida (0-24 ms).

Doze estudos apresentaram análises ajustadas para pelo menos um fator de confundimento<sup>28-32, 34, 38-40, 42, 45, 48</sup>, e sete estudos não ajustaram para fatores de confusão<sup>26, 27, 36, 37, 47, 51, 52</sup> (Tabela 1). Os pontos fracos identificados foram o potencial para o viés de memória, a falta de descrição nos estudos quanto ao desconhecimento (mascaramento) dos examinadores sobre o consumo de fórmula infantil, alta taxa de não-resposta, e ausência de ajuste para condição socioeconômica e uso de produtos fluoretados como dentifrícios (Apêndice F).

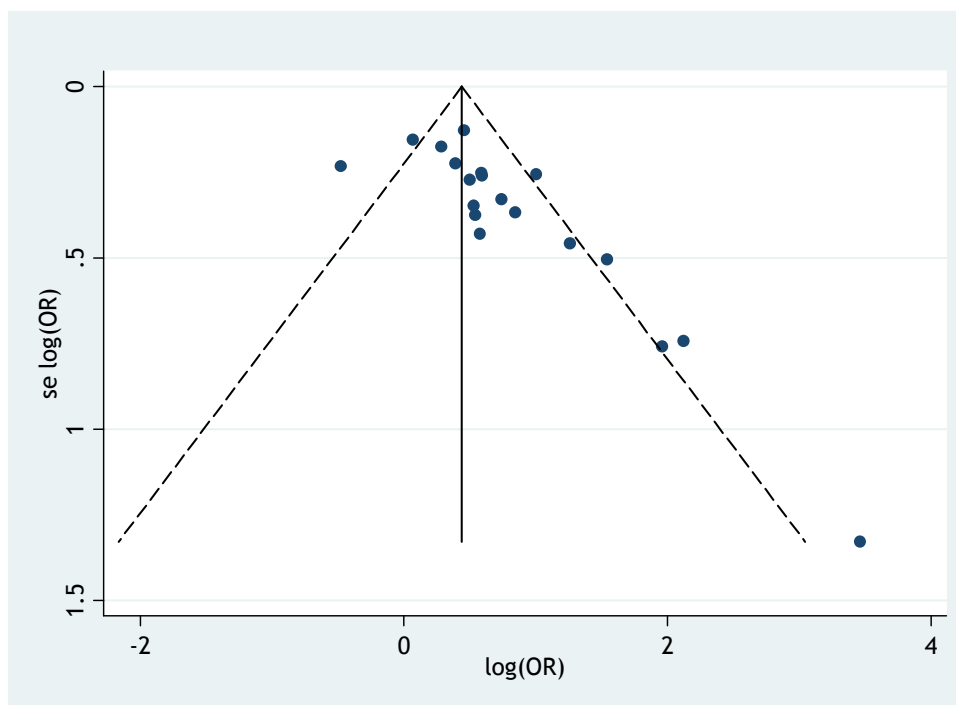
*Síntese dos resultados:* O odds ratio global da relação fórmula infantil e fluorose baseado em 17 estudos foi 1,8 (IC 1,4-2,3), utilizando-se modelos de efeito aleatório (Figura 2).



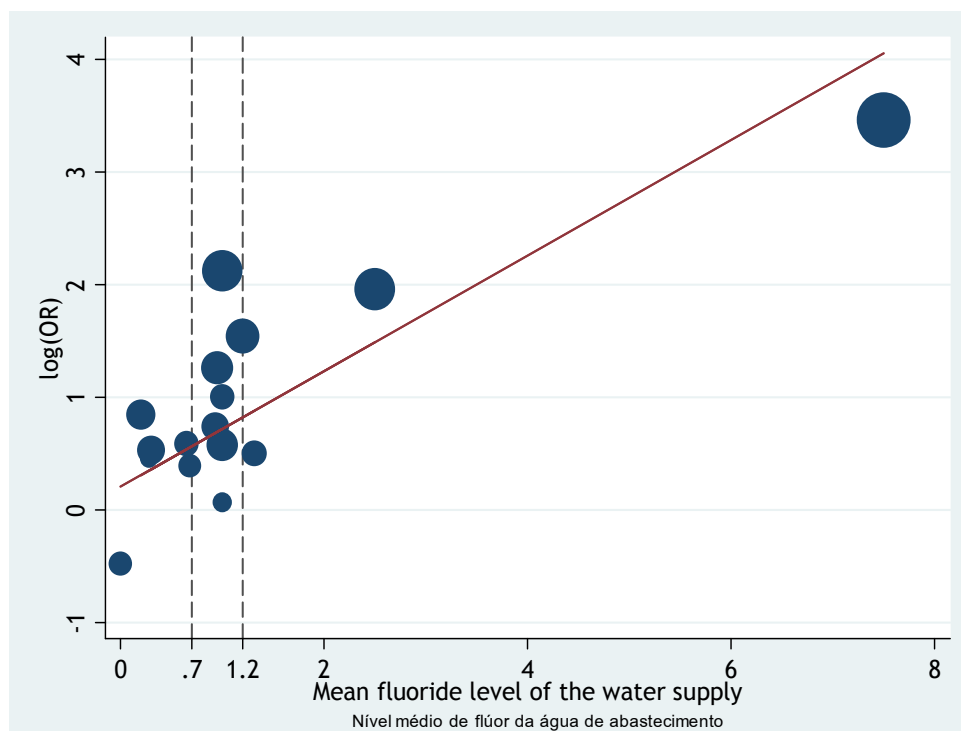
**Figura 2.** Forrest plot do odds ratio da associação entre fórmula infantil e fluorose. O ajuste para suplementos fluoretados, dentifrícios, gênero e condição socioeconômica está representado como presente (+) ou ausente (-) abaixo da coluna do viés. A estimativa global no gráfico deve ser interpretada com cautela devido à significativa heterogeneidade entre os estudos.

Dois estudos não foram incluídos no forest plot ou na estimativa combinada porque não foi possível obter um odds ratio dos dados disponíveis.<sup>26, 47</sup> Foi observada a heterogeneidade significativa na magnitude do odds ratio entre os estudos ( $I^2$  quadrado=66%,  $p$ -valor < 0,0001), sugerindo que o odds ratio global deve ser interpretado com cautela. A análise de influência indicou que os estudos não foram indevidamente influenciados por qualquer estudo individual. O gráfico de funil apresentou evidência visual de viés de publicação, a qual foi confirmada pelo teste de Egger ( $p=0,002$ ) (Figura 3).

O modelo de metarregressão de efeito aleatório indicou um aumento proporcional de 5% no odds ratio da fluorose assim que o nível de flúor aumentava 0,1 ppm (OR 1,05; IC 1,02-1,09) (Figura 4). Ou, colocado diferentemente, o aumento de 1,0 ppm de flúor na água de abastecimento foi associado com um odds ratio aumentado em 67% para fluorose associada com fórmula infantil (OR 1,67; IC 1,18-2,36).



**Figura 3.** Gráfico de funil representando o viés de publicação. O gráfico de funil está assimétrico com a presença esparsa de estudos no lado esquerdo da estimativa global sugerindo viés de publicação. Com somente 19 estudos incluídos, o poder de detectar a assimetria é limitado.



**Figura 4.** Gráfico de dispersão e regressão do logaritmo do odds ratio para fluorose associada com fórmula infantil contra o nível médio de flúor da água de abastecimento. Comparado ao consumo de fórmula infantil em áreas com 0 ppm de flúor na água, o risco de fluorose associado com fórmula infantil aumentou de 76% a 128% quando o nível de flúor na água aumentou de 0,7 ppm a 1,2 ppm.

A inclusão ou supressão de um estudo cuja concentração de flúor na água de abastecimento foi de 7,5 ppm<sup>36</sup> teve apenas um pequeno impacto nos resultados da metarregressão. Quando o estudo com 7,5 ppm foi excluído, o aumento de 1,0 ppm de flúor na água de abastecimento foi associado com um odds ratio aumentado em 93% para fluorose associada com fórmula infantil (OR 1,93; IC 1,09-3,45). A heterogeneidade no odds ratio não foi substancialmente afetada pela qualidade do estudo ( $p=0,56$ ), índices de fluorose ( $p=0,69$  and  $p=0,42$ ), ou ajuste para uso de suplementos fluoretados ( $p=0,25$ ) e condição socioeconômica ( $p=0,48$ ).

### 3.6 DISCUSSÃO

Uma síntese da evidência epidemiológica identificada nesta revisão sistemática sugere que o consumo de fórmula infantil durante a primeira infância pode estar associado com um risco aumentado de pelo menos algum grau detectável de fluorose dentária na dentição permanente. O tamanho do risco variou substancialmente entre os estudos e pode ter sido em parte devido às diferenças não descritas entre os estudos em relação à

quantidade, duração e frequência do consumo de fórmula infantil, diferenças nos níveis de flúor não analisados nas fórmulas infantis, e à variabilidade em outras fontes de ingestão de flúor. A medida global estimada sobre o risco de fluorose proveniente dos estudos publicados está provavelmente exagerada em tamanho devido ao viés de publicação (uma tendência a publicar preferencialmente resultados positivos, neste caso quando os resultados sobre a relação entre fórmula infantil e fluorose são significantes). Nenhum estudo individual realizou análises estatísticas referentes à possibilidade do flúor na fórmula infantil ser o responsável pela fluorose. A avaliação estatística entre os estudos (metarregressão) forneceu uma fraca evidência de que o flúor na fórmula infantil causou o risco aumentado para fluorose; o risco para fluorose aumentou significativamente com os níveis médios de flúor da água de abastecimento descritos nos trabalhos.

A evidência não publicada pode ter causado um viés no impacto estimado da fórmula infantil na fluorose. Cerca de metade dos estudos relataram ter avaliado as práticas alimentares infantis na seção de *Materiais e Métodos* da publicação, porém não apresentaram os achados dessa avaliação na seção *Resultados*. Um destes estudos<sup>53</sup> tinha possivelmente mais participantes do que o total aproximado de 8.000 sujeitos incluídos nesta revisão sistemática. Além disso, o efeito da fórmula infantil não foi relatado naquele estudo porque análises preliminares indicaram a ausência de um efeito significativo da fórmula infantil na fluorose.<sup>54</sup> Assim, pode haver estudos que avaliaram o efeito da fórmula infantil na fluorose, porém sua existência não pôde ser identificada na literatura disponível porque a coleta de dados sobre práticas alimentares infantis não foi descrita em nenhuma seção do artigo publicado. Tanto o teste estatístico de viés de publicação quanto a análise visual do gráfico de dispersão dos odds ratios relatados pelos estudos sugere que provavelmente há outros trabalhos não publicados com resultados negativos. Somando-se a isso, a literatura sobre fórmula infantil-fluorose apresenta um exemplo de viés intraestudos. Em duas publicações, o risco de fluorose associado com fórmula infantil foi relatado quando os níveis de flúor na água eram altos, e não quando eles eram baixos.<sup>39, 40</sup>

Dezoito dos 19 estudos tinham natureza retrospectiva. A quantidade, duração, tipo e frequência de consumo da fórmula infantil pode ter sido difícil de lembrar nestes estudos. Enquanto a concordância dos participantes em lembrar tais fatos foi verificada em quatro estudos,<sup>28-30, 42</sup> nenhum trabalho validou a acurácia das respostas das mães. O viés de

memória pode ser um problema, já que as mães de crianças com fluorose severa podem ter diferentes lembranças sobre “o que pode ter causado aquelas manchas brancas nos dentes do meu filho” quando comparadas com mães de crianças que apresentaram fluorose leve ou nenhuma fluorose. Determinar o conteúdo de flúor nas fórmulas infantis ou na água consumida aproximadamente uma década antes é mais desafiador; os nomes das marcas podem ter sido esquecidos, a composição da fórmula infantil e da água – mesmo que seja a mesma marca ou fonte – pode ter mudado, e amostras históricas podem não estar mais disponíveis para a análise do flúor. A falta de informação sobre a mobilidade geográfica dos participantes dos estudos pode ter ainda alterado os resultados. Obter estimativas da concentração de flúor no leite materno e leite de vaca pode ser irrelevante se for considerado que tais concentrações são relativamente constantes por causa dos gradientes biológicos de pH.<sup>55</sup> Como consequência, os estudos geralmente compararam um baixo nível *conhecido* de ingestão de flúor do leite materno ou leite de vaca com um nível *desconhecido* e provavelmente, mas não necessariamente, maior de ingestão de flúor a partir da fórmula.

A falta de informação sobre a quantia de flúor na fórmula infantil pode ser a principal razão para que nenhum dos estudos verificassem qual proporção da fluorose poderia ser causada pelo flúor na fórmula infantil. Um método indireto para avaliar o impacto do flúor na fórmula infantil e fluorose seria ter analisado como a fórmula infantil está relacionada com a fluorose em áreas com diferentes níveis de flúor na água de abastecimento. Doze estudos<sup>26, 27, 31, 36-40, 45, 48, 51, 52</sup> avaliaram a associação fórmula infantil-fluorose com diferentes concentrações de flúor na água de abastecimento, mas nenhum destes 12 estudos relataram se a concentração de flúor na água desempenha um papel nesta associação. Nós verificamos o impacto da concentração de flúor na água de abastecimento sobre a associação fórmula infantil-fluorose através dos estudos, utilizando-se a metarregressão e também entre dois estudos que reportaram risco de fluorose associado com fórmula infantil para diferentes níveis de flúor na água de abastecimento.<sup>36, 37</sup> Os resultados da meta-análise mostraram que, quando o nível de flúor na água de abastecimento aumenta, o risco de fluorose associado com fórmula infantil também aumenta significativamente.

O confundimento pode induzir a associações incorretas entre fórmula infantil e fluorose. Mães que usam fórmula infantil estão mais sujeitas a fazer seus filhos utilizarem dentifrícios, como foi sugerido em um estudo de caso-controle adequadamente conduzido.<sup>32</sup>



A classe socioeconômica pode estar relacionada a práticas alimentares infantis e uso de suplementos fluoretados ou dentifrícios.<sup>28</sup> A presença de proteínas ou gorduras no leite materno ou fórmula infantil<sup>56, 57</sup> pode diminuir a absorção de flúor proveniente de outras fontes.<sup>56, 57</sup> Finalmente, padrões alimentares na infância, incluindo consumo de fórmula infantil versus leite materno, pode estar associado com uma futura susceptibilidade a infecções e, por conseguinte ao uso de antibiótico, ou com a incidência de cárie, e consequente uso de fluoretos. Possivelmente, são os hábitos da criança em idade mais avançada, ao invés dos hábitos da criança em idade precoce, que determinam a fluorose na dentição permanente, e por causa da correlação entre aqueles, os hábitos, tais como o consumo da fórmula infantil, podem estar falsamente correlacionados com a fluorose.

Os pontos fracos desta revisão sistemática incluem a falta de um esquema prévio e de um plano de análise, a diversidade dos desenhos dos estudos incluídos e a falta de dados primários. Enquanto revisões sistemáticas, assim como estudos originais, deveriam ser conduzidas por uma hipótese prévia, isto não aconteceu com este trabalho. As decisões sobre quais dados deveriam ser extraídos foram revistas inúmeras vezes durante o processo de revisão, com o objetivo de maximizar o tipo de informação que poderia ser coletada. Em parte, alterações contínuas no plano analítico de revisões sistemáticas refletem também a falta de evidência de qualidade. Assim como aconteceu com a busca organizada a partir dos dados disponíveis, e não a partir da hipótese, a extração dos dados nesta revisão pode ter conduzido a alguns vieses. Se fosse aderido um plano prévio rigoroso para esta revisão sistemática, poder-se ia ter conduzido a uma total ausência de evidência. Este é um desafio comum em revisões sistemáticas na odontologia.<sup>58</sup> A nossa decisão em incluir desenhos de estudo variando entre estudos transversais e estudos de coorte foi um ponto fraco, já que estudos retrospectivos são inerentemente mais susceptíveis a vieses do que estudos de coorte prospectivos, principalmente quando as respostas não validadas dos participantes estão envolvidas. Por outro lado, uma revisão sistemática de apenas estudos de coorte prospectivos ou ensaios clínicos randomizados teria levado à identificação de somente um estudo, e à exclusão de estudos populacionais de caso-controle de boa qualidade. Por fim, alguns sugerem que revisões sistemáticas deveriam ser limitadas àquelas situações nas quais os dados primários originais de cada estudo poderiam ser obtidos, analisados e combinados. Tal abordagem pode não ser exequível neste tópico.

### 3.7 CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática indicou que o consumo de fórmula infantil está, em média, associado com um risco aumentado de pelo menos algum grau detectável de fluorose dentária, que o viés de publicação está presente, e que uma heterogeneidade substancial existe na medida em que o consumo de fórmula infantil é associado com a fluorose. Não foi possível determinar nesta revisão sistemática se a fórmula infantil líquida ou em pó, com ou sem reconstituição, afeta o risco de fluorose de forma diferente, já que poucos estudos forneceram tal informação. À medida que a concentração de flúor na água de abastecimento aumenta, aumenta também o risco de fluorose associado com a fórmula infantil. A evidência epidemiológica de que o flúor na fórmula infantil causa a fluorose foi, não obstante, fraca, já que outras explicações não puderam ser excluídas. Uma interpretação baseada no risco da evidência disponível seria que autoridades de saúde pública criassem orientações para o consumo de fórmula infantil que assegurassem que os níveis máximos de ingestão de flúor estabelecidos pelo Instituto de Medicina<sup>3</sup> – os quais por si só são pautados em uma fraca evidência - não fossem excedidos. Uma abordagem cautelosa, precautória, seria o empenho pela “normalidade biológica”<sup>59</sup> e por níveis de flúor na fórmula infantil que fossem comparáveis aos níveis observados no leite materno. Para algumas mães, a questão de uma abordagem baseada no risco versus uma abordagem precautória estará sujeita à controvérsia já que a maioria das organizações médicas de saúde pública recomendam o aleitamento materno. Para as mães que optam pela fórmula infantil, seja exclusiva ou em conjunto com o leite materno, a disponibilização de notificações compulsórias sobre os níveis de flúor de fórmulas infantis e águas engarrafadas permitiriam que decisões conscientes fossem tomadas sobre como elas irão alimentar seus filhos.

#### Agradecimentos

Esta pesquisa foi em parte financiada pela Fundação da Associação Americana Odontológica (ADA - EUA) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil) por meio do Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior – PDEE. Agradecemos ao Dr. Steven Levy, Dr. Gerardo Maupome, Jane McGinley e aos pareceristas por fornecerem comentários críticos úteis ao trabalho.

### 3.8 REFERÊNCIAS

1. Koparal E, Ertugrul F, Oztekin K. Fluoride levels in breast milk and infant foods. *J Clin Pediatr Dent* 2000;24(4):299-302.
2. Whitford G. *The metabolism and toxicity of fluoride*. 2nd ed. Basel: Karger; 1996.
3. Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes., National Academies Press (U.S.). *DRI, dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997.
4. Canadian Dental Association. Fluoride and Baby Formula. *J Can Dent Assoc* 2007;73(2):111. "[www.cda-adc.ca/en/cda/news\\_events/media/dentistry\\_news/2007/fluoride\\_03\\_07.asp](http://www.cda-adc.ca/en/cda/news_events/media/dentistry_news/2007/fluoride_03_07.asp)". Acessado em 23 de março de 2009.
5. Crozier S. ADA offers interim guidance on infant formula and fluoride. *ADA News*. Published Nov. 9, 2006. "[www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanews/article.asp?articleid=2212](http://www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanews/article.asp?articleid=2212)". Acessado em 23 de março de 2009.
6. American Dental Association. ADA Positions & Statements. Interim guidance on fluoride intake for infants and young children. "[www.ada.org/prof/resources/positions/statements/fluoride\\_infants.asp](http://www.ada.org/prof/resources/positions/statements/fluoride_infants.asp)". Acessado em 23 de março de 2009.
7. Ataç A, Altay N, Olmez S. Fluoride content of infant formulas and market milk in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43(2):102-4.
8. Gonzalez de Aledo A, Alvarez Alduan F, Perez Santos C. Free fluoride content in Spanish infant formulas. *An Esp Pediatr* 1988;29(4):311-3.
9. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Community water fluoridation. "[www.cdc.gov/fluoridation/](http://www.cdc.gov/fluoridation/)". Acessado em 23 de março de 2009.
10. Australian Research Centre for Population Oral Health. The use of fluorides in Australia: guidelines. *Aust Dent J* 2006; 51(2):195-9.
11. Government of Ireland. Forum on fluoridation. Dublin: The Irish Expert Body on Fluorides and Health; 2007.
12. Bronner A. Monitoring marketing of infant formula feeds. Manufacturers encourage transparent and official monitoring of WHO code. *BMJ* 2003;326(7396):984.

13. Koletzko B, Shamir R. Standards for infant formula milk. *BMJ* 2006;332(7542):621-2.
14. Levy SM. Review of fluoride exposures and ingestion. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22(3):173-80.
15. Johnson J Jr, Bawden JW. The fluoride content of infant formulas available in 1985. *Pediatr Dent* 1987;9(1):33-7.
16. Buzalaf MA, Damant CA, Trevizani LM, Granjeiro JM. Risk of fluorosis with infant formulas prepared with bottled water. *J Dent Child (Chic)*. 2004;71(2):110-3.
17. Van Winkle S, Levy SM, Kiritsy MC, Heilman JR, Wefel JS, Marshall T. Water and formula fluoride concentrations: significance for infants fed formula. *Pediatr Dent* 1995;17(4):305-10.
18. Pagliari AV, Moimaz SA, Saliba O, Delbem AC, Sasaki KT. Analysis of fluoride concentration in mother's milk substitutes. *Braz Oral Res* 2006;20(3):269-74.
19. Szpunar SM, Burt BA. Evaluation of appropriate use of dietary fluoride supplements in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992;20(3):148-54.
20. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8(4):431-40.
21. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. "[www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)". Acessado em 23 de março de 2009.
22. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
23. Biljana M, Jelena M, Branislav J, Milorad R. Bias in meta-analysis and funnel plot asymmetry. *Stud Health Technol Inform* 1999;68:323-8.
24. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.
25. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995;14(4):395-411.
26. Walton JL, Messer LB. Dental caries and fluorosis in breast-fed and bottle-fed children. *Caries Res* 1981;15(2):124-37.

27. Larsen MJ, Senderovitz F, Kirkegaard E, Poulsen S, Fejerskov O. Dental fluorosis in the primary and the permanent dentition in fluoridated areas with consumption of either powdered milk or natural cow's milk. *J Dent Res* 1988;67(5):822-5.
28. Pendrys DG, Katz RV. Risk of enamel fluorosis associated with fluoride supplementation, infant formula, and fluoride dentifrice use. *Am J Epidemiol* 1989;130(6):1199-208.
29. Pendrys DG, Katz RV. Risk factors for enamel fluorosis in optimally fluoridated children born after the US manufacturers' decision to reduce the fluoride concentration of infant formula. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):967-74.
30. Pendrys DG, Katz RV, Morse DE. Risk factors for enamel fluorosis in a fluoridated population. *Am J Epidemiol* 1994;140(5):461-71.
31. Riordan PJ. Dental fluorosis, dental caries and fluoride exposure among 7-year-olds. *Caries Res* 1993;27(1):71-7.
32. Osuji OO, Leake JL, Chipman ML, Nikiforuk G, Locker D, Levine N. Risk factors for dental fluorosis in a fluoridated community. *J Dent Res* 1988;67(12):1488-92.
33. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Bergus GR, Dawson DV, Wefel JS, et al. Primary tooth fluorosis and amoxicillin use during infancy. *J Public Health Dent* 2004;64(1):38-44.
34. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Dawson DV, Bergus GR, Wefel JS. Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):943-8.
35. Marshall TA, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore JM, Stumbo PJ. Associations between Intakes of fluoride from beverages during infancy and dental fluorosis of primary teeth. *J Am Coll Nutr* 2004;23(2):108-16.
36. Forsman B. Dental fluorosis and caries in high-fluoride districts in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 1974;2(3):132-48.
37. Forsman B. Early supply of fluoride and enamel fluorosis. *Scand J Dent Res* 1977;85(1):22-30.
38. Clark DC, Hann HJ, Williamson MF, Berkowitz J. Influence of exposure to various fluoride technologies on the prevalence of dental fluorosis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22(6):461-4.

39. Rwenyonyi C, Bjorvatn K, Birkeland J, Haugejorden O. Altitude as a risk indicator of dental fluorosis in children residing in areas with 0.5 and 2.5 mg fluoride per litre in drinking water. *Caries Res* 1999;33(4):267-74.
40. Villa AE, Guerrero S, Icaza G, Villalobos J, Anabalon M. Dental fluorosis in Chilean children: evaluation of risk factors. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26(5):310-5.
41. Pendrys DG, Morse DE. Use of fluoride supplementation by children living in fluoridated communities. *ASDC J Dent Child* 1990;57(5):343-7.
42. Pendrys DG, Katz RV, Morse DE. Risk factors for enamel fluorosis in a nonfluoridated population. *Am J Epidemiol* 1996;143(8):808-15.
43. Pendrys DG, Morse DE. Fluoride supplement use by children in fluoridated communities. *J Public Health Dent* 1995;55(3):160-4.
44. Pendrys DG. Risk of enamel fluorosis in nonfluoridated and optimally fluoridated populations: considerations for the dental professional. *J Am Dent Assoc* 2000;131(6):746-55.
45. Brothwell DJ, Limeback H. Fluorosis risk in grade 2 students residing in a rural area with widely varying natural fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27(2):130-6.
46. Brothwell D, Limeback H. Breastfeeding is protective against dental fluorosis in a nonfluoridated rural area of Ontario, Canada. *J Hum Lact.* 2003;19(4):386-90.
47. Ericsson Y, Ribelius U. Increased fluoride ingestion by bottle-fed infants and its effect. *Acta Paediatr Scand* 1970;59(4):424-6.
48. van der Hoek W, Ekanayake L, Rajasooriyar L, Karunaratne R. Source of drinking water and other risk factors for dental fluorosis in Sri Lanka. *Int J Environ Health Res* 2003;13(3):285-93.
49. Walton J, Messer LB. Dental-caries and fluorosis in breast-fed vs formula-fed infants in a fluoridated community. *J Dent Res* 1977;56(spc issue A):B103.
50. Burt BA, Keels MA, Heller KE. The effects of a break in water fluoridation on the development of dental caries and fluorosis. *J Dent Res* 2000;79(2):761-9.
51. Burt BA, Keels MA, Heller KE. Fluorosis development in seven age cohorts after an 11-month break in water fluoridation. *J Dent Res* 2003;82(1):64-8.
52. Do LG, Spencer AJ. Decline in the prevalence of dental fluorosis among South Australian children. *Community Dent.Oral Epidemiol* 2007;35(4):282-91.

53. Maupome G, Shulman JD, Clark DC, Levy SM. Socio-demographic features and fluoride technologies contributing to higher fluorosis scores in permanent teeth of Canadian children. *Caries Res* 2003;37(5):327-34.
54. Maupome G, written communication, April 11, 2008.
55. Chuckpaiwong S, Nakornchai S, Surarit R, Soo-ampon S. Fluoride analysis of human milk in remote areas of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31(3):583-6.
56. Cury JA, Del Fiol FS, Tenuta LM, Rosalen PL. Low-fluoride dentifrice and gastrointestinal fluoride absorption after meals. *J Dent Res* 2005;84(12):1133-7.
57. Baez RJ, Baez MX, Marthaler TM. Urinary fluoride excretion by children 4-6 years old in a south Texas community. *Rev Panam Salud Publica* 2000;7(4):242-8.
58. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Banting DW, Loesche WJ. Dental flossing and interproximal caries: a systematic review. *J Dent Res* 2006;85(4):298-305.
59. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6279):1847-51.

# Capítulo 3





# 4 Capítulo 3



## FÓRMULA INFANTIL E CÁRIE DENTÁRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### Infant formula and dental caries: a systematic review

#### 4.1 RESUMO<sup>a</sup>

**JUSTIFICATIVA:** Os hábitos alimentares durante a infância têm sido identificados como fatores de risco para a cárie dentária. **OBJETIVO:** Conduzir uma revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados sobre o risco à cárie associado com fórmula infantil (FI). **DESENHO:** As estratégias de busca incluíram 7 bases de dados e lista de referência de artigos. A análise da relevância e abstração de dados foram realizadas por 2 revisores. A qualidade dos estudos foi avaliada e as medidas de risco foram combinadas utilizando-se modelos de efeito aleatório. **RESULTADOS:** Dentre 1.695 publicações elegíveis, 26 estudos originais foram incluídos na revisão. O consumo geral (OR global=1,7; IC de 95%=1,2-2,4) e noturno (OR global=2,0; IC de 95%=1,3-3,0) de FI esteve associado com uma maior prevalência de cárie na dentição decídua. Observou-se significativa heterogeneidade entre os estudos (I-quadrado=80% e 79%), porém sem viés de publicação ( $p=0,189$  e  $p=0,538$ ). Nenhum estudo avaliou a que extensão o período de consumo e concentração de açúcar na fórmula poderiam explicar as associações significativas entre FI-cárie. A qualidade metodológica variou através dos estudos. **CONCLUSÃO:** O consumo de fórmula infantil pode estar associado com um aumento no risco de cárie dentária na dentição decídua, porém os resultados devem ser interpretados com cautela. O consumo de leite materno ao invés da FI deve ser encorajado baseado em seus efeitos positivos sobre a saúde e desenvolvimento da criança.

---

<sup>a</sup> Trabalho submetido à revista INTERNATIONAL JOURNAL OF PAEDIATRIC DENTISTRY (ISSN 0960-7439) e apresentado segundo as normas de publicação do periódico. Disponível em: <http://www.wiley.com/bw/submit.asp?ref=0960-7439&site=1> (Apêndice G). O artigo original em inglês está apresentado no Apêndice H.

**Palavras-chave:** Fórmulas infantis; cárie dentária; aleitamento materno; alimentação artificial; epidemiologia.

#### 4.2 SUMMARY

**BACKGROUND:** Feeding habits during infancy has been identified as risk factors for caries experience. **AIM:** To conduct a systematic review and meta-analysis of controlled studies on dental caries risk associated with infant formula (IF). **DESIGN:** Search strategies included 7 electronic databases and reference list of articles. Assessment of relevance and data abstraction were conducted by 2 reviewers. A quality assessment of studies was carried out and risk measures were combined using a random-effects model. **RESULTS:** Of 1695 eligible publications, 26 original studies were included in the review. General (summary OR=1.7; 95% CI=1.2-2.4) and nocturnal (summary OR=2.0; 95% CI=1.3-3.0) infant formula consumption was associated with a higher prevalence of caries in the primary dentition. There was significant heterogeneity among studies (I-squared=80% and 79%), but no presence of publication bias (p=0.189 and p=0.538). No studies evaluated to what extent the period of consumption and sugar concentration in the formula explained significant IF-caries associations. The methodological quality varied across studies. **CONCLUSION:** Infant formula consumption may be associated with an increased risk of dental caries in the primary dentition, however results must be interpreted with caution. The consumption of breast milk rather than infant formula should be encourage due to its positive effects on children' health and development.

**Keywords:** Infant formula; dental caries; breast feeding; bottle feeding; epidemiology.

#### 4.3 INTRODUÇÃO

O papel da dieta sobre a cárie dental no contexto de declínio da doença nos países desenvolvidos e em desenvolvimento tem sido especulado. Da década de 1970 até 1990, observou-se um declínio acentuado na prevalência da cárie dentária entre adolescentes americanos e europeus, provavelmente devido à efetividade da fluoretação das águas de abastecimento público e uso de dentifrícios [1, 2]. Um dos fatores etiológicos mais importantes, relacionados à dieta, envolvidos na prevalência da cárie dentária é o consumo de açúcar, particularmente o açúcar extrínseco [3]. No entanto, a etiologia da cárie dentária

na infância é multifatorial e a colonização precoce de *Streptococcus mutans*, hipoplasia do esmalte, higiene bucal precária e condição socioeconômica são outros potenciais fatores de risco citados na literatura científica [4-7]. A alimentação noturna, através da amamentação ou uso de mamadeiras, é também descrita desempenhando um papel central no desenvolvimento da cárie, especialmente quando praticada por períodos prolongados de tempo [8-11]. A saúde pública advoga que deficiências nutricionais durante a infância estão associadas com o desenvolvimento de cárie na dentição decídua.

As práticas alimentares durante os primeiros 24 meses de vida de uma criança estão principalmente representadas pelo aleitamento materno e artificial (mamadeira). A amamentação apresenta inúmeros benefícios tanto à saúde da criança, incluindo proteção contra infecção gastrointestinal, otite média e enterocolite necrosante [12], quanto à saúde da mãe, como o aumento do espaçamento entre as gestações e perda de peso após a gravidez [13]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e órgãos oficiais brasileiros recomendam a prática do aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida e a manutenção do aleitamento materno acrescido de alimentos complementares até os dois anos ou mais. A Academia Americana de Pediatria (AAP) endossa a recomendação de promover a amamentação durante os primeiros 12 meses de vida da criança [14]. Em relação ao aleitamento artificial, o principal conteúdo da mamadeira é representado pela fórmula infantil ou leite de vaca. A fórmula infantil é um substituto artificial do leite humano, destinado ao consumo pelo lactente. A maioria das fórmulas são produzidas à base de leite de vaca ou de soja. Para lactentes com necessidades dietéticas especiais, elas podem ser altamente modificadas e não conter nenhum desses componentes. Além do leite humano, a fórmula infantil é o principal produto considerado pela comunidade médica como nutricionalmente aceitável para crianças menores de um ano de idade [15].

Durante o primeiro ano de vida as coroas dos dentes decíduos tornam-se completamente mineralizadas e os primeiros molares, incisivos e caninos permanentes começam a mineralizar-se [16]. Enquanto a concentração de flúor no leite materno é considerada muito baixa, isto é, por volta de 0,02 ppm [17], o conteúdo de flúor na fórmula infantil é maior, variando entre 0,01 até 0,70 ppm [18]. Um aumento da exposição ao flúor durante o primeiro ano de vida da criança, através do consumo de fórmula infantil durante este período, pode promover uma maior resistência à cárie por meio do aumento na

concentração de flúor no esmalte, mas pode também aumentar o risco de fluorose dentária. Comparações intragrupos têm sugerido que o aleitamento materno frequente e a baixa exposição ao flúor podem ser considerados fatores envolvidos no desenvolvimento da cárie [19].

Por outro lado, também o aleitamento artificial ou aleitamento materno prolongado e em livre-demanda é considerado um fator de risco em potencial para o desenvolvimento de cárie precoce na infância [20]. As explicações para este padrão da doença incluem a estagnação do leite materno ou leite de vaca, fórmulas infantis ou líquidos adoçados na cavidade bucal enquanto a criança dorme [21]. Neste momento, ao adormecer com o bico do seio da mãe ou a mamadeira em sua boca, observa-se o contato do leite com os dentes maxilares anteriores, particularmente a cervical dos incisivos superiores, em um ambiente bucal estagnado causado pela redução do fluxo salivar durante a noite. A deposição do leite com sua lactose fermentável em um ambiente privado de sua capacidade tampão regular pode causar a cárie [7].

As fórmulas infantis variam muito em composição, e aquelas com baixo conteúdo de ferro e à base de soja parecem ser, a partir de estudos *in vitro*, mais cariogênicas [22]. Somando-se a isso, muitas fórmulas infantis têm a capacidade de reduzir o pH da cavidade bucal, enquanto outras propiciam o crescimento bacteriano e a dissolução do esmalte [23]. Entretanto, a associação entre aleitamento artificial, aleitamento materno e cárie parece ser fraca, a direção desta associação é incerta e a evidência sobre a associação específica entre fórmula infantil e cárie não foi especulada. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi buscar na literatura a evidência sobre a associação entre o consumo de fórmula infantil do nascimento até 24 meses, e o risco de cárie dentária na dentição decídua ou permanente quando comparado ao aleitamento materno ou consumo de leite de vaca.

#### **4.4 MATERIAL E MÉTODOS**

*Busca e seleção dos estudos:* Foram considerados para inclusão nesta revisão sistemática os estudos em humanos que avaliassem a fórmula infantil e/ou aleitamento materno durante a primeira infância e cárie dentária. A busca por estudos clínicos randomizados ou observacionais foi realizada em sete bases de dados sem restrição de idioma: PUBMED ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (2 de setembro de 2008), Biblioteca Cochrane

(<http://www.cochrane.org/index.htm>) (2 de setembro de 2008), Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) (2 de setembro de 2008), Controlled-trials Database of clinical trials (<http://www.controlled-trials.com>) (1º. de setembro de 2008), Clinical Trials - US National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>) (1º. de setembro de 2008), National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>) e BIREME ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) (1º. de setembro de 2008). Foram também avaliadas as listas de referência de trabalhos relevantes e artigos de revisão. A seguinte estratégia de busca foi utilizada no PUBMED em 2 de setembro de 2008: ((caries OR Dental Caries [mh] OR dental decay OR early childhood caries) AND (bottlefeed\* OR bottle feed\* OR bottle-feed\* OR bottlefed OR bottle fed OR bottle-fed OR infant formula\* OR (Formula\* AND feeding) OR Formula fed OR "reconstituted milk" OR "Infant Food" OR breastfeed\* OR breast feed\* OR breast-feed\* OR breastfed OR breast fed OR Infant Nutrition Physiology [mh] OR Feeding Behavior [mh] OR epidemiologic Factors [mh] )) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]). Estratégias de busca semelhantes foram utilizadas na Cochrane e Web of Science. As demais bases de dados restantes foram pesquisadas utilizando-se os seguintes unitermos: "dental caries", "dental decay", "early childhood caries", "infant formula", "breastfeeding", "bottle feeding". Esta estratégia de pesquisa foi definida para ser uma busca abrangente ao invés de uma busca de alta precisão.

A seleção dos estudos foi conduzida em duas fases: 1) classificação de títulos/resumos e 2) classificação dos textos completos. Os títulos e resumos foram avaliados por um examinador para possível inclusão na revisão. Uma amostra de 140 estudos foi verificada por dois revisores e a concordância entre examinadores na seleção dos estudos foi calculada pela estatística kappa. As discordâncias foram resolvidas por meio de discussão entre os autores. Para ser classificado como relevante nesta primeira fase, o artigo tinha que apresentar medidas de cárie e fórmula infantil e/ou aleitamento materno. Série de casos ou relato de casos, estudos ecológicos, estudos experimentais em animais e revisões sobre o tema foram excluídos. Na segunda fase, os textos completos dos estudos anteriormente selecionados foram revisados para determinar se eles se encaixavam nos critérios de inclusão: I) estudos epidemiológicos que avaliassem os fatores de risco para cárie dental; II) desfechos definidos como cárie na dentição decídua ou permanente; III) exposição definida como uso de fórmula infantil durante a infância (0-24 meses); IV) aleitamento materno ou

leite de vaca como grupo de comparação; V) o uso de fórmula infantil, como grupo oposto ao aleitamento materno, deveria ser citado no estudo e não suposto que seria o conteúdo da mamadeira, já que muitos líquidos/bebidas poderiam ser utilizados para nutrição da criança; VI) estudos conduzidos em humanos. Foi realizada a busca manual por referências citadas em artigos originais e de revisão da literatura. Foi feito o contato com os autores, por meio de correio eletrônico e terrestre, em cujos trabalhos foi citada a coleta de informação sobre o consumo de fórmula infantil, em comparação ao leite materno, mas que não apresentaram os resultados sobre a associação entre a fórmula e a cárie na publicação. Qualquer questão relacionada à inclusão foi resolvida por meio de discussão entre os revisores (veja a lista de referências excluídas no apêndice I).

*Descrição dos estudos:* Utilizando um formulário padrão para coleta dos dados, os autores extraíram informações sobre as características dos participantes, o desenho do estudo, país e local de condução da pesquisa, idioma de publicação, tamanho da amostra, fluoretação das águas, hábitos de higiene bucal, grupo de exposição, grupo de comparação, frequência, período e quantidade de consumo da fórmula infantil, concentração de flúor na fórmula infantil, medidas de cárie dentária (índice, dente examinado), contribuição da alimentação noturna e adição de açúcar para a associação fórmula infantil-cárie, medidas do tamanho do efeito e ajuste para confundimento (veja o formulário para extração dos dados no apêndice J). Um revisor extraiu os dados e outro revisor avaliou uma amostra, e não foi observada nenhuma discrepância. As discordâncias foram discutidas e resolvidas.

Desenho do estudo: Os desenhos dos estudos foram classificados como transversal, caso-controle, coorte retrospectivo, coorte prospectivo e ensaio clínico randomizado. Nos estudos transversais, grupos de crianças com idades semelhantes foram avaliados em relação às práticas alimentares durante a infância e o processo de amostragem foi realizado independente da presença/ausência de cárie dentária. Nos estudos de caso-controle, amostras de crianças com e sem cárie dentária (casos e controles, respectivamente) foram avaliadas separadamente. Nos estudos de coorte retrospectivo, populações com diferentes níveis de flúor na água de abastecimento e morando durante toda a vida na mesma região

foram comparadas em relação à cárie dentária. Nos estudos de coorte prospectivo, as práticas alimentares infantis foram obtidas anteriormente ao exame de cárie.

Práticas de alimentação infantil: O grupo de exposição foi representado pela fórmula infantil e o grupo de comparação pelo leite materno ou leite (qualquer tipo). O termo “fórmula infantil” neste estudo é utilizado para descrever a fórmula infantil em pó ou líquida concentrada que necessita ser reconstituída com água ou a fórmula infantil na forma líquida pronta para o consumo. O termo “aleitamento” é utilizado para descrever qualquer consumo de leite humano, exclusivo ou misto com outros líquidos. O consumo de leite inclui qualquer tipo de leite, como leite de vaca e leite de soja, utilizado pelo lactente em contraposição à fórmula infantil. Informações sobre frequência, quantidade, período e açúcar adicionado à fórmula infantil foram extraídas como se segue:

- Frequência e duração de consumo de fórmula infantil: Considerou-se informação *qualitativa* se a mãe relatou uso exclusivo de fórmula infantil, aleitamento exclusivo ou a utilização de ambas as práticas alimentares. Informação *quantitativa* foi uma estimativa da quantidade de consumo de fórmula infantil em relação à alimentação total da criança durante a infância ou tanto uma escala contínua (por exemplo, variando entre 0% a 100%) quanto uma escala discreta (por exemplo, nunca, ocasionalmente, frequentemente, sempre). A duração das práticas alimentares foi descrita de acordo com os meses ou anos de consumo da fórmula infantil ou leite.
- Quantidade de consumo de fórmula infantil: A quantidade específica de consumo de fórmula infantil por dia poderia ser obtida por meio de diários de dieta preenchidos pela mãe ou por meio de entrevistas (por exemplo, 1 a 3, 4 a 6 mamadeiras de fórmula infantil por dia).
- Período de consumo de fórmula infantil: A informação sobre o período de consumo de fórmula infantil (por exemplo, durante a noite ou durante o dia) foi obtida e descrito se houve associação entre alimentação noturna (mamadeira noturna) e cárie.
- Açúcar adicionado à fórmula infantil: Informação sobre a adição de açúcar na fórmula infantil foi extraída e descrito se houve associação entre o açúcar na fórmula infantil (mamadeira) e cárie.

- Concentração de flúor na fórmula infantil: A concentração de flúor na fórmula infantil foi classificada como *concentração de flúor relatada* quando o nível de flúor na fórmula infantil foi avaliado e *não relatada* se os níveis de flúor da fórmula infantil não estavam disponíveis.

Desfecho da cárie dentária: Definições de cárie foram retiradas diretamente dos estudos selecionados. Foi extraída informação sobre o índice de cárie utilizado e o dente examinado. Os estudos foram também classificados dependendo se a medida de cárie foi categorizada em níveis discretos (binários/politômicos) ou como uma variável contínua.

Covariáveis e ajuste para confundimento: O número e tipo de fatores de confundimento ajustados na análise foram extraídos.

- Abastecimento de água: Foram verificadas as informações sobre a concentração de flúor da água de abastecimento entre os estudos e conferido se houve ajuste dos resultados para os níveis de flúor da água.
- Hábitos de higiene bucal: Foram extraídas informações sobre escovação dental e verificadas a associação dos hábitos de higiene bucal com cárie e a dependência da associação fórmula infantil-cárie com as práticas de higiene.

Alimentação noturna e açúcar como causa da associação fórmula infantil-cárie: A *metodologia do desfecho substituto* [24] pode ser utilizada para determinar a que extensão o período de consumo (durante o dia ou à noite) e o conteúdo de açúcar na fórmula infantil estão implicados na associação entre fórmula infantil e cárie. Tal abordagem é possível se para cada criança existir informação sobre o período do dia em que a fórmula foi consumida e a concentração de açúcar na fórmula infantil. Usando modelos de regressão, a mudança em porcentagem no tamanho do coeficiente de regressão associado com fórmula infantil, com e sem ajuste para o período de consumo e concentração individual de açúcar na fórmula infantil, determina qual porcentagem do efeito da fórmula infantil na cárie está relacionada com o período de consumo e com o açúcar. A estratificação dos dados por período e adição de açúcar ou um teste de interação estatística pode estimar se o risco de



cárie dentária que está associado com o uso de fórmula infantil depende do consumo noturno ou da adição de açúcar à fórmula infantil.

*Avaliação da qualidade metodológica:* Os revisores determinaram os escores de qualidade utilizando uma modificação da escala de avaliação da qualidade de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*) [25]. Já que diferentes desenhos de estudos foram incluídos nesta revisão, a qualidade metodológica foi verificada por meio de diferentes conjuntos de critérios pertinentes a cada desenho. A avaliação da qualidade foi conduzida por um examinador e os resultados foram discutidos entre o grupo da revisão. Há nove itens para estudos de coorte prospectivos e retrospectivos e oito itens para estudos de caso-controle e transversais. Todos os estudos foram avaliados quanto às práticas alimentares infantis e cárie dental; ao ajuste para pelo menos um dos seguintes fatores: alimentação noturna, açúcar adicionado à fórmula, escovação dental e/ou condição socioeconômica; e descrição do tamanho da amostra, estimativas de ponto e medidas de variabilidade. Estudos de coorte foram avaliados quanto à representatividade dos grupos de expostos e não-expostos, mascaramento do examinador em relação às práticas alimentares, seguimento suficiente para diagnosticar a cárie e taxa de desistência (*drop-out*). Estudos de caso-controle e transversais foram avaliados quanto à representatividade de indivíduos com e sem cárie, mascaramento dos entrevistadores em relação à condição de cárie e taxa de resposta ao questionário e exame clínico.

*Síntese dos resultados:* Os odds ratios (OR) foram selecionados como a medida de associação entre fórmula infantil e cárie, já que eles foram tanto descritos ou poderiam ser calculados entre o maior número de estudos. Quando o estudo descrevia vários odds ratios para a fórmula infantil, ou quando o odds ratio não foi descrito, as seguintes suposições foram feitas para selecionar ou calcular o OR a ser apresentado na revisão: 1) quando a duração do aleitamento foi relatada, assumiu-se que a menor duração do aleitamento correspondia à maior, ou mais longa, duração de consumo de fórmula infantil; 2) quando o aleitamento foi relatado como uma variável sim/não, assumiu-se que não-aleitamento correspondia ao consumo de fórmula infantil; 3) quando o principal conteúdo da mamadeira foi a fórmula infantil, assumiu-se que o uso de mamadeira correspondia ao consumo de fórmula infantil;

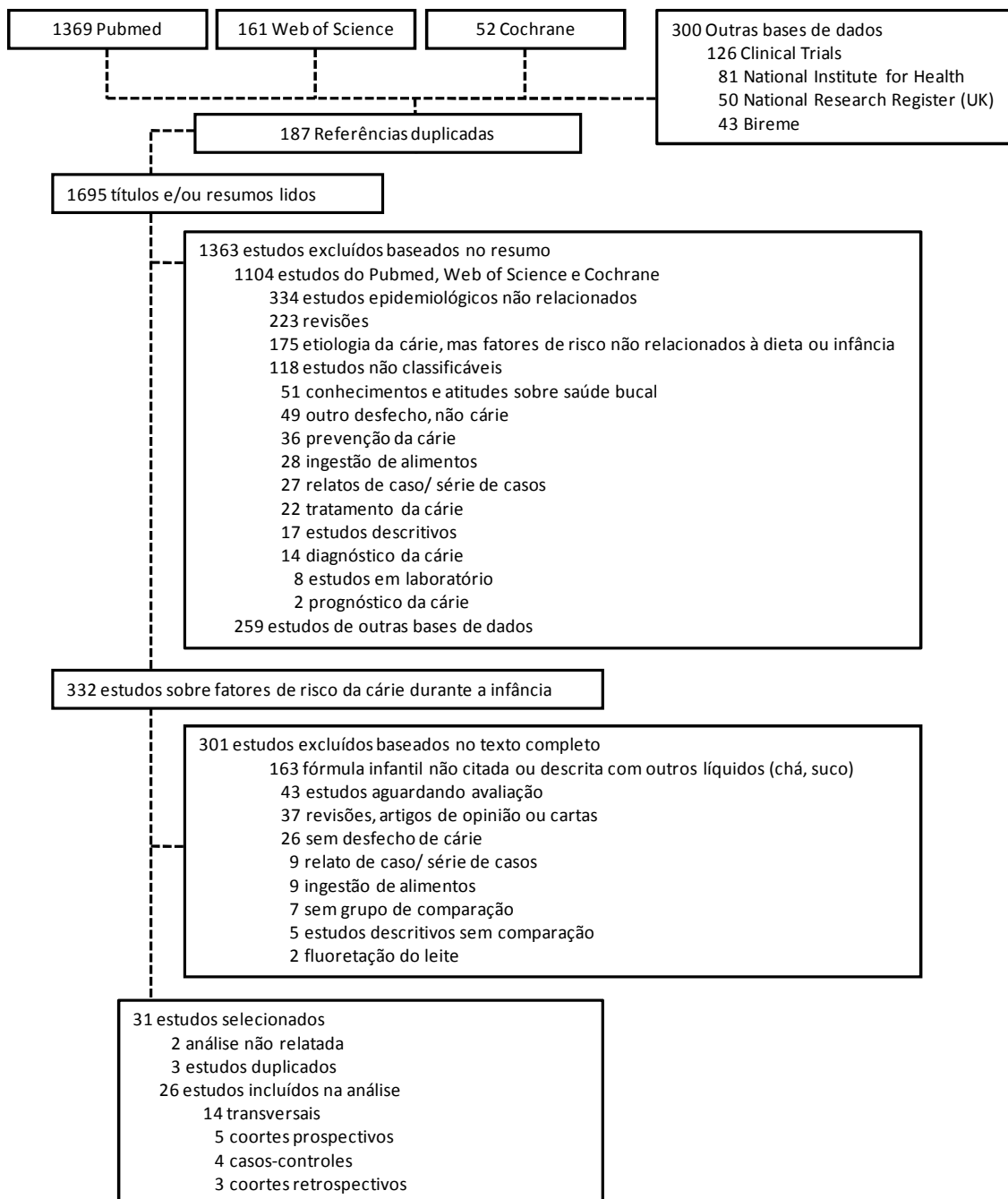
4) quando a fórmula infantil foi relatada como uma variável sim/não, assumiu-se que não-fórmula infantil correspondia ao aleitamento materno ou consumo de leite de vaca; 5) quando dados sobre diferentes modos de consumo da fórmula infantil (por exemplo, durante a noite, durante todo o dia, consumo geral de fórmula infantil, consumo de fórmula com açúcar) foram relatados, tais dados foram todos extraídos e os estudos agrupados de acordo com o tipo de consumo da fórmula infantil. O odds ratio global e intervalo de confiança de 95% (IC) foram calculados, utilizando-se modelos de efeito aleatório. A heterogeneidade estatística nos resultados foi quantificada usando o teste I-quadrado estatístico e o viés de publicação foi avaliado por meio de inspeção visual da assimetria no gráfico de funil e através do teste de Egger. Os softwares estatísticos Stata 10 (Stata Corp LP, College Station, Texas) e Biostat 5.0 (Universidade Federal do Pará-Brasil/Universidade de Maryland-EUA) foram utilizados para análise dos dados.

#### **4.5 RESULTADOS**

*Seleção dos artigos:* A busca realizada nas bases de dados reteve um total de 1.695 citações, no entanto, devido à estratégia de busca ter sido muito ampla, com o intuito de captar todos os artigos possíveis publicados sobre o assunto, muitas referências encontradas não se encaixaram nos critérios de inclusão. A figura 1 mostra o fluxograma dos estudos, da busca inicial até a inclusão final, com os motivos para exclusão. Após a seleção inicial, 332 estudos epidemiológicos relevantes em potencial encaixaram-se dentro dos critérios de inclusão e foram retidos para a avaliação do texto completo. Dentre os 332 estudos, 301 foram excluídos por falta de informação na avaliação da fórmula infantil e/ou cárie dentária (Apêndice I). A concordância entre os dois examinadores na seleção dos estudos foi considerada boa (coeficiente Kappa=0.8).

Trinta e um estudos foram identificados para inclusão nesta revisão sistemática. Dois estudos dentre os 31 não puderam ser incluídos na apresentação dos dados porque seus achados não foram descritos nas publicações [10, 26]. Três tentativas foram feitas para entrar em contato com os autores desses estudos (3 e 17 de dezembro de 2008 e 6 de março de 2009); um autor respondeu que não tinha dados sobre fórmula infantil, apenas aleitamento materno, e os outros esclareceram que a informação sobre a fórmula infantil estava disponível em um estudo prévio, porém com desfecho sendo a colonização por

*Streptococcus mutans* e não cárie dentária. Finalmente, 29 publicações apresentando resultados em 26 estudos originais sobre o efeito da alimentação com fórmula infantil na cárie dentária foram incluídos nesta revisão sistemática - três estudos foram relatos prévios ou artigos duplicados de estudos incluídos [27-29].



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção das publicações sobre fórmula infantil, aleitamento materno e cárie.

*Descrição dos estudos:* Tabela 1 apresenta as características dos 26 estudos observacionais. Os trabalhos foram publicados em inglês em periódicos científicos no período entre 1965 e 2008. Os estudos foram conduzidos em quatro continentes: dez estudos na América (nove na América do Norte e um na América do Sul), oito na Ásia, nove na Europa e três na Oceania. Um total de 14.493 indivíduos participaram dos estudos, e 10.350 foram incluídos na análise. A faixa etária dos participantes variou entre 1-7 anos de idade. Muitos estudos envolveram participantes em clínicas odontológicas públicas ou universitárias.

Desenho do estudo: Foram incluídos cinco estudos de coorte prospectivos [5, 6, 30-33], três estudos de coorte retrospectivos [16, 34, 35], quatro casos-controles [11, 36-38] e quatorze estudos transversais [8, 39-51].

Práticas de alimentação infantil: As informações sobre as práticas alimentares pregressas (em estudos retrospectivos) e presentes (em estudos prospectivos) foram obtidas a partir de entrevistas com a mãe da criança examinada, pessoalmente, por carta ou por telefone, ou por meio de questionários. O grupo de exposição foi definido como fórmula infantil em 23 estudos e como aleitamento materno em três estudos [5, 30, 38] (Tabela 1). Em todos os estudos a fórmula infantil foi citada como o único ou o principal conteúdo da mamadeira, e considerada o oposto ao aleitamento. Os estudos foram agrupados e avaliados de acordo com a prática de alimentação infantil: a tabela 1a reúne os estudos que apresentam dados sobre o consumo geral de fórmula infantil, a tabela 1b reúne os estudos com dados sobre o consumo de fórmula infantil durante a noite e a tabela 1c reúne os estudos com dados sobre o consumo de fórmula infantil com adição de açúcar.

- Frequência, duração e quantidade de consumo de fórmula infantil: A frequência de consumo de fórmula infantil foi *qualitativa* em 13 estudos [5, 8, 11, 16, 33, 34, 43, 45, 47-51], *quantitativa* em três estudos [31, 32, 39] e não foi descrita em dez estudos [30, 35-38, 40-42, 44, 46]. A duração do consumo de fórmula infantil e leite materno variou entre 1 dia até 48 meses e o tempo (meses) de consumo de fórmula infantil ou leite foi descrito na tabela 1. Nenhum estudo apresentou informação sobre a quantidade de fórmula infantil consumida. Apenas dois estudos citaram a marca do produto consumido: Tutelli [5], Enfamil e Similac [50].

- Período de consumo de fórmula infantil: Dezoito estudos apresentaram dados sobre o consumo geral de fórmula infantil, sem especificar se o consumo foi diurno ou noturno e, portanto, considerado como consumo diário [5, 16, 30-33, 36-39, 41, 43-47, 50, 51] (Tabela 1a). Doze estudos relataram o consumo de fórmula infantil durante a noite e madrugada [8, 11, 31, 34, 35, 38-40, 42, 43, 50, 51] (Tabela 1b). Alguns estudos apresentaram mais de uma informação: consumo geral e noturno de fórmula infantil [31, 38, 39, 43, 50, 51].
- Açúcar adicionado à fórmula infantil: Quatro estudos relacionaram a adição de açúcar à fórmula infantil [30, 42, 49, 52], porém não foram descritos o tipo e a quantidade de açúcar consumido junto com a fórmula (Tabela 1c).
- Concentração de flúor na fórmula infantil: Nenhum estudo apresentou dados sobre a concentração de flúor na fórmula infantil.

Desfecho da cárie dentária: A cárie foi descrita entre os diferentes estudos como uma medida do índice ceo-d/ceo-s, de acordo com os critérios da OMS (Tabela 1). Em um estudo, a cárie foi analisada pelo Índice de Cárie Precoce da Infância (*ECC Index*) [51] e em três estudos foi analisada como “cárie de mamadeira” (*nursing caries*) [11, 37, 38]. Diferentes pontos de corte foram utilizados nos 19 estudos, apresentando variável discreta, para classificar os sujeitos como portadores da doença cárie: indivíduos apresentando um ou mais dentes cariados [31, 33, 35, 39, 43, 46, 48, 49], uma ou mais superfícies cariadas [32, 40, 47, 50], um ou mais incisivos superiores cariados [34, 37], um ou mais incisivos superiores e inferiores cariados [8], um ou mais incisivos ou caninos cariados [44], dois ou mais incisivos superiores cariados [38], três ou mais superfícies cariadas em incisivos superiores [36], oito ou mais dentes cariados [42]. Nenhum estudo avaliou o impacto da fórmula infantil na dentição permanente. Sete estudos apresentaram os resultados como uma variável contínua [5, 11, 16, 30, 41, 45, 51].

Covariáveis e ajuste para confundimento: Dentre os 26 estudos incluídos na revisão, apenas cinco realizaram ajustes para fatores de confundimento [32, 39, 42, 43, 51] (Tabela 1).

**Tabela 1a.** Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na cárie dentária. Consumo geral de fórmula infantil.

| Referência             | Desenho | País          | Tamanho da amostra analisada (total) | Idade ao exame (anos) | Grupo de exposição                  | Grupo de comparação†                    | Frequência de uso de fórmula infantil           | Práticas de higiene bucal | Desfecho da cárie                      | # fatores de confundimento ajustados†† | Medida de variabilidade              | FI versus AM como objetivo primário da pesquisa | Qualidade dos estudos: # critérios atendidos/total |
|------------------------|---------|---------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|---|---|---------------------------|--|--|--------------------------------------|---|--|
| <b>Tank, 1965</b>      | CP      | EUA           | 246                                  | 1-6                   | Não AM (ms NR)                      | AM>3 ms                                 | NR  | NR                        | Índice ceos em dentes dc (contínuo)    | 0 (estratificado por flúor na água)    | p<0,05 (considerado fator de risco)  | sim   | 3 (9)  |
| <b>Alaluusua, 1990</b> | CP      | Finlândia     | 144 (200)                            | 5                     | AM por poucos ms                    | AM por muitos ms                        | Qualitativa (FI+AM)                             | NR                        | Índice ceos em dentes dc (contínuo)    | 0                                      | p>0,05                               | sim   | 3 (9)  |
| <b>Wendt, 1995</b>     | CP      | Suécia        | 593 (671)                            | 3                     | FI por 12 ms                        | Não FI por 12 ms                        | Quantitativa (2 vezes ao dia)                   | NR                        | Índice ceod ≥1 em dentes dc            | 0                                      | OR=6,41 (2,83-14,49)                 | não   | 6 (9)  |
| <b>Marshall, 2005</b>  | CP      | EUA           | 634 (690)                            | 4,5-6,8               | FI por ≤ 12 ms                      | Não FI por ≤ 12 ms                      | Quantitativa (FI+leite nas refeições e lanches) | NR                        | cos ≥1 em dentes dc                    | 2                                      | OR (ajustado)= 1,42 (0,69-2,89)      | não   | 7 (9)  |
| <b>Schluter, 2007</b>  | CP      | Nova Zelândia | 415 (1048)                           | 4                     | FI aos 0-24 ms                      | Não FI aos 0-24 ms                      | Qualitativa (FI+leite)                          | R (NS)                    | ceod ≥1 em dentes dc                   | 0                                      | OR=0,49 (0,30-0,78)                  | não   | 5 (9)  |
| <b>Forsman, 1974</b>   | CR      | Suécia        | 256 (262)                            | 4                     | FI aos 0-5 ms                       | AM aos 0-5 ms                           | Qualitativa (FIE)                               | NR                        | Índice ceod em dentes dc (contínuo)    | 0                                      | p>0,05                               | sim   | 7 (9)  |
| <b>Juambeltz, 1993</b> | CC      | EUA           | 60                                   | 1,5-4,5               | FI (ms NR)                          | Leite (ms NR)                           | NR  | NR                        | Índice ceos ≥3 em IM dc                | 0                                      | OR=2,34 (0,88-6,24)                  | não   | 3 (8)  |
| <b>Ayhan, 1996</b>     | CC      | Turquia       | 141 (342)                            | 2-5                   | FI aos 0-48 ms                      | AM aos 0-48 ms                          | NR  | R (NS)                    | "cárie de mamadeira" ≥1 em IM dc       | 0                                      | OR=1,98 (0,74-5,27)                  | não   | 2 (8)  |
| <b>Oulis, 1999</b>     | CC      | Grécia        | 260                                  | 3-5                   | AM < 40 dias                        | AM > 40 dias                            | NR  | NR                        | "Cárie de mamadeira" ≥2 em IM dc       | 0                                      | OR=2,76 (1,67-4,57)                  | não   | 2 (8)  |
| <b>Walton, 1981</b>    | T       | EUA           | 149 (370)                            | 2-7                   | FI por 12 ms                        | FI por ≤ 12 ms                          | NR  | NR                        | Índice ceos em dentes dc (contínuo)    | 0                                      | p<0,005 (considerado fator de risco) | não   | 3 (8)  |
| <b>Hallet, 2002</b>    | T       | Austrália     | 3308 (3375)                          | 4-5,9                 | IF for > 12 mos                     | No IF                                   | Qualitativa (FI+leite)                          | NR                        | Índice ceod ≥1 em dentes dc            | 6                                      | OR (ajustado)= 1,37 (1,11-1,68)      | não   | 8 (8)  |
| <b>Hallet, 2006</b>    | T       | Austrália     | 1202 (2515)                          | 4-5                   | FI (ms NR)                          | AM (ms NR)                              | NR  | R (S)                     | Índice ceos ≥1 em I/C dc               | 0                                      | OR= 1,05 (0,83-1,33)                 | não   | 5 (8)  |
| <b>Chan, 2002</b>      | T       | Hong Kong     | 90 (666)                             | 1-3                   | FI (ms NR) (idade maior no desmame) | Não FI (ms NR) (idade menor no desmame) | Qualitativa (FI+AM)                             | R (S)                     | Índice ceod ≥1 em dentes dc (contínuo) | 0                                      | p=0,001 (considerado fator de risco) | não   | 6 (8)  |

|                               |   |            |           |          |                |                     |                         |        |  |    |                                      |     |       |
|-------------------------------|---|------------|-----------|----------|----------------|---------------------|-------------------------|--------|--|----|--------------------------------------|-----|-------|
| <b>Bray, 2003</b>             | T | EUA        | 74        | 1-5      | FI (ms NR)     | Não FI (ms NR)      | NR                      | NR     | Índice ceod $\geq 1$ em dentes dc              | 0  | p=0,719                              | não | 4 (8) |
| <b>Jin, 2003</b>              | T | Coréia     | 383       | 6 ms-5   | FI (ms NR)     | AM (ms NR)          | Qualitativa (FI+leite)  | NR     | Índice ceos $\geq 1$ em dentes dc              | 0  | OR= 1,14 (0,53-2,48)                 | sim | 5 (8) |
| <b>Vachirarojipisan, 2004</b> | T | Taiilândia | 130 (520) | 6 ms-1.5 | FI (ms NR)     | AM (ms NR)          | Qualitativa (FI+leite)  | R (NS) | Índice de Cárie Precoce da Infância (contínuo) | 2  | p=0,018 (considerado fator protetor) | sim | 5 (8) |
| <b>Caplan, 2008</b>           | T | EUA        | 90 (175)  | 1-5      | FI por > 12 ms | FI por $\leq 12$ ms | Qualitativa (FIE)       | R (NS) | cod $\geq 1$ em dentes dc                      | 0  | OR= 3,76 (1,16-12,20)                | não | 2 (8) |
| <b>Mohebbi, 2008</b>          | T | Irã        | 488 (504) | 1-3      | FI (ms NR)     | AM (ms NR)          | Quantitativa (FI+leite) | NR     | Índice ceod $\geq 1$ em dentes dc              | 10 | OR (ajustado)= 2,7 (0,6-12,2)        | sim | 8 (8) |

§ Legenda: CP: Coorte prospectivo, CR: Coorte retrospectivo, CC: Caso-controlado, T: Transversal, R: Relatado, NR: Não relatado, AM: aleitamento materno, FI: uso de fórmula infantil, FIE: uso exclusivo de fórmula infantil, ms: meses, ceod: dente cariado exfoliado e obturado; ceos: superfície cariada exfoliada e obturada, dc: decíduo, I: Incisivo, IM: Incisivo maxilar, C: Canino, S: Significativo ao nível de 5%, NS: Não significativo ao nível de 5%, #, número, OR= odds ratio (razão de chances).

† Quando idade da prática alimentar infantil não foi relatada no estudo, assumiu-se que ocorreu durante os primeiros 24 meses de vida (0-24 ms).

†† Estudos relataram resultados ajustados para idade ao exame bucal e ingestão de flúor-Marshall, 2005), aleitamento materno, dormir com mamadeira, sugar mamadeira durante o dia, conteúdo da mamadeira, alimentação sólida, uso de copo (Hallett, 2002), idade e número de dentes (Vachirarojipisan, 2004), duração do aleitamento materno, duração do uso de mamadeira, aleitamento noturno, mamadeira noturna, alimentação noturna, ingestão diurna de açúcar, idade, gênero, instrução dos pais, renda familiar (Mohebbi, 2008).

**Tabela 1b.** Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na cárie dentária. Consumo noturno de fórmula infantil.

| Referência§            | Desenho | País           | Tamanho da amostra analisada (total) | Idade ao exame (anos) | Grupo de exposição†    | Grupo de comparação†       | Frequência de uso de fórmula infantil   | Práticas de higiene bucal | Desfecho da cárie                              | # fatores de confundimento ajustados†† | Medida de variabilidade             | FI versus AM como objetivo primário da pesquisa | Qualidade dos estudos: # critérios atendidos/total |
|------------------------|---------|----------------|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------------|---|---------------------------|--|--|-------------------------------------|---|--|
| Wendt, 1995            | CP      | Suécia         | 593 (671)                            | 3                     | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | NR                                      | NR                        | Índice ceod ≥1 em dentes dc                    | 0                                      | OR=1,36 (0,84-2,22)                 | não   | 6 (9)  |
| King, 2003             | CR      | China          | 65 (353)                             | 1-4                   | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | Qualitativa (FIE)                       | R (NS)                    | Índice ceod ≥1 em IM dc                        | 0                                      | OR=0,65 (0,24-1,79)                 | não   | 5 (9)  |
| Bankei, 2006           | CR      | Suécia         | 221 (271)                            | 2-3                   | FI à noite (ms NR)     | AM à noite (ms NR)         | NR                                      | R (NS)                    | Índice ceod ≥1 em dentes dc                    | 0                                      | NS (valores NR)                     | não   | 6 (9)  |
| Oulis, 1999            | CC      | Grécia         | 231 (260)                            | 3-5                   | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | NR                                      | NR                        | “cárie de mamadeira” ≥2 em IM dc               | 0                                      | OR=4,05 (2,31-7,08)                 | não   | 2 (8)  |
| Shantinath, 1996       | CC      | EUA            | 200                                  | 2-4,5                 | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | Qualitativa (FI+leite)                  | NR                        | “cárie de mamadeira” ≥1 em IM dc (contínuo)    | 0                                      | p<0,01 (considerado fator de risco) | não   | 2 (8)  |
| Kroll, 1967            | T       | EUA            | 79                                   | 1-7                   | IF à noite aos 0-48 ms | Não FI à noite aos 0-48 ms | Qualitativa (FI+leite)                  | NR                        | Índice ceod ≥1 em l dc                         | 0                                      | OR=7,25 (2,44-21,57)                | não   | 2 (8)  |
| Al Ghanim, 1998        | T       | Arábia Saudita | 369 (446)                            | 3-5                   | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | NR                                      | R (NS)                    | Índice ceod ≥8 em dentes dc                    | 0                                      | OR= 2,52 (1,66-3,84)                | não   | 7 (8)  |
| Ramos-Gomez, 1999      | T       | EUA            | 83 (220)                             | 1-6                   | FI à noite aos 12 ms   | AM à noite aos 12 ms       | NR                                      | NR                        | Índice ceos ≥1 em IM dc                        | 0                                      | OR=0,22 (0,05-0,94)                 | sim   | 2 (8)  |
| Hallet, 2002           | T       | Austrália      | 3308 (3375)                          | 4-5,9                 | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | Qualitativa (FI+leite)                  | NR                        | Índice ceod ≥1 em dentes dc                    | 6                                      | OR (ajustado)= 1,55 (1,32-1,81)     | não   | 8 (8)  |
| Vachirarojipisan, 2004 | T       | Tailândia      | 130 (520)                            | 6 ms-1,5              | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | Qualitativa (FI+leite)                  | R (NS)                    | Índice de Cárie Precoce da Infância (contínuo) | 2                                      | p=0,661                             | sim   | 5 (8)  |
| Caplan, 2008           | T       | EUA            | 171 (175)                            | 1-5                   | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | Qualitativa (FI+AM)                     | R (NS)                    | cos ≥1 em dentes dc                            | 0                                      | OR= 1,89 (0,88-4,02)                | não   | 2 (8)  |
| Mohebbi, 2008          | T       | Irã            | 488 (504)                            | 1-3                   | FI à noite (ms NR)     | Não FI à noite (ms NR)     | Quantitativa (FI+leite e # vezes/noite) | NR                        | Índice ceod ≥1 em dentes dc                    | 10                                     | OR (ajustado)= 5,5 (2,1-14,1)       | sim   | 8 (8)  |

§ Legenda: CP: Coorte prospectivo, CR: Coorte retrospectivo, CC: Caso-controlado, T: Transversal, R: Relatado, NR: Não relatado, AM: aleitamento materno, FI: uso de fórmula infantil, FIE: uso exclusivo de fórmula infantil, ms: meses, ceod: dente cariado exfoliado e obturado; ceos: superfície cariada exfoliada e obturada, dc: decíduo, l: Incisivo, IM: Incisivo maxilar, C: Canino, NS: Não significativo ao nível de 5%, #: número, OR= odds ratio (razão de chances), † Quando idade da prática alimentar infantil não foi relatada no estudo, assumiu-se que ocorreu durante os primeiros 24 meses de vida (0-24 ms).

†† Estudos relataram resultados ajustados para aleitamento materno, dormir com mamadeira, sugar mamadeira durante o dia, conteúdo da mamadeira, alimentação sólida, uso de copo (Hallet, 2002), idade e número de dentes (Vachirarojipisan, 2004), método de nutrição (aleitamento versus mamadeira) duração do aleitamento materno, duração do uso de mamadeira, aleitamento noturno, alimentação noturna, ingestão diurna de açúcar, idade, gênero, instrução dos pais, renda familiar (Mohebbi, 2008).



**Tabela 1c.** Descrição dos estudos sobre os efeitos do uso da fórmula infantil na cárie dentária. Consumo de fórmula infantil com adição de açúcar.

| Referência§             | Desenho | País           | Tamanho da amostra analisada (total) | Idade ao exame (anos) | Grupo de exposição†       | Grupo de comparação†                 | Frequência de uso de fórmula infantil | Práticas de higiene bucal | Desfecho da cárie                   | # fatores de confundimento ajustados†† | Medida de variabilidade                                 | FI versus AM como objetivo primário da pesquisa | Qualidade dos estudos: # critérios atendidos/total |
|-------------------------|---------|----------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|--|---|---|--|
| <b>Tank, 1965</b>       | CP      | EUA            | 246                                  | 1-6                   | FI com açúcar (ms NR)     | Não FI com açúcar (ms NR)            | NR                                    | NR                        | Índice ceos em dentes dc (contínuo) | 0                                      | p>0,05  | sim   | 3 (9)  |
| <b>Al Ghanim, 1998</b>  | T       | Arábia Saudita | 446                                  | 3-5                   | FI com açúcar (ms NR)     | Não FI com açúcar (ms NR)            | NR                                    | R (NS)                    | Índice ceod ≥8 em dentes dc         | 4                                      | OR (ajustado)= 1,74 (Intervalo de confiança NR), p=0,04 | não   | 7 (8)  |
| <b>Olmez, 2003</b>      | T       | Turquia        | 44 (95)                              | 9 ms-4,7              | FI com açúcar aos 9-37 ms | AM aos 9-37 ms                       | Qualitativa (FI+leite)                | R (NS)                    | cod ≥1 em dentes dc                 | 0                                      | OR= 4,91 (0,55-43,53)                                   | não   | 2 (8)  |
| <b>Rosenblatt, 2004</b> | T       | Brasil         | 468                                  | 1-3                   | FI com açúcar (ms NR)     | AM+ copo de leite com açúcar (ms NR) | Qualitativa (FIE)                     | R (S)                     | Índice ceod ≥1 em dentes dc         | 0                                      | OR= 0,71 (0,47-1,10)                                    | sim   | 5 (8)  |

§ Legenda: CP: Coorte prospectivo, T: Transversal, R: Relatado, NR: Não relatado, AM: aleitamento materno, FI: uso de fórmula infantil, FIE: uso exclusivo de fórmula infantil, ms: meses, ceod: dente cariado exfoliado e obturado; ceos: superfície cariada exfoliada e obturada, dc: decíduo, Significativo ao nível de 5%, NS: Não significativo ao nível de 5%, #: número, OR= odds ratio (razão de chances).

† Quando idade da prática alimentar infantil não foi relatada no estudo, assumiu-se que ocorreu durante os primeiros 24 meses de vida (0-24 ms).

†† Estudos relataram resultados ajustados para índice de placa, frequência de consumo de refrigerantes, frequência de consumo de doces e idade durante primeira consulta odontológica (al Ghanim, 1998).

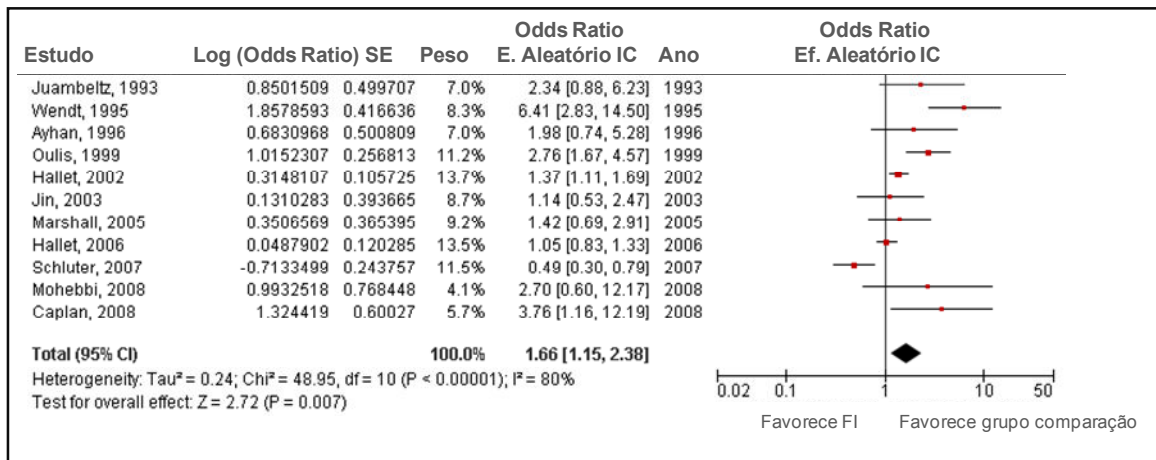
- Abastecimento de água: Quatorze estudos forneceram informação sobre os níveis de flúor da água de abastecimento [5, 16, 30, 34, 35, 37, 38, 41, 43, 44, 47-49, 51]. Em doze estudos, foram descritos baixos níveis permanentes de flúor na água [5, 16, 34, 35, 37, 38, 43, 44, 47-49, 51]: concentração de flúor menor que 0,1 ppm [35]; <0,2 ppm [16]; <0,3 ppm [43, 44] e menor que 0,5 ppm [37]. Sete estudos não especificaram em valores o nível de flúor na água e somente descreveram como suprimento de água não fluoretado [5, 34, 38, 47-49, 51]. Em dois estudos o efeito da fórmula infantil foi avaliado em regiões geográficas com diferentes níveis de flúor [30, 41]: os níveis contrastantes foram descritos como fluoretado (1.0 ppm) versus não fluoretado [30] e adequadamente versus inadequadamente fluoretado [41]. Dentre os dois estudos nos quais a variabilidade geográfica foi observada, um estudo [30] estratificou os resultados por cidade, uma fluoretada e a outra não, e mostrou uma associação estatisticamente significativa para ambas as cidades, porém com uma prevalência maior de cárie dentária associada com o consumo de fórmula infantil na região com nível mais baixo de flúor na água. O segundo estudo descreveu o teste de interação avaliando a associação entre práticas alimentares infantis e a água consumida sobre a prevalência de cárie, mostrando resultados não significativos [41].
- Hábitos de higiene bucal: As práticas de escovação dental foram descritas em 11 estudos [33-35, 37, 42, 44, 45, 48-51] (Tabela 1). Dentre eles, observou-se a associação entre escovação dental e uma menor prevalência de cárie em três estudos [44, 45, 49]. Apenas um estudo ajustou a medida de associação fórmula infantil-cárie para o fator escovação, mas o resultado não foi significativo [42]. No estudo de coorte conduzido por Wendt e colaboradores [29, 31], foi descrito que as crianças que permaneceram livres de cárie por um ou dois anos apresentaram boa higiene bucal, ausência de placa visível e não tinham sido alimentadas durante a noite ou ingerido líquidos adocicados quando estavam com sede. No entanto, como a variável “fórmula infantil” não foi incluída no modelo final de regressão logística, não foi possível analisar a influência de tais fatores na proporção de cárie relacionada com a fórmula.

Alimentação noturna e açúcar como causa da associação fórmula infantil-cárie: Nenhum estudo aplicou o método da avaliação do marcador substituto para estimar em que extensão o período de consumo e o conteúdo de açúcar na fórmula infantil explica associações significativas da fórmula infantil-cárie. Seis estudos relataram informação sobre o consumo geral e noturno de fórmula infantil [31, 38, 39, 43, 50, 51], e uma publicação apresentou seus resultados estratificados por período de consumo. Este estudo apresentou associação entre o consumo de fórmula infantil e cárie dentária entre crianças com uso exclusivo de mamadeira noturna contendo fórmula infantil [39]. Todavia, os resultados sobre a associação entre consumo de fórmula infantil restrito às crianças que receberam mamadeira exclusivamente durante o dia e cárie não foram apresentados, e a comparação entre ambos os períodos – mamadeira diurna e noturna – não foi possível. Do mesmo modo, apenas um estudo apresentou dados sobre o consumo geral de fórmula infantil (considerado sem açúcar) e com adição de açúcar [30], porém não foram realizadas comparações entre as concentrações de açúcar nas fórmulas ou testes estatísticos.

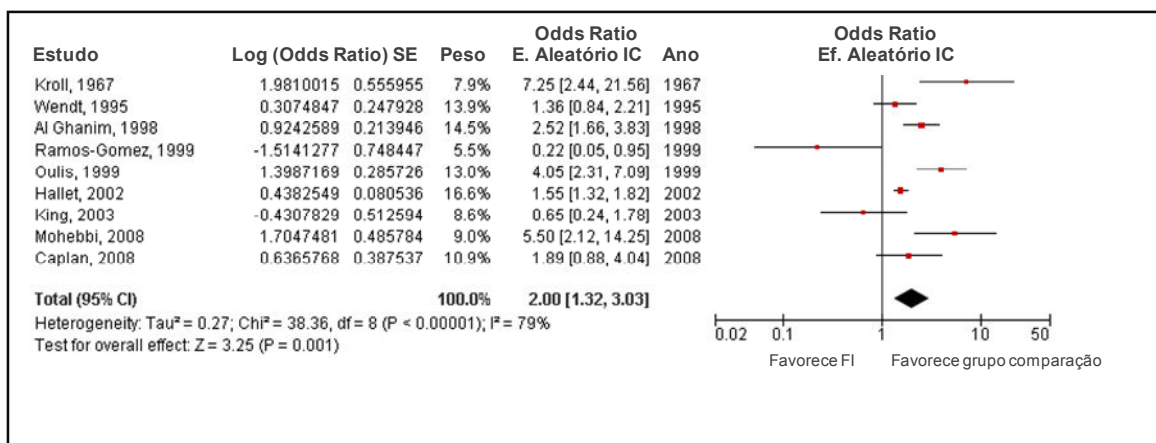
*Avaliação da qualidade metodológica:* A qualidade metodológica variou entre os estudos, com estudos de coorte preenchendo mais critérios de qualidade do que estudos de caso-controle e transversais (Tabela 1). Os estudos de caso-controle receberam os piores escores. A avaliação das práticas alimentares infantis, taxa de seguimento e descrição dos resultados foram itens considerados adequados nos estudos revisados. Os fatores de confundimento não foram rotineiramente analisados; três estudos [39, 42, 43] ajustaram para pelo menos um dos seguintes fatores de confusão: alimentação noturna, açúcar adicionado à fórmula, escovação dental e/ou condição socioeconômica. Os pontos fracos comumente identificados foram a representatividade dos grupos e a falta de descrição nos estudos quanto às taxas de não-resposta, quanto ao desconhecimento (mascaramento) dos entrevistadores sobre a presença da doença cárie (condição de caso) e ao desconhecimento dos examinadores clínicos sobre o consumo de fórmula infantil (Apêndice K).

*Síntese dos resultados:* O odds ratio global da relação entre o consumo geral (Tabela 1a) e noturno (Tabela 1b) de fórmula infantil e cárie dentária foi 1,7 (IC 1,2-2,4) e 2,0 (IC 1,3-3,0), respectivamente, utilizando-se modelos de efeito aleatório (Figura 2 e 3). Seis estudos da

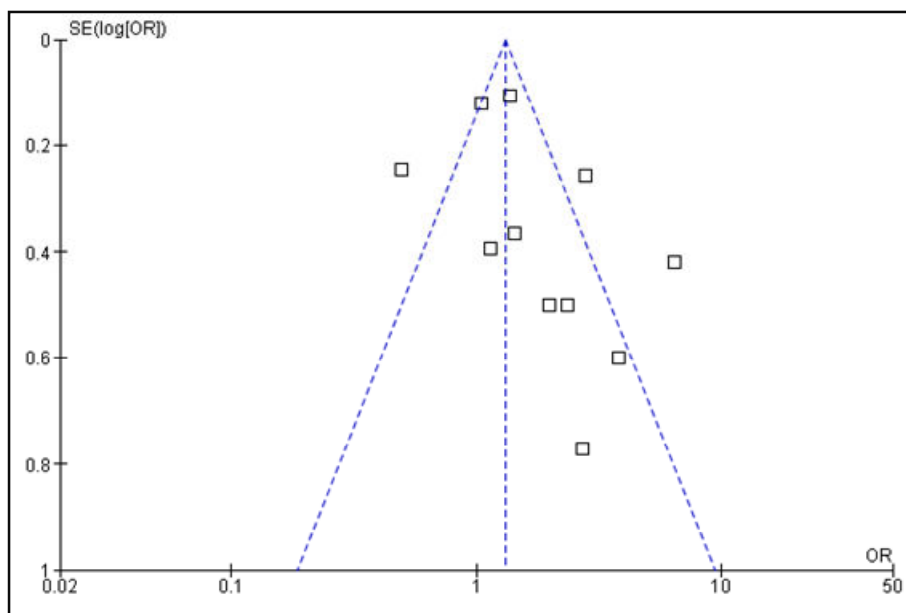
tabela 1a [5, 16, 30, 41, 45, 46] e três estudos da tabela 1b [11, 35, 51] não foram incluídos no forest plot ou na estimativa combinada porque não foi possível obter um odds ratio dos dados disponíveis. Não foi obtida uma estimativa combinada dos estudos apresentando resultados para a adição de açúcar à fórmula infantil (Tabela 1c) já que apenas dois estudos apresentavam odds ratio com intervalo de confiança calculado [48, 49]. Foi observada a heterogeneidade significativa na magnitude do odds ratio entre os estudos da tabela 1a ( $I^2=80\%$ ,  $p$ -valor  $< 0,00001$ ) e tabela 1b ( $I^2=79\%$ ,  $p$ -valor  $< 0,00001$ ), sugerindo que o odds ratio global deve ser interpretado com cautela. O gráfico de funil apresentou pequena evidência visual de viés de publicação (Figura 4 e 5), e o teste de Egger comprovou estatisticamente a ausência deste viés (Tabela 1a:  $p=0,189$ ; Tabela 1b:  $p=0,538$ ).



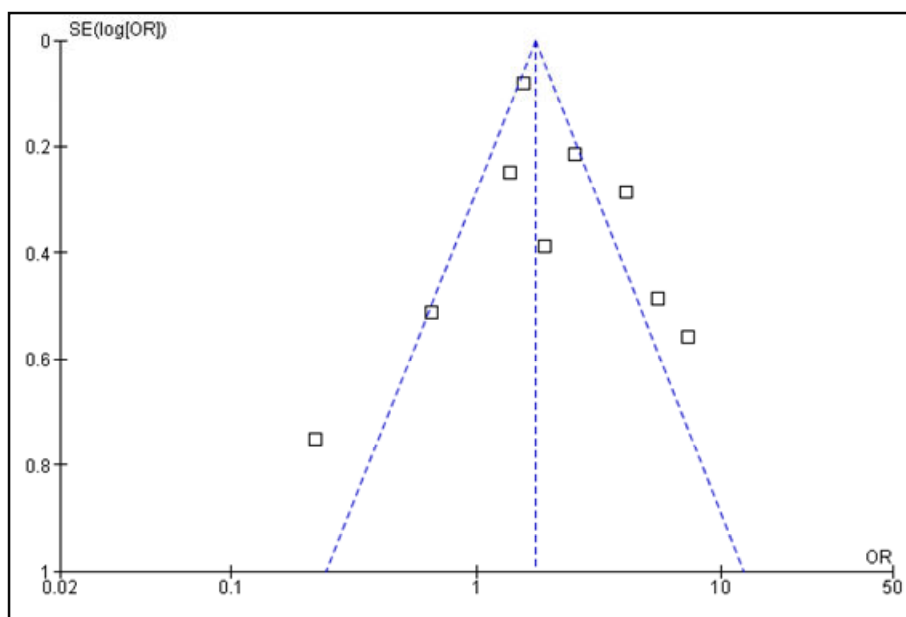
**Figura 2.** Forrest plot do odds ratio da associação entre consumo geral de fórmula infantil e cárie dentária (Estudos da tabela 1a). A estimativa global no gráfico deve ser interpretada com cautela devido à significativa heterogeneidade entre os estudos.



**Figura 3.** Forrest plot do odds ratio da associação entre consumo noturno de fórmula infantil e cárie dentária (Estudos da tabela 1b). A estimativa global no gráfico deve ser interpretada com cautela devido à significativa heterogeneidade entre os estudos.



**Figura 4.** Gráfico de funil apresentando pequena assimetria entre os estudos avaliando o consumo geral de fórmula infantil (Estudos da tabela 1a), porém o teste de Egger encontrou ausência estatística de viés de publicação.



**Figura 5.** Gráfico de funil apresentando simetria entre os estudos avaliando o consumo noturno de fórmula infantil (Estudos da tabela 1b) e portanto ausência de viés de publicação, comprovada pelo teste de Egger.

Em oito estudos (30%), a avaliação da relação entre fórmula infantil versus aleitamento e cárie dentária foi o objetivo primário dos estudos.

#### 4.6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática sugeriu que o consumo de fórmula infantil durante a primeira infância pode estar associado com um risco aumentado de cárie dentária na dentição decídua, quando comparado com o aleitamento materno ou consumo de leite de vaca. O tamanho do risco variou entre os estudos e as comparações entre os resultados dos trabalhos com o objetivo de avaliar o impacto da associação fórmula infantil-cárie foram difíceis de serem feitas, devido à heterogeneidade entre os estudos. A falta de um desenho apropriado, análise e controle para fatores de confundimento em potencial tornaram a validade dos estudos questionável. Além disso, nenhum trabalho individual realizou análises estatísticas referentes à possibilidade da alimentação noturna ou adição de açúcar na fórmula infantil serem responsáveis pela cárie.

Um número limitado de estudos foram incluídos nessa revisão, devido à falta de informação detalhada sobre fórmula infantil nas seções de *Métodos* e *Resultados* dos estudos. O processo de seleção apresentou dificuldades durante sua execução. Um número muito grande de citações foram retidas, porém a estratégia de busca estabelecida não poderia ser limitada ou restringida, já que nenhuma referência que tratasse da fórmula infantil poderia ser perdida. O unitermo “aleitamento materno” é muito mais sensível que “fórmula infantil” e a maioria das referências encontradas relacionavam-se ao aleitamento e cárie, mas não à fórmula infantil. Os estudos que descreviam apenas as práticas de aleitamento materno e uso de mamadeira tiveram que ser excluídos porque eles não especificavam se dentre os conteúdos da mamadeira constava a fórmula infantil, e muitos deles perderam a oportunidade de avaliar o efeito da fórmula infantil na cárie dentária por não coletar informação sobre os líquidos consumidos na mamadeira. O uso da mamadeira não pode ser considerado como o grupo de comparação (ou grupo oposto) ao aleitamento ou representativo do consumo de fórmula infantil; é muito provável que as crianças, no período de desmame, sejam alimentadas com mamadeiras contendo líquidos cariogênicos, como suco adoçados, chás e refrigerantes, e não apenas leite ou fórmula infantil. Da mesma forma, as mamadeiras podem ser oferecidas para lactentes ao mesmo tempo em que eles são amamentados na mãe. Dados relativos à frequência, quantidade e duração, marca comercial e composição da fórmula infantil não foram frequentemente relatados nos estudos que avaliaram o efeito da fórmula sobre a cárie. Além disso, apenas oito estudos

nesta revisão verificaram a associação entre cárie e fórmula infantil como seu objetivo primário.

A maioria dos estudos utilizaram um desenho retrospectivo, o qual aumenta a possibilidade de viés de memória nos relatos dos pais ou responsáveis acerca da saúde bucal e práticas alimentares de seus filhos. De um modo geral, a qualidade dos estudos foi muito precária. Alguns deles apenas atenderam a dois/três de um total de oito/nove critérios de qualidade. As informações sobre mascaramento ou taxas de resposta foram raramente descritas. Devido à falta de informação precisa sobre os métodos e a condução da pesquisa, os estudos não puderam alcançar critérios razoáveis de qualidade. Também, muitos trabalhos apresentaram diferentes objetivos ou os autores não utilizaram medidas semelhantes para a exposição e o desfecho. O tipo e a quantidade de dentes examinados variaram entre os estudos e foram observados pelo menos oito pontos de corte diferentes para as medidas de desfecho. Se uma criança tinha uma superfície de um dente cariada, ela poderia estar no grupo-caso em um estudo, ou no grupo-comparação em outro estudo, dependendo da metodologia proposta em cada um deles. Além do desfecho, a definição do grupo de exposição foi igualmente diversa: fórmula infantil, mamadeira com fórmula infantil e leite, fórmula infantil e leite materno, idade de desmame da fórmula infantil, fórmula infantil com açúcar, fórmula infantil durante a noite, mamadeira utilizada durante o dia, criança colocada para dormir com a mamadeira, dentre outros. A fórmula infantil poderia ter sido administrada de forma exclusiva, mista com leite materno ou qualquer outro tipo de leite, durante um período curto ou longo de tempo. Os meses de consumo de fórmula infantil ou leite materno também variaram entre os estudos. O método e o instrumento de coleta de dados utilizados pelos pesquisadores incluíram questionários previamente testados, questionários não validados e não testados, autorrelato da mãe ou do responsável, entrevista presencial ou por telefone, questionários enviados por correio, longos diários de dieta ou simplesmente uma ficha com poucas questões a serem respondidas. Assim, um fator complicador ao combinar os resultados dos estudos epidemiológicos na revisão presente foi a diversidade do consumo de fórmula infantil e a falta de consenso na definição e classificação da cárie dentária. Desse modo, a estimativa da associação entre fórmula infantil e cárie deve ser avaliada com cautela, já que um alto grau de heterogeneidade clínica, metodológica e de resultados foi observado entre os estudos.

O confundimento pode ter interferido na associação entre fórmula infantil e cárie. Alguns fatores que predizem de maneira acentuada o desenvolvimento da cárie são o consumo de doces, instrução materna, bebidas contendo açúcar e hábitos de higiene [10, 53]. A prematuridade e doenças durante os primeiros anos de vida estão relacionadas como fatores causais na prevalência da cárie em crianças em idade escolar; as doenças da infância em grupos socialmente menos favorecidos podem levar ao uso frequente de antibióticos, ao consumo de substâncias adoçadas utilizadas para acalmar a criança ou “substituir a fome” e a um consumo maior de substâncias açucaradas entre as refeições, os quais podem aumentar a prevalência da cárie [54]. A cárie dental em crianças pré-escolares pode ter um gradiente social, com a cárie sendo mais comum em crianças de famílias de nível social inferior. Estes fatores sociais, comportamentais e psicológicos devem ser levados em consideração na análise da relação entre fórmula infantil/aleitamento e cárie. A frequência, duração e período do aleitamento artificial e natural são também fatores importantes, influenciando o tamanho e a direção da associação. Os determinantes do aleitamento artificial frequentemente relacionados à cárie precoce da infância em crianças pequenas e descritos em estudos anteriores são os conteúdos adoçados das mamadeiras, uso além de 12 meses de idade, colocar a criança para dormir com uma mamadeira e sugar constantemente a mamadeira durante o dia [21, 55, 56]. Como pôde ser observado, poucos estudos nesta revisão controlaram seus resultados para fatores de confundimento de ordem social ou comportamental [39, 42, 43], e muitos estudos não incluíram variáveis como classe social, hábitos de higiene e frequência e quantidade de alimentos açucarados consumidos, os quais poderiam ser avaliados com a associação fórmula infantil-cárie. Com tantos fatores atuando diretamente na prevalência da cárie, é provável que a falta de ajuste para estes fatores nos estudos revisados pode ter levado a associações incorretas.

Muitos estudos reportaram níveis permanentes de flúor na água de abastecimento, sem comparação entre comunidades fluoretadas e não fluoretadas, e portanto nenhuma conclusão pode ser feita quanto à possibilidade de ser o flúor na água um fator de confundimento em potencial. Os estudos que apresentaram estratificação dos resultados pela presença/ausência de fluoretação da água ou teste de interação entre as práticas alimentares e flúor mostraram que a associação fórmula infantil-cárie não dependeu do nível de fluoretação. Todavia, um estudo não incluído nesta revisão, ao avaliar a incidência



de cárie entre crianças amamentadas, mostrou que não foi observado diferença significativa na comunidade fluoretada entre as proporções de indivíduos com baixos e altos escores de CPOD, enquanto uma diferença estatística foi encontrada na comunidade com níveis insuficientes de flúor na água [57]. Em comunidades fluoretadas, as crianças podem estar protegidas contra a cárie devido ao flúor na água, e o efeito da alimentação infantil na cárie dental pode ser menor. No entanto, a influência da fluoretação da água na associação fórmula infantil-cárie permanece inconclusiva, já que não foi possível conduzir esse tipo de análise nesta revisão.

Mais importante que o consumo de fórmula infantil ou leite materno, parecem ser o período e frequência de consumo e a presença de agentes açucarados. As mães costumam relatar que utilizam alimentos e bebidas adoçadas por diferentes razões, como melhorar o gosto do alimento, acalmar a criança ou simplesmente porque a criança “gosta de açúcar”. A adição de líquidos açucarados à mamadeira, como suco, refrigerantes e chás, aumenta substancialmente o risco à cárie [58-62]. No entanto, quando o conteúdo da mamadeira é restrito à fórmula infantil, a adição de açúcar parece não ser suficiente para levar ao desenvolvimento de lesões cariosas, como foi demonstrado pelos estudos revisados que avaliaram a fórmula infantil com adição de açúcar [30, 49, 52]. Por outro lado, muitas fórmulas infantis disponíveis no mercado contêm carboidratos fermentáveis, fornecendo um alto potencial para a cárie; um estudo *in vitro* demonstrou que algumas fórmulas infantis na América do Norte têm potencial cariogênico similar à sacarose, devido à adição de xarope de milho e polímeros de glicose [23]. Nesta revisão, o tamanho do odds ratio global foi maior para o consumo noturno de fórmula infantil, quando comparado com o consumo geral. Em um estudo revisado, a comparação entre o uso de mamadeira com fórmula infantil e leite materno não foi associado com a cárie dentária; entretanto, a oferta da mamadeira durante a noite foi uma variável estatisticamente significativa no modelo estatístico multivariado [39]. Em outra situação, as crianças que adormeceram com o bico do seio materno em suas bocas tiveram uma prevalência de cárie estatisticamente maior do que aquelas utilizando a mamadeira, porém não dormindo com ela, enquanto o consumo de apenas fórmula infantil não esteve relacionado com a doença [37]. Embora espera-se que a adição do açúcar e o período de consumo da fórmula infantil, principalmente durante a noite, influencie a

associação entre fórmula infantil e cárie, os estudos perderam a oportunidade de avaliar até que ponto tais fatores podem explicar esta associação.

Há algumas limitações nesta revisão sistemática. Primeiramente, os estudos incluídos, em geral, tenderam a apresentar uma baixa qualidade. Em segundo lugar, não foi possível avaliarmos 43 referências, 34 apresentadas em idiomas estrangeiros e nove estudos em periódicos não encontrados e, assim, o viés de seleção não pôde ser descartado. Muitos estudos selecionados na primeira etapa foram apresentados em idiomas diferentes do inglês e português, publicados em revistas não encontradas facilmente. Quarenta e seis estudos foram publicados em chinês, alemão, espanhol, francês, polonês, japonês, dinamarquês, russo, croata e tcheco. Doze estudos foram traduzidos e nenhuma informação sobre o consumo de fórmula infantil foi encontrada, porém os 34 estudos restantes publicados em idiomas estrangeiros não puderam ser traduzidos devido a dificuldades técnicas. Nove estudos completos não foram encontrados em nosso país ou por meio do convênio entre as bibliotecas nacionais e internacionais, não sendo portanto analisados para inclusão. Assim, neste momento não foi possível avaliar tais estudos, mas isto será feito na atualização desta revisão sistemática, sem prejuízo aos seus resultados [63]. A probabilidade destes estudos serem incluídos é muito pequena, já que nenhum deles descreve o uso de fórmula infantil, apenas aleitamento materno, em seus resumos. Outra limitação nesta revisão foi a inclusão de estudos observacionais, cujos desenhos são passíveis de vieses e confundimento na medida em que ensaios clínicos randomizados poderiam não ser. No entanto, um ensaio clínico não foi uma alternativa viável neste caso, já que designar um lactente a um regime de nutrição diferente do aleitamento materno seria uma decisão ética questionável.

Em conclusão, esta revisão sistemática indicou que o consumo de fórmula infantil está associado com um risco aumentado de cárie dentária. Apesar do uso de mamadeira noturna ou diurna, prolongada e frequente, estar relacionado com o desenvolvimento de cárie na primeira infância, a evidência acerca do assunto é fraca, já que outras explicações não podem ser excluídas. As associações relatadas entre fórmula infantil e cárie poderiam ser justificadas por outros fatores dietéticos, não considerados no desenho dos estudos revisados. Apenas um estudo longitudinal especificamente designado que mapeasse acuradamente todos os componentes da dieta infantil, a frequência com que os alimentos/bebidas fossem introduzidos, o método de administração (como mamadeiras,

copos, colheres) e outras variáveis de confundimento relevantes, junto com uma medida de desfecho apropriada e padronizada da condição de saúde bucal, seria capaz de avaliar efetivamente a relação causal. Fica claro que os fatores que influenciam a nutrição do lactente e as práticas dietéticas são complexos e podem por sua vez estar fortemente associados com a cárie dentária na criança pequena. O principal foco deve ser o aconselhamento adequado sobre nutrição infantil, práticas dietéticas e hábitos de higiene bucal. O consumo de leite materno ao invés da fórmula infantil deve ser encorajado baseado em seus efeitos positivos sobre a saúde e desenvolvimento da criança.

#### **O que este artigo acrescenta**

- Este artigo revisa e discute a evidência sobre a associação entre fórmula infantil e cárie dentária, o que irá contribuir para o debate sobre o modelo causal da cárie e guias de nutrição infantil.

#### **Por que este artigo é importante para odontopediatras**

- A cárie dentária ainda é a doença mais prevalente entre crianças e os dentistas devem estar cientes sobre os fatores de risco que podem ter uma influência importante sob o desenvolvimento da doença. As fórmulas infantis são muito populares entre mães e seus filhos durante a primeira infância; odontopediatras devem ser capazes de oferecer aconselhamento baseado em evidência sobre a dieta infantil.

#### **Agradecimentos**

Esta pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil) por meio de bolsa de estudo concedida a um dos autores.

#### **4.7 REFERÊNCIAS**

- [1] Brown LJ, Wall TP, Lazar V. Trends in total caries experience: permanent and primary teeth. *J Am Dent Assoc.* 2000;**131**: 223-31.
- [2] Marthaler TM, O'Mullane DM, Vrbic V. The prevalence of dental caries in Europe 1990-1995. ORCA Saturday afternoon symposium 1995. *Caries Res.* 1996;**30**: 237-55.
- [3] Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. *Public Health Nutr.* 2001;**4**: 569-91.

- [4] Tsubouchi J, Higashi T, Shimono T, Domoto PK, Weinstein P. A study of baby bottle tooth decay and risk factors for 18-month old infants in rural Japan. *ASDC J Dent Child*. 1994;**61**: 293-8.
- [5] Alaluusua S, Myllarniemi S, Kallio M, Salmenpera L, Tainio VM. Prevalence of caries and salivary levels of mutans streptococci in 5-year-old children in relation to duration of breast feeding. *Scand J Dent Res* 1990;**98**: 193-6.
- [6] Weinstein P, Smith WF, Fraser-Lee N, Shimono T, Tsubouchi J. Epidemiologic study of 19-month-old Edmonton, Alberta children: caries rates and risk factors. *ASDC J Dent Child* 1996;**63**: 426-33.
- [7] Matee M, van't Hof M, Maselle S, Mikx F, van Palenstein HW. Nursing caries, linear hypoplasia, and nursing and weaning habits in Tanzanian infants. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;**22**: 289-93.
- [8] Kroll RG, Stone JH. Nocturnal bottle-feeding as a contributory cause of rampant dental caries in the infant and young child. *J Dent Child* 1967;**34**: 454-9.
- [9] Schwartz SS, Rosivack RG, Michelotti P. A child's sleeping habit as a cause of nursing caries. *ASDC J Dent Child* 1993;**60**: 22-5.
- [10] Grindefjord M, Dahllof G, Nilsson B, Modeer T. Stepwise prediction of dental caries in children up to 3.5 years of age. *Caries Res* 1996;**30**: 256-66.
- [11] Shantinath SD, Breiger D, Williams BJ, Hasazi JE. The relationship of sleep problems and sleep-associated feeding to nursing caries. *Pediatr Dent* 1996;**18**: 375-8.
- [12] Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Breast feeding and future health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;**9**: 289-96.
- [13] Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002: CD003517.
- [14] Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. *Pediatrics* 1997;**100**: 1035-9.
- [15] World Health Organization. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva: WHO 2003.
- [16] Forsman B, Ericsson Y. Breastfeeding, formula feeding and dental health in low-fluoride districts in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 1974;**2**: 1-6.

- [17] Koparal E, Ertugrul F, Oztekin K. Fluoride levels in breast milk and infant foods. *J Clin Pediatr Dent* 2000;**24**: 299-302.
- [18] Pagliari AV, Moimaz SA, Saliba O, Delbem AC, Sasaki KT. Analysis of fluoride concentration in mother's milk substitutes. *Braz Oral Res* 2006;**20**: 269-74.
- [19] Weerheijm KL, Uyttendaele-Speybrouck BF, Euwe HC, Groen HJ. Prolonged demand breast-feeding and nursing caries. *Caries Res* 1998;**32**: 46-50.
- [20] White V. Breastfeeding and the risk of early childhood caries. *Evid Based Dent* 2008;**9**: 86-8.
- [21] Febres C, Echeverri EA, Keene HJ. Parental awareness, habits, and social factors and their relationship to baby bottle tooth decay. *Pediatr Dent* 1997;**19**: 22-7.
- [22] Bowen WH, Pearson SK, Rosalen PL, Miguel JC, Shih AY. Assessing the cariogenic potential of some infant formulas, milk and sugar solutions. *J Am Dent Assoc* 1997;**128**: 865-71.
- [23] Erickson PR, McClintock KL, Green N, LaFleur J. Estimation of the caries-related risk associated with infant formulas. *Pediatr Dent* 1998;**20**: 395-403.
- [24] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;**8**: 431-40.
- [25] Wells GA, Shea B, O'Connell D et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa: Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa. Disponível em [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm) [Acessado em 09 mar, 2009].
- [26] Grindefjord M, Dahllof G, Nilsson B, Modeer T. Prediction of dental caries development in 1-year-old children. *Caries Res* 1995;**29**: 343-8.
- [27] Rosenblatt A, Zarzar P. The prevalence of early childhood caries in 12- to 36-month-old children in Recife, Brazil. *ASDC J Dent Child* 2002;**69**: 319-24, 236.
- [28] Hallett KB, O'Rourke PK. Social and behavioural determinants of early childhood caries. *Aust Dent J* 2003;**48**: 27-33.
- [29] Wendt LK, Hallonsten AL, Koch G, Birkhed D. Analysis of caries-related factors in infants and toddlers living in Sweden. *Acta Odontol Scand* 1996;**54**: 131-7.

- [30] Tank G, Storvick CA. Caries experience of children one to six years old in two Oregon communities (Corvallis and Albany). 3. Relation of diet to variation of dental caries. *J Am Dent Assoc* 1965;**70**: 394-403.
- [31] Wendt LK, Birkhed D. Dietary habits related to caries development and immigrant status in infants and toddlers living in Sweden. *Acta Odontol Scand* 1995;**53**: 339-44.
- [32] Marshall TA, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore J et al. The roles of meal, snack, and daily total food and beverage exposures on caries experience in young children. *J Public Health Dent* 2005;**65**: 166-73.
- [33] Schluter PJ, Durward C, Cartwright S, Paterson J. Maternal self-report of oral health in 4-year-old Pacific children from South Auckland, New Zealand: findings from the Pacific Islands Families Study. *J Public Health Dent* 2007;**67**: 69-77.
- [34] King NM, Wu H, Tsai JS. Caries prevalence and distribution, and oral health habits of zero- to four-year-old children in Macau, China. *J Dent Child (Chic)* 2003;**70**: 243-9.
- [35] Bankel M, Eriksson UC, Robertson A, Kohler B. Caries and associated factors in a group of Swedish children 2- 3 years of age. *Swed Dent J* 2006;**30**: 137-46.
- [36] Juambeltz JC, Kula K, Perman J. Nursing caries and lactose intolerance. *ASDC J Dent Child* 1993;**60**: 377-84.
- [37] Ayhan H. Influencing factors of nursing caries. *J Clin Pediatr Dent* 1996;**20**: 313-6.
- [38] Oulis CJ, Berdouses ED, Vadiakas G, Lygidakis NA. Feeding practices of Greek children with and without nursing caries. *Pediatr Dent* 1999;**21**: 409-16.
- [39] Mohebbi SZ, Virtanen JI, Vahid-Golpayegani M, Vehkalahti MM. Feeding habits as determinants of early childhood caries in a population where prolonged breastfeeding is the norm 3. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008;**36**: 363-9.
- [40] Ramos-Gomez FJ, Tomar SL, Ellison J et al. Assessment of early childhood caries and dietary habits in a population of migrant Hispanic children in Stockton, California. *ASDC J Dent Child* 1999;**66**: 395-403, 366.
- [41] Walton JL, Messer LB. Dental caries and fluorosis in breast-fed and bottle-fed children. *Caries Res* 1981;**15**: 124-37.
- [42] al Ghanim NA, Adenubi JO, Wyne AA, Khan NB. Caries prediction model in pre-school children in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Paediatr Dent* 1998;**8**: 115-22.

- [43] Hallett KB, O'Rourke PK. Early childhood caries and infant feeding practice. *Community Dent Health* 2002;**19**: 237-42.
- [44] Hallett KB, O'Rourke PK. Pattern and severity of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006;**34**: 25-35.
- [45] Chan SC, Tsai JS, King NM. Feeding and oral hygiene habits of preschool children in Hong Kong and their caregivers' dental knowledge and attitudes. *Int J Paediatr Dent* 2002;**12**: 322-31.
- [46] Bray KK, Branson BG, Williams K. Early childhood caries in an urban health department: an exploratory study. *J Dent Hyg* 2003;**77**: 225-32.
- [47] Jin BH, Ma DS, Moon HS et al. Early childhood caries: prevalence and risk factors in Seoul, Korea. *J Public Health Dent* 2003;**63**: 183-8.
- [48] Olmez S, Uzamis M, Erdem G. Association between early childhood caries and clinical, microbiological, oral hygiene and dietary variables in rural Turkish children. *Turk J Pediatr* 2003;**45**: 231-6.
- [49] Rosenblatt A, Zarzar P. Breast-feeding and early childhood caries: an assessment among Brazilian infants. *Int J Paediatr Dent* 2004;**14**: 439-45.
- [50] Caplan LS, Erwin K, Lense E, Hicks J, Jr. The potential role of breast-feeding and other factors in helping to reduce early childhood caries. *J Public Health Dent* 2008;**68**: 238-41.
- [51] Vachirarojpisan T, Shinada K, Kawaguchi Y et al. Early childhood caries in children aged 6-19 months. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004;**32**: 133-42.
- [52] Olmez S, Uzamis M. Risk factors of early childhood caries in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2002;**44**: 230-6.
- [53] Tsubouchi J, Tsubouchi M, Maynard RJ, Domoto PK, Weinstein P. A study of dental caries and risk factors among Native American infants. *ASDC J Dent Child* 1995;**62**: 283-7.
- [54] Winter GB, Rule DC, Mailer GP, James PM, Gordon PH. The prevalence of dental caries in pre-school children aged 1 to 4 years. 1. Etiological factors. *Br Dent J* 1971;**130**: 271-7.
- [55] Derkson GD, Ponti P. Nursing bottle syndrome; prevalence and etiology in a non-fluoridated city. *J Can Dent Assoc* 1982;**48**: 389-93.

- [56] al Dashti AA, Williams SA, Curzon ME. Breast feeding, bottle feeding and dental caries in Kuwait, a country with low-fluoride levels in the water supply. *Community Dent Health* 1995;**12**: 42-7.
- [57] Leverett DH, Featherstone JD, Proskin HM et al. Caries risk assessment by a cross-sectional discrimination model. *J Dent Res* 1993;**72**: 529-37.
- [58] Holt RD, Winter GB, Downer MC, Bellis WJ, Hay IS. Caries in pre-school children in Camden 1993/94. *Br Dent J* 1996;**181**: 405-10.
- [59] Stacey MA, Wright FA. Diet and feeding patterns in high risk pre-school children. *Aust Dent J* 1991;**36**: 421-7.
- [60] Grindefjord M, Dahllof G, Ekstrom G, Hojer B, Modeer T. Caries prevalence in 2.5-year-old children. *Caries Res* 1993;**27**: 505-10.
- [61] Silver DH. A comparison of 3-year-olds' caries experience in 1973, 1981 and 1989 in a Hertfordshire town, related to family behaviour and social class. *Br Dent J* 1992;**172**: 191-7.
- [62] Seow WK, Amaratunge A, Sim R, Wan A. Prevalence of caries in urban Australian aborigines aged 1-3.5 years. *Pediatr Dent* 1999;**21**: 91-6.
- [63] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]*. Oxford: The Cochrane Collaboration 2008. Disponível em <http://www.cochrane-handbook.org/> [Acessado em 25 maio, 2009]



# Glossário



# Glossário



|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Epidemiologia</b>               | Ciência que estuda o processo saúde-doença em coletividades humanas, analisando a distribuição e os fatores determinantes das enfermidades, danos à saúde e eventos associados à saúde coletiva, propondo medidas específicas de prevenção, controle, ou erradicação de doenças, e fornecendo indicadores que sirvam de suporte ao planejamento, administração e avaliação das ações de saúde.   |
| <b>Revisão sistemática</b>         | Método de pesquisa que permite agrupar estudos primários, de modo sistemático, extraindo deles a melhor evidência científica.  |
| <b>Meta-análise</b>                | Análise estatística para combinar e sintetizar os resultados de vários trabalhos. Os estudos constituem as unidades primárias de análise nas quais se buscam padrões consistentes e fontes de discordâncias entre seus achados.  |
| <b>Ensaio clínico randomizados</b> | Estudo prospectivo que compara o efeito e o valor de uma intervenção (profilática ou terapêutica) com controle em seres humanos, no qual o investigador distribui o fator de intervenção a ser analisado de forma aleatória pela técnica de randomização.  |
| <b>Estudos de coorte</b>           | Estudo capaz de abordar hipóteses etiológicas produzindo medidas de incidência e, por conseguinte, medidas diretas de risco. Parte da observação de grupos comprovadamente expostos e não expostos a um fator de risco suposto como causa da doença a ser detectada no futuro (estudo de coorte prospectivo). A informação sobre a exposição e o desfecho da doença pode também ser coletada por meio de registros já existentes (estudo de coorte retrospectivo). Assim, a coorte constitui-se em um grupo de pessoas consideradas sadias quanto à doença sob investigação e que se caracteriza pela composição homogênea por vários fatores que não a variável independente investigada. |
| <b>Estudos de caso-controle</b>    | Estudo para se abordar associações etiológicas com doenças de baixa incidência. Inicia-se pelos doentes identificados (casos), estabelece controles (sujeitos comparáveis aos casos, porém reconhecidamente não doentes) para eles e, retrospectivamente, procura conhecer os níveis de exposição ao suposto fator de risco. São estudos longitudinais e retroanalíticos (retrospectivos).   |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Estudos transversais</b>          | Estudos epidemiológicos com base em investigações que produzem “instantâneos” da situação de saúde de um grupo ou comunidade, observando-se fator e efeito no mesmo momento histórico. Utiliza amostras representativas de população de referência precisamente delimitada, produzindo medidas de prevalência de doenças. Estes estudos não permitem a avaliação de causalidade e estão sujeitos a diferentes tipos de vieses. |
| <b>Estudos de caso</b>               | São estudos descritivos de uma série de casos, que relatam a manifestação, desenvolvimento clínico, e prognóstico de uma condição. Estes estudos oferecem evidência fraca por falta de comparabilidade, com exceção quando os achados são extremamente diferentes dos esperados.   |
| <b>Estudos laboratoriais</b>         | São estudos conduzidos em laboratório, que utilizam modelo animal ou avaliam a eficácia de materiais na cura de determinadas doenças. Apesar de os fatores externos poderem ser quase que na sua totalidade controlados, a extrapolação dos resultados para humanos é extremamente difícil e complicada, devido às grandes diferenças de ambiente e de raça.   |
| <b>Amostra</b>                       | Subconjunto de uma população. Uma amostra pode ser aleatória ou não, podendo ser representativa ou não.  |
| <b>Incidência</b>                    | Termo que em epidemiologia traduz a idéia de intensidade com que acontece a morbidade em uma população. Refere-se aos casos novos de determinada doença em uma população.  |
| <b>Prevalência</b>                   | Casuística de morbidade que se destaca por seus valores maiores que zero sobre os eventos de saúde ou não-doença. É um termo descritivo da força com que subsistem as doenças nas coletividades. Refere-se aos casos existentes de determinada doença em uma população.  |
| <b>Associação</b>                    | Relação estatística entre dois ou mais eventos, características ou outras variáveis.   |
| <b>Fator de risco</b>                | É considerado um fator de exposição supostamente associado com o desenvolvimento de uma doença. Considera-se toda característica ou circunstância que acompanha um aumento de probabilidade de ocorrência da condição indesejada, sem que o dito fator tenha de intervir necessariamente em sua causalidade.   |
| <b>Razão de chances (Odds ratio)</b> | É uma medida de efeito do fator em estudo no desenvolvimento do desfecho clínico, representando a razão entre as chances em favor da exposição nos casos (doentes) e as chances em favor da exposição  |

|   |  |
|---|--|
| <b>Intervalo de confiança</b>                       | <p>nos não-casos (sadios).</p> <p>Define os limites inferior e superior de um conjunto de valores que tem certa probabilidade de conter no seu interior o valor verdadeiro do efeito da intervenção em estudo. Por exemplo, o processo pelo qual um intervalo de confiança de 95% é calculado é tal que ele tem 95% de probabilidade de incluir o valor real da eficácia da intervenção em estudo.</p>   |
| <b>Heterogeneidade</b>                              | <p>É a variabilidade ou diferença entre os estudos em termos de algumas características-chave [heterogeneidade clínica – diferença entre participantes (critérios de inclusão e exclusão, diagnóstico, etc), intervenção (tipo, dose, duração, etc), desfechos clínicos (tipo, escala, ponto de corte, duração de acompanhamento)], da qualidade [heterogeneidade metodológica – diferença nos desenhos do estudos, como variações relacionadas à randomização, sigilo da alocação, mascaramento, perdas/exclusões], e dos efeitos [heterogeneidade estatística – diferença nos resultados dos desfechos]. Testes estatísticos de heterogeneidade podem ser utilizados para verificar se a variabilidade observada nos resultados dos estudos (tamanho do efeito) é maior do que a esperada a ocorrer por acaso.</p> |
| <b>Homogeneidade</b>                                | <p>Representa até que grau os estudos incluídos na revisão sistemática são semelhantes entre si. Os estudos são considerados estatisticamente homogêneos se os seus resultados não variam mais do que o esperado pelo acaso.</p>   |
| <b>Viés de publicação</b>                           | <p>É o viés na literatura no qual a probabilidade de publicação de um estudo é influenciada pela significância dos seus resultados. Por exemplo, estudos que relatam uma intervenção que não é efetiva têm menos chance de serem publicados do que aqueles que mostram resultados positivos sobre a intervenção. As revisões sistemáticas que não conseguem identificar tais estudos com resultados “nulos”, ou seja, sem significância estatística, podem superestimar o verdadeiro efeito da intervenção.</p>  |
| <b>Gráfico de funil</b>                             | <p>Uma representação gráfica do tamanho da amostra plotada contra o tamanho do efeito, que pode ser usada para investigar o viés de publicação.</p>  |
| <b>Metarregressão</b>                               | <p>Análise estatística que relaciona o tamanho do efeito às características do estudo como, por exemplo, a média de idade, a proporção de mulheres, dose do medicamento, dentre outros.</p>  |
| <b>Confundimento (fator de confusão ou vício de</b> | <p>Acontece quando dois fatores ou processos estão interrelacionados, e é erroneamente concluído que um dos fatores é o responsável pelos resultados. Existe a distorção dos resultados, se o fator de</p>   |

|  |  |
|--|--|
| <b>confusão)</b>   | confusão está presente desigualmente nos dois grupos que estão sendo comparados. Exemplo: presença de cálculo dentário e fumo como causas da periodontite.   |
| <b>Viés (<i>bias</i>) ou erro sistemático</b>            | Erro metodológico no planejamento, execução ou análise da pesquisa que pode distorcer as conclusões do estudo, destruindo sua validade interna. É decorrente de diferenças sistemáticas no delineamento da pesquisa como, por exemplo, utilizar uma balança descalibrada em um dos grupos, ou concluir que um tratamento é excelente com base na observação apenas daqueles indivíduos que retornam à consulta.  |
| <b>Mascaramento (<i>blinding</i>)</b>                    | Tentativa de se evitar tendenciosidade no comportamento e avaliações de pacientes e pesquisadores, devido ao conhecimento dos tratamentos aplicados. Os estudos podem ser simples, duplo ou triplo cego. Chama-se simples-cego quando somente os pacientes não sabem o tratamento que estão recebendo; duplo-cego, quando o pesquisador e o paciente não sabem o tratamento que cada paciente está recebendo e triplo-cego, quando além do pesquisador e do paciente, quem analisa os resultados também está cego, ou seja, desconhece o tratamento. |
| <b>Descritores MeSH (<i>Medical subject heading</i>)</b> | São termos usados pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para indexar artigos no <i>Index Medicus</i> e MEDLINE. Esses termos fazem parte do vocabulário controlado utilizado para representação dos documentos da base de dados MEDLINE.   |

# Apêndices



## **Apêndice A. Revista Brasileira de Epidemiologia. Instruções aos autores. Capítulo 1.**

### **Escopo e Política**

A **Revista Brasileira de Epidemiologia** tem por finalidade publicar Artigos Originais e inéditos, inclusive de revisão crítica sobre um tema específico, que contribuam para o conhecimento e desenvolvimento da Epidemiologia e ciências afins (máximo de 25 p., incluindo tabelas e gráficos). Publica também artigos para as seções: Debate destinada a discutir diferentes visões sobre um mesmo tema que poderá ser apresentado sob a forma de consenso/dissenso, artigo original seguido do comentário de outros autores, reprodução de mesas redondas e outras formas assemelhadas; Notas e Informações - notas prévias de trabalhos de investigação, bem como relatos breves de aspectos novos da epidemiologia além de notícias relativas a eventos da área, lançamentos de livros e outros (máximo de 5 p.); Cartas ao Editor - comentários de leitores sobre trabalhos publicados na Revista Brasileira de Epidemiologia (máximo de 3 p.).

Os manuscritos apresentados devem destinar-se exclusivamente à **Revista Brasileira de Epidemiologia**, não sendo permitida sua apresentação simultânea a outro periódico. Para tanto, o(s) autor(es) deverá(ão) assinar declaração de acordo com modelo fornecido pela Revista. Os conceitos emitidos, em qualquer das seções da Revista, são de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

Cada manuscrito é apreciado por três relatores, indicados por um dos Editores Associados, a quem caberá elaborar um relatório final conclusivo a ser submetido ao Editor Científico. Os manuscritos não aceitos ficam à disposição do(s) autor(es) por um ano.

Os manuscritos publicados são de responsabilidade da Revista, sendo vedadas tanto a reprodução, mesmo que parcial, em outros periódicos, como a tradução para outro idioma sem a autorização do Conselho de Editores. Assim, todos os trabalhos, quando submetidos a publicação, deverão ser acompanhados de documento de transferência de direitos autorais, contendo assinatura do(s) autor(es), conforme modelo fornecido pela Revista.

### **Apresentação do Manuscrito**

Os artigos são aceitos em português, espanhol ou inglês. Os artigos em português e espanhol podem ser acompanhados, além dos resumos (no idioma original do artigo e em inglês), de um sumário mais extenso (uma lauda), em inglês, com maior número de informações (podendo conter, inclusive, citação de tabelas e figuras), para divulgação na home page da Abrasco - [www.abrasco.org.br](http://www.abrasco.org.br). Os títulos e notas de rodapé das figuras e tabelas deverão ser bilingües (português/inglês ou espanhol/inglês). Os resumos deverão ter no mínimo 150 e no máximo 250 palavras. Os originais devem ser apresentados em espaço duplo e submetidos em três vias. O manuscrito deverá ser apresentado com uma página de rosto, onde constarão: título (quando apresentado em português ou espanhol, trazer também o título em inglês), nome(s) do(s) autor(es) (último sobrenome deve ser indicado em letras maiúsculas) e respectiva(s) instituição(ões) a que pertence(m), por extenso, endereço para correspondência e fontes de financiamento da pesquisa e respectivo número do processo. Todos os artigos deverão ser encaminhados juntamente com o disquete e indicação quanto ao programa e à versão utilizada (linguagem compatível com o ambiente Windows). Quando datilografados, devem obedecer o mesmo formato.

### **Ilustrações**

As tabelas e figuras (gráficos e desenhos) deverão ser enviadas em páginas separadas; devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução de forma reduzida, quando necessário.

**Palavras-chave**

Os autores deverão apresentar no mínimo 3 e no máximo 10 palavras-chave que considerem como descritores do conteúdo de seus trabalhos, no idioma em que o artigo foi apresentado e em inglês para os artigos submetidos em português e espanhol, estando os mesmos sujeitos a alterações de acordo com o “Medical Subject Headings” da NML.

**Abreviaturas**

Deve ser utilizada a forma padronizada; quando citadas pela primeira vez, devem ser por extenso. Não devem ser utilizadas abreviaturas no título e no resumo.

**Referências**

Numeração consecutiva de acordo com a primeira menção no texto, utilizando algarismos arábicos em sobrescrito. A listagem final deve seguir a ordem numérica do texto, ignorando a ordem alfabética de autores. Não devem ser abreviados títulos de livros, editoras ou outros. Os títulos de periódicos seguirão as abreviaturas do Index Medicus/Medline. Devem constar os nomes dos 6 primeiros autores; quando ultrapassar este número utilize a expressão et al. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências, somente citadas no texto ou em nota de rodapé. Quando um artigo estiver em via de publicação, deverá ser indicado: título do periódico, ano e outros dados disponíveis, seguidos da expressão, entre parênteses “no prelo”. As publicações não convencionais, de difícil acesso, podem ser citadas desde que o(s) autor(es) do manuscrito indique(m) ao leitor onde localizá-las.

A exatidão das referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

**EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS****Artigo de periódico**

Szklo M. Estrogen replacement therapy and cognitive functioning in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1048-57.

**Livros e outras monografias**

Lilienfeld DE, Stolley PD. *Foundations of epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1994.

**Capítulo de livro**

Laurenti R. Medida das doenças. In: Forattini OP. *Ecologia, epidemiologia e sociedade*. São Paulo: Artes Médicas; 1992. p. 369-98.

**Tese e Dissertação**

Bertolozzi MR. Pacientes com tuberculose pulmonar no Município de Taboão da Serra: perfil e representações sobre a assistência prestada nas unidades básicas de saúde [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 1991.

**Trabalho de congresso ou similar (publicado)**

Mendes Gonçalves RB. Contribuição à discussão sobre as relações entre teoria, objeto e método em epidemiologia. In: *Anais do 1º Congresso Brasileiro de Epidemiologia*; 1990 set 2-6; Campinas (Br). Rio de Janeiro: ABRASCO; 1990. p. 347-61.

**Relatório da OMS**

World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence. 29th Report. Geneva; 1995. (WHO - Technical Report Series, 856).

**Documentos eletrônicos**

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics. [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Systems; 1993.

**OBSERVAÇÃO**

A Revista Brasileira de Epidemiologia adota as normas do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (estilo Vancouver), publicadas no *New England Journal of Medicine* 1997; 336:



309 e na Revista Panamericana de Salud Publica 1998; 3: 188-96, cuja cópia poderá ser solicitada à Secretaria da Revista.

**Envio de Manuscritos**

Os manuscritos devem ser endereçados ao Editor Científico, no seguinte endereço:  
Av. Dr. Arnaldo, 715 - Biblioteca - 2º andar - Sala 1  
01246-904 São Paulo, SP - Brasil  
fone/fax (011) 3085 5411  
e-mail: revbrepi@edu.usp.br

## Apêndice B. The Journal of American Dental Association. Orientações para os autores. Capítulo 2.

### Manuscript Submission

**New manuscripts.** All new manuscripts must be submitted via JADA's online submission and review Web site, JADA Manuscript Central, found at <https://mc.manuscriptcentral.com/jada>. (Authors who do not yet have an account on the Web site should click the "Create Account" link on the upper right-hand corner of the JADA Manuscript Central welcome page and follow the step-by-step process to open an account.) On the dashboard page, authors should select the Corresponding Author Center. In the Corresponding Author Center, they should click the "Click here to submit a new manuscript" link.

*Author identification.* The author should include a letter providing each author's name, degrees, professional title, work affiliations, complete address, telephone and fax numbers, and e-mail address. That cover letter can be typed in on the JADA Manuscript Central site in the field provided, or it can be uploaded to the site as a word-processed document.

*Originality and exclusivity.* The JADA Editor will consider only articles that are original, have not been published elsewhere and have been submitted exclusively to JADA.

*Registration of clinical trials.* JADA recommends, but does not require, that clinical trials be registered with a national database such as [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). When a clinical trial has been registered prior to publication in JADA, it will be noted in The Journal.

*Submission of revised articles.* After the manuscript has gone through review, the JADA Editor makes a decision as to its disposition: accept; minor revision; major revision; reject. In all but the first and last cases, the author will be invited to submit a revised manuscript via JADA Manuscript Central.

### Manuscript Designation

When published, manuscripts will be placed in one of the JADA departments listed below. Authors should indicate the department for which they are submitting a manuscript, with the understanding that the editor might deem the manuscript better suited to a different department.

Unless otherwise noted, manuscripts must be no longer than 10 double-spaced pages (roughly 3,000 words), exclusive of title page, abstract, acknowledgments, references and illustrations (tables, figures, text boxes).

### Peer-Reviewed Articles

*Clinical Practice.* Articles with a clinical and practical focus. Potential topic areas include esthetic and restorative care, oral-systemic health, pharmacology, specialty dental practice, and informatics and technology.

- Brief Reports. Short articles focusing on specific topics that do not lend themselves to longer, more in-depth treatments (6 double-spaced pages). The articles formerly included in the "Clinical Directions" department are included in the Brief Reports category. Pilot studies also would be appropriate for this section.
- Case Reports. Short articles describing the presentation, diagnosis and management of clinical cases (6 double-spaced pages).
- Critical Review. Review articles using a systematic approach to describe what is known from the literature about a clinical dental topic and evaluating the strength of the evidence (10 double-spaced pages).
- Full Article. Full-length articles with a clinical and practical focus.
- Practical Science. Articles providing scientific information on critical issues of practical interest to general dentists, helping to bridge the gap between dental research and patient care (10 double-spaced pages).

*Practice Management.* Practical information about the day-to-day aspects of running a dental practice, as well as about broader management concepts and techniques. Articles on informatics and technology could appear here if the technology being discussed has a management rather than a clinical focus (10 double-spaced pages).

*Research.* Articles describing the results of clinical, laboratory and population-based research pertinent to dentistry and providing foundation knowledge for future application.

- Full Article. Full-length articles describing potential clinical applications of research findings (10 double-spaced pages).
- Brief Reports. Short articles focusing on specific topics that do not lend themselves to longer, more in-depth treatments (6 double-spaced pages).
- Advances in Dental Products. Articles describing research on new products useful to the clinician. Research sponsored or substantially funded by manufacturers appears here (10 double-spaced pages).

*Trends*

- Full Article. Articles describing trends in dentistry and health care, such as access to care; patient and practitioner demographics; economic, ethical and societal issues; state and federal law, policy and regulations that affect dentistry; and surveys of dentists on topics of interest (10 double-spaced pages).
- Brief Reports. Short articles focusing tightly on specific topics that do not lend themselves to longer, more in-depth treatments (6 double-spaced pages).

#### **Non-Peer-Reviewed Material**

*Letters to the Editor.* Brief comments on issues raised and articles published in JADA. A letter about a particular article will be forwarded to the article's author for comment, if the letter is selected for publication. The JADA Editor reserves the right to edit the letters into a publishable format (550 words, maximum of five references, no illustrations). A letter concerning a recent JADA article will have the best chance of acceptance if it is received within two months of the article's publication. By sending a letter to the editor, the author acknowledges and agrees that the letter and all rights of the author in the letter become the property of The Journal. Letters may be submitted via e-mail to [jadaletters@ada.org](mailto:jadaletters@ada.org); by fax to 1-312-440-3538; or by mail to 211 E. Chicago Ave., Chicago, Ill. 60611-2678.

#### **Manuscript Format**

*Technical specifications.* Manuscripts submitted to JADA must be prepared in Microsoft Word. No manuscripts prepared in WordPerfect or other word processing software can be reviewed. Manuscripts prepared in Word 2007 must be saved down to Word 2003 format. Also, no illustrations or other material prepared in PowerPoint will be accepted for review. If your material was prepared in PowerPoint, please copy it into a Microsoft Word document or submit it as a PDF, a JPEG, a TIFF or an EPS file.

*Length.* Unless otherwise noted above, manuscripts must be no longer than 10 double-spaced pages (roughly 3,000 words), exclusive of title page, abstract, acknowledgments, references and illustrations.

*Page setup.* Pages should have 1-inch margins and must be numbered consecutively throughout the document.

*Title page.* Each manuscript should have a title page bearing the complete title of the manuscript and complete information on all authors. It must be separate from the rest of the manuscript.

- Each author's degrees must be listed on the title page. JADA generally does not publish U.S. fellowships and honorary degrees and designations. Degrees below the master's level generally are not listed, unless they are the highest degree attained.

- The title page should designate the corresponding author and list that author's complete mailing address for the purposes of directing reprint requests after publication.

*Abstract.* A separate section describes how to format structured abstracts.

*Authors.* The people listed as authors should be those who made an intellectual contribution to the manuscript. All authors should be listed with their affiliations, their academic degrees and their scientific or clinical contributions to the paper. The editor and publisher reserve the right to ask for justification for each author's inclusion.

*Acknowledgments.* Acknowledgments should be submitted on a separate page.

*Illustrations.* A maximum of four figures—charts, graphs or photographs—and four tables may be submitted. (See next paragraph for an exception to this rule.) Each separate chart, graph or photograph will be counted as a separate illustration; illustrations should not be grouped together as a single illustration. Tables and figures should augment, not repeat, the text. Figures and tables should be numbered consecutively according to the order in which they are cited in the text. Regarding clinical figures, JADA will accept only digital files of at least 4 inches (roughly 100 millimeters) in width and at least 300 or more dots per inch and in JPEG, TIFF or EPS format. These may be uploaded on JADA Manuscript Central. JADA cannot accept original histologic slides and radiographs. However, The Journal will accept digital files of radiographs, magnetic resonance images and magnetic resonance angiograms. The publisher reserves the right to reject any figure that does not meet the necessary quality standards for publication.

- (Exception. For only articles on esthetic care, authors are invited to provide sufficient numbers of high-quality photographs to present their material comprehensively, provided that there is an appropriate ratio of text to photographs: the length of the manuscript must be sufficient to support placement of photographs within the text. As a rule of thumb, assume an outside limit of three photographs per manuscript page.)

Any patient who is clearly identified in the article (either in text or in photographs) must sign a form indicating his or her consent to be thus depicted in the article. This consent form must be submitted with the manuscript and is available online in PDF format. ☐


## Manuscript Style

*Basic style/writing requirements.* The foundation of JADA style is the most recent edition of the American Medical Association Manual of Style. The purpose of any piece of writing is to deliver information. This requires the author to define his or her message and to present it in a way that is readily understood by and engaging to the reader. Manuscripts should be written in active voice and declarative sentences for a clear, concise style. The overall tone of these reports should be factual and professional, and thus suitable for a scholarly journal. Authors are allowed to express a personal opinion as long as the basis for that opinion is stated plainly. For example, an author may express an opinion "based on long experience and intensive observation." Other statements of opinion and all statements of fact require references from the appropriate published literature (dental, medical, epidemiologic, practice management, etc.). Authors are invited to write headlines for their articles. Headlines should be as brief as possible while clearly conveying the main point or purpose of the article. Short subheads also should be used throughout the article to highlight key points. All submissions, including headlines and subheads, are subject to change during the editing process.

*References.* All published references should be cited in the text and numbered consecutively. No references should be cited in the abstract. Each reference should be cited only once; on subsequent citations, the original number should be used. Personal communications and unpublished data should not be numbered, but should be cited in the text as follows:

(G Edmunds, DDS, oral communication, November 2004)

Authors citing sources from the World Wide Web should make use of WebCite. WebCite is an entirely free service for authors who want to refer to Web material, regardless of the publication for which they are writing. It is an archiving system for Web references (cited Web pages and Web sites) that can be used by authors, editors and publishers of scholarly papers and books to ensure that

cited Web material will remain available to readers in the future. If Web references cited in JADA articles are not archived, future readers may encounter a "File Not Found" error when clicking on a cited URL. A Web citation archived on [www.webcitation.org](http://www.webcitation.org)  will not disappear in the future.

Citations in the reference list should follow this basic style:

- Periodical
  1. Lauterbach M, Martins IP, Castro-Caldas A, et al. Neurological outcomes in children with and without amalgam-related mercury exposure: seven years of longitudinal observations in a randomized trial. *JADA* 2008;139(2):138-145.
- Book
  2. Cohen S, Burns RC. *Pathways of the pulp*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2002:196.
- Book chapter
  3. Byrne BE, Tibbetts LS. Conscious sedation and agents for the control of anxiety. In: Ciancio SG, ed. *ADA Guide to Dental Therapeutics*. 3rd ed. Chicago: American Dental Association; 2003:17-53.
- Government publication
  4. *Medicine for the public: Women's health research*. Bethesda, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 2001. DHHS publication 02-4971.
- World Wide Web site
  5. Hoffman ED, Klees BS, Curtis CA. Brief summaries of Medicare & Medicaid: Title XVIII and Title XIX of the Social Security Act as of November 1, 2007. Baltimore, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Medicare & Medicaid Services, Office of the Actuary; 2007. "<http://www.cms.hhs.gov/MedicareProgramRatesStats/downloads/MedicareMedicaidSummaries2007.pdf>". Accessed Aug. 28, 2008.
- Publication in press
  6. McCoy J. Alteration in periodontal status as an indicator of general health. *JADA* (in press). NOTE: Authors should double-check the status of any in-press work cited in their reference lists before submitting the final manuscript to JADA.
- Presentation
  7. Eichenstadt L, Brenner T. Caries levels among low-income children: report of a three-year study. Paper presented at: 146th Annual Session of the American Dental Association; Oct. 7, 2005; Philadelphia.

## Review

*Peer review.* Articles in JADA are subject to a single-blinded peer review process: reviewers know the identity of a manuscript's author(s), but authors do not know the identity of the reviewers. (Authors do have an opportunity to suggest reviewers on JADA Manuscript Central; they also have an opportunity to request the exclusion of particular reviewers from critiquing their manuscript.) Reviewers keep their critiques strictly confidential. Because the reviewers volunteer their time, reviews may take from three to four weeks to complete.

*Decision.* Once the reviewers have completed their critiques, the editor examines their comments and makes a decision about the manuscript's disposition: accept, minor revisions, major revisions, or reject.

*Editing.* JADA reserves the right to edit manuscripts to ensure conciseness, clarity and stylistic consistency and to fit articles to available space. After accepted articles are edited, they are returned to the authors for review and comment before publication. Authors will have the opportunity to review a PDF proof of their articles after they are typeset.

### Authors' Responsibilities

*Ethical approval of studies and informed consent/assent.* For all manuscripts reporting data from studies involving human participants, human specimens or animals, JADA requires that the study have received formal review and approval, or formal review and waiver, by an appropriate institutional review board or ethics committee. This review and approval or waiver should be described in the manuscript's Methods section. Authors may be asked to request that the institutional review board provide directly to the editor documentation of the formal review and recommendation from the body responsible for ethical oversight of the study. For investigations involving humans or human specimens, authors should state in the Methods section that they obtained informed consent/assent from the study participants.

*Personal communications and unpublished data.* JADA requires that authors request and receive permission from each person identified in the manuscript as a source of information in a personal communication or as a source for unpublished data. By submitting their manuscripts, authors represent and warrant to JADA that such permission has been obtained, if applicable. JADA strongly recommends that such permissions be in writing and that authors should maintain the signed statements in their records for a reasonable period of time after publication of their work in JADA. Authors must specify in the manuscript the date of the communication or the data, as well as whether the communication was written or oral.

*Copyright transfer.* The American Dental Association owns the copyright for all editorial content published in The Journal. A statement requiring copyright transfer from authors, signed by each author, must be submitted with the manuscript. The copyright transfer form is available online in PDF format and may be reproduced. ☐ Manuscripts submitted without the requisite Copyright Transfers will not be reviewed unless and until JADA's Editor receives a valid, executed JADA Copyright Transfer Agreement from each author. (The Copyright Transfer form may be scanned and uploaded on Manuscript Central or may be faxed to the JADA editorial office at .) If the manuscript is rejected by the ADA, all copyrights in the manuscript will be retained by the author(s). All accepted manuscripts and their accompanying illustrations become the permanent property of the American Dental Association and may not be published elsewhere in full or in part, in print or electronically, without written permission from the ADA's Publishing Division.

*Reprint permission.* If the manuscript contains any material, either text or illustrations, that is either exactly reproduced or adapted from a published source, the author is responsible for obtaining written permission from the publisher of that source work—or the person or agency holding the copyright, if not the publisher—to reproduce the material in JADA. JADA will not reproduce such material without written permission. The official JADA template letter for this purpose is available online in Microsoft Word format. ☐ The author must submit a copy of the permission letter and provide JADA with complete citation information for the reproduced material.

*Consent forms.* Any person who is clearly identified in the article (either in text or in photographs) must sign a form indicating his or her consent to be thus depicted in the article. This consent form must be submitted with the manuscript and is available online in PDF format. ☐

### Disclosure

Each author must disclose any financial, economic or professional interests that may influence positions presented in the article. This disclosure will be published with the article. The conflict of interest form on which disclosure must be made is available online in PDF format and may be reproduced. ☐ The form must be signed by each author and submitted with the manuscript (either scanned and uploaded on Manuscript Central or faxed to the JADA editorial office at ). Manuscripts submitted without the form will not be reviewed until JADA receives the signed form.

### Open Access Policy

The full text of all journal content will be open to the public at no cost on <http://jada.ada.org> ☐ one year after publication and will link to PubMed Central, the digital library

of the National Institutes of Health, and to Google Scholar. This includes all content posted on <http://jada.ada.org> from January 1995 through one year prior to the present. All JADA Copyright Transfer Forms will require that the author relinquish posting and distribution rights of their manuscripts to the ADA prior to acceptance; otherwise, the manuscript will not be published.

#### **National Institutes of Health Public Access Policy: Authors' Responsibilities**

The National Institutes of Health (NIH) Public Access Policy implements a law passed in December 2007 that affects authors who receive funding from the NIH. Effective April 7, 2008, the law mandates that all peer-reviewed articles that arise, in whole or in part, from direct costs funded by NIH, or from NIH staff, that are accepted for publication by a peer-reviewed journal—including JADA—must be deposited with the National Library of Medicine's PubMed Central, in the form of a copy of the manuscript's final version on its acceptance. NIH provides a Web site at <http://publicaccess.nih.gov> that contains answers to questions authors may have about this policy. On or after April 7, 2008, when the author deposits the accepted manuscript with PubMed Central, he or she should specify that the manuscript is not to be made available until 12 months after publication (not acceptance). Thereby, the manuscripts will be made publicly available by PubMed Central at the same time that JADA makes its full text available to the public free of charge. JADA holds the copyright to all material it publishes except for material authored solely by U.S. government employees. Please see the [JADA Copyright Transfer form](#) for further details.

#### *Checklist*

If any of the following statements applies to you, or any co-author of your article, you are required to deposit your manuscript, if accepted, with PubMed Central.

- directly funded by an NIH grant or cooperative agreement active in Fiscal Year 2008 (October 1, 2007-September 30, 2008) or beyond
- directly funded by a contract signed on or after April 7, 2008
- directly funded by the NIH Intramural Program
- paid a salary by NIH

#### **Author's Preprints and Complimentary Copies**

On publication, each article's primary author will receive 25 complimentary copies of the article. In addition, he or she will receive two copies of the JADA issue containing the article. Before publication, the author will have an opportunity to order additional preprints at a special prepublication discount. Otherwise, authors may purchase reprints post-publication at the higher prevailing rate.

#### **Reprinting of Material Published in JADA**

All accepted manuscripts and their accompanying illustrations become the permanent property of the American Dental Association, owner and publisher of JADA, and may not be published elsewhere in full or in part, in print or electronically, without written permission from the American Dental Association. Any party seeking individual or multiple copies of material published in JADA must request permission in writing from the Permissions Editor, Publishing Division, American Dental Association, 211 E. Chicago Ave., Chicago, Ill. 60611. The request must state exactly what material is being borrowed, the issue in which it was published, the intended use of the material being borrowed, the name of the publication in which the reprinted material will appear (if applicable), the print quantity of distribution, the audience and whether the use is for financial gain. Further guidelines on reprinting are available from the publisher.

#### **Publicity**

Any publicity (press releases, press coverage, etc.) about articles published in JADA must be coordinated through the ADA Media Relations Department (phone , e-mail [mediarelations@ada.org](mailto:mediarelations@ada.org)).

### Submission Checklist

Before submitting a manuscript, the author should make sure he or she has completed all the necessary steps.

- Electronic files of the manuscript and each table and figure should be uploaded.
- A copyright transfer statement and a conflict of interest form, signed by each author, should be either scanned and uploaded to JADA Manuscript Central or faxed to the JADA editorial office at .
- The cover letter should indicate the JADA department to which the manuscript is being submitted.
- The manuscript should include a structured abstract in the proper format (according to the JADA department to which it is being submitted).
- All references should be checked for accuracy, correct format and completeness.
- If applicable, acknowledgments should be included in the manuscript on a separate page.
- Complete information—name, degrees, position or title, address, phone and fax numbers, e-mail address—should be included for the corresponding author.

### JADA Structured Abstracts

Features in selected departments in JADA include structured abstracts. Below are descriptions of the structured abstract formats for the selected JADA departments—Clinical Practice, Practice Management, Research and Trends. The headings indicated here should be included in the abstract. Authors should indicate the department for which they are submitting a manuscript and develop the abstract accordingly, with the understanding that the editors could designate the manuscript for a different department and require a revision in the abstract.

No abstract may exceed 200 words. If an abstract goes over that word count, JADA Manuscript Central will flag it and direct the author to shorten the abstract. The word counts given in parentheses after each subhead are not requirements, merely suggestions to help keep authors within the 200-word limit. As long as an abstract in total does not exceed 200 words regardless of the length of the individual sections, it will be acceptable.

#### Clinical Practice—Full articles

*Background* (30 words). A summary of the general topic and the purpose or hypotheses of the study.

*Methods* (50 words). A description of the materials (generic names of drugs and equipment should be used, unless the particular brands are crucial to the study); the methods (including the type of study design); the subjects (important eligibility criteria, number and selection process).

*Results* (50 words). A statement of the primary results of the study; the types of analyses used should be indicated, as should levels of statistical significance and confidence intervals.

*Conclusions* (30 words). A statement of the conclusions (the answers to the hypotheses posed at the beginning of the study). Only the conclusions that are directly supported by the evidence provided by the study should be included. Any need for further study should be indicated.

*Clinical Implications* (30 words). An indication of what the conclusions imply for clinical practice.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics. Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

#### Clinical Practice—Brief Reports

*Background* (30 words). A summary of the general topic and the purpose or hypotheses of the study.

*Methods* (30 words). A description of the materials (generic names of drugs and equipment should be used, unless the particular brands are crucial to the study); the methods (including the type of study design, if applicable); the subjects (important eligibility criteria, number and selection process).

*Results* (30 words). A statement of the primary results of the study; the types of analyses used should be indicated, as should levels of statistical significance and confidence intervals.



*Conclusions* (30 words). A statement of the conclusions (the answers to the hypotheses posed at the beginning of the study). Only the conclusions that are directly supported by the evidence provided by the study should be included. Any need for further study should be indicated.

*Clinical Implications* (30 words). An indication of what the conclusions imply for clinical practice.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

#### **Clinical Practice—Critical Review; Practical Science**

*Background* (30 words). A summary of the objective of the literature review, whether it is cause (etiology), diagnosis, prognosis, therapy or prevention.

*Types of Studies Reviewed* (50 words). A description of the types of studies reviewed, including identification of the criteria used to select them and the method by which these criteria were applied.

*Results* (75 words). A statement of the main results of the review that outlines the methods used to obtain these results and identifies the sources of variation between studies.

*Clinical Implications* (30 words). An indication of what the results imply for clinical practice.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

#### **Clinical Practice—Case Reports**

*Background* (30 words). A summary of the general topic, the disorder being discussed and the purpose of the article.

*Case Description* (75 words). A description of the disorder as manifested in the cases presented in the article, as well as the treatment undertaken and the expected vs. actual outcomes.

*Clinical Implications* (30 words). An indication of what the treatment outcomes imply for clinical practice.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

#### **Practice Management**

*Background* (30-50 words). Sum up the general topic and the purpose or hypotheses of the article.

*Conclusions* (50 words). Indicate the conclusions — only those that are directly supported by the evidence provided in the article. If appropriate (that is, with studies rather than surveys), also indicate whether further study is necessary.

*Practice Implications* (30 words). Describe what the conclusions imply for the practice of dentistry.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

#### **Research—Full articles; Advances in Dental Products**

*Background* (30 words). A summary of the general topic and the purpose or hypotheses of the study.

*Methods* (50 words). A description of the materials (generic names of drugs and equipment should be used, unless the particular brands are crucial to the study); the methods (including the type of study design); the subjects (important eligibility criteria, number and selection process).

*Results* (50 words). A statement of the primary results of the study; the types of analyses used should be indicated, as should levels of statistical significance and confidence intervals.

*Conclusions* (30 words). A statement of the conclusions (the answers to the hypotheses posed at the beginning of the study). Only the conclusions that are directly supported by the evidence provided by the study should be included. Any need for further study should be indicated.

*Clinical Implications* (30 words). A description of what the conclusions imply for clinical practice.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

**Research—Brief Reports**

*Background* (30 words). A summary of the general topic and the purpose or hypotheses of the study.

*Methods* (30 words). A description of the materials (generic names of drugs and equipment should be used, unless the particular brands are crucial to the study); the methods (including the type of study design, if applicable); the subjects (important eligibility criteria, number and selection process).

*Results* (30 words). A statement of the primary results of the study; the types of analyses used should be indicated, as should levels of statistical significance and confidence intervals.

*Conclusions* (30 words). A statement of the conclusions (the answers to the hypotheses posed at the beginning of the study). Only the conclusions that are directly supported by the evidence provided by the study should be included. Any need for further study should be indicated.

*Clinical Implications* (30 words). An indication of what the conclusions imply for clinical practice.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

**Trends—Full articles**

*Background* (30 words). A summary of the general topic and the purpose or hypotheses of the study or survey.

*Methods* (50 words). A description of the materials, if any; the methods (including the type of study or survey design); the subjects (important eligibility criteria, number and selection process).

*Results* (50 words). A statement of the primary results of the study or survey; the types of analyses used should be indicated, as should levels of statistical significance and confidence intervals.

*Conclusions* (30 words). A statement of the conclusions that includes only the conclusions directly supported by the evidence provided by the study. If appropriate (that is, with studies rather than surveys), any need for further study should be identified.

*Practice Implications* (30 words). An indication of what the study or survey results imply for the practice of dentistry.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

**Trends—Brief Reports**

*Background* (30 words). A summary of the general topic and the purpose or hypotheses of the study or survey.

*Methods* (30 words). A description of the materials, if any; the methods (including the type of study or survey design); the subjects (important eligibility criteria, number and selection process).

*Results* (30 words). A statement of the primary results of the study or survey; the types of analyses used should be indicated, as should levels of statistical significance and confidence intervals.

*Conclusions* (30 words). A statement of the conclusions that includes only the conclusions directly supported by the evidence provided by the study. If appropriate (that is, with studies rather than surveys), any need for further study should be identified.

*Practice Implications* (30 words). An indication of what the study or survey results imply for the practice of dentistry.

*Key Words* (3-10 words). A list of key words highlighting the article's most important topics.

Note: JADA Manuscript Central offers an extensive list of key words from which authors may choose.

## **Apêndice C. Artigo original submetido em inglês. Capítulo 2. INFANT FORMULA AND ENAMEL FLUOROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW**

**Philippe P. Hujoel, Livia G. Zina, Suzely A.S. Moimaz, Joana Cunha-Cruz**

### **ABSTRACT**

Background: Infant formula consumption has been considered a potential risk factor for enamel fluorosis in the US population. Goal: To conduct a systematic review of controlled studies on the enamel fluorosis risk associated with infant formula. Methods: Eight databases were systematically searched and information abstracted independently by two reviewers. Study quality was assessed and odds ratios, when obtainable, were combined using a random-effects model. Results: Forty-one out of 969 potentially eligible publications evaluated the impact of infant formula on enamel fluorosis risk. Fourteen publications did not report the findings in the results. The remaining 27 publications reported on 19 observational studies. Seventeen of these 19 studies reported odds ratio and among these infant formula consumption was associated with a higher prevalence of enamel fluorosis in the permanent dentition (summary odds ratio, 1.8; 95% confidence interval: 1.4-2.3). There was significant heterogeneity among studies (I-squared: 66%) and evidence of publication bias ( $p=0.002$ ). A meta-regression indicated that the odds ratios associating infant formula with enamel fluorosis increased by 5% for each 0.1 ppm increase in the reported levels of fluoride in the water supply (odds ratio, 1.05, 95% confidence interval: 1.02-1.09). Clinical Implications: Infant formula consumption may be associated with an increased risk of at least some detectable level of enamel fluorosis that is dependent on the level of fluoride in the water supply. The evidence that it was the fluoride in the infant formula that caused enamel fluorosis was weak as other sources of intake could explain the observed association.

**Keywords:** Infant formula, dental fluorosis, fluorine, mottled enamel, breast feeding.

### **INTRODUCTION**

Infant formula is a substitute for breast milk and can be purchased either as a powder or liquid, which has to be reconstituted with water prior to use, or as a ready-to-feed formulation. Unlike breast milk, where fluoride concentration is approximately 0.02 parts per million<sup>1</sup> due to the pH gradient between milk and the interstitial fluid,<sup>2</sup> the fluoride levels in infant formula are determined by the industrial processes involved in preparing the infant formula itself, and when applicable the fluoride levels in the water used for reconstitution. The intake of fluoride from infant formula may exceed the tolerable upper intake levels that were established by the Institute of Medicine in 1997 and which are 0.7 mg/day for infants 0 to 6 months and 0.9 mg/day for infants 7 to 12 months.<sup>3</sup>

Professional dental organizations have provided variable advice on the use of infant formula as it relates to enamel fluorosis.<sup>4-6</sup> Countries where the fluoride levels in the water are low typically report low fluoride levels in the infant formula and some authors in these countries recommended fluoride supplements for infants.<sup>7, 8</sup> Advice on infant formula use is more complex in countries where higher natural or adjusted fluoride levels in the water supply can increase fluoride concentrations in both the infant formula itself and the water used to reconstitute it. In Canada, where water fluoridation is generally in the 0.5 ppm to 0.8 ppm range,<sup>4</sup> no recommendations regarding infant formula preparations and fluorosis have been made. In the US, where water fluoridation is in the 0.7 ppm to 1.2 ppm range, the interim guidance by the American Dental Association suggested ready-to-feed formula or use of non-fluoridated water for reconstitution for those who are concerned and for those who get most of their nutrition from infant formula.<sup>5</sup> The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) report that parents should follow the advice of the infant formula manufacturer and the physician of the child.<sup>9</sup> Both Australia<sup>10</sup> and Ireland<sup>11</sup> consider it safe to reconstitute infant formula using fluoridated water.

International organizations such as the World Health Organization have not provided specific guidelines with respect to fluoride content of infant formulas.<sup>12, 13</sup> US manufacturers have voluntarily reduced the fluoride levels of ready-to-feed and concentrated formulas since 1979<sup>14</sup> and after this change the fluoride content was reported to be in a range between 0.03 ppm and 0.34 ppm<sup>15</sup>. The maintenance of this decrease has been assessed intermittently.<sup>16, 17</sup> In other countries, such as Brazil, fluoride concentrations as high as 0.70 ppm have been reported in soy-based infant formula.<sup>18</sup>

With increasing enamel fluorosis prevalence,<sup>19</sup> there is more emphasis on preventing overexposure to fluorides. As a result, the fluoride content of food and liquid intakes, including infant formula, are increasingly scrutinized as potential sources of fluoride overexposure. The primary aim of this systematic review was to search the literature for evidence on the association between infant formula consumption between birth and 24 months, and the risk of dental fluorosis when compared to being breastfed or cow-milk fed. A secondary aim was to evaluate the evidence available to implicate the fluoride in the infant formula as the cause of fluorosis.

## MATERIALS AND METHODS

*Selection of articles:* Studies on humans reporting infant formula and/or breastfeeding during infancy and fluorosis were considered for inclusion in this systematic review. Studies focusing exclusively on primary teeth were excluded. Eight databases were searched for randomized or observational studies without language restriction: PUBMED ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (October 12<sup>th</sup>, 2007), the Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/index.htm>) (October 12<sup>th</sup>, 2007), the Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) (October 12<sup>th</sup>, 2007), Controlled-trials Database of clinical trials (<http://www.controlled-trials.com>), Clinical Trials - US National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>), ProQuest Dissertation Abstracts and Thesis database (<http://proquest.umi.com>) (November 16<sup>th</sup>, 2007), National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>) and Virtual Health Library (Bireme – Latin America) ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) (November 20<sup>th</sup> 2007). Reference lists of relevant reports and review articles were also searched. The following strategy was used to search PUBMED on Oct 12<sup>th</sup>, 2007: ((fluorosis OR Fluorosis, Dental[mh] OR mottled teeth) AND (bottlefeed\* OR bottle feed\* OR bottle-feed\* OR bottlefed OR bottle fed OR bottle-fed OR infant formula\* OR (Formula\* AND feeding) OR Formula fed OR "reconstituted milk" OR Infant Food OR "bottled water" OR breastfeed\* OR breast feed\* OR breast-feed\* OR breastfed OR breast fed OR Nutrition Physiology OR Diet OR Feeding Behavior OR Food Analysis OR epidemiologic Factors OR time factors)) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])). Similar search strategies were used for Cochrane and Web of Science. The remaining databases were searched using the following keywords: dental fluorosis, white spots, fluoride, infant formula, breastfeeding.

Studies were evaluated for inclusion by one reviewer (for a list of excluded reports see Appendix 1). A sample of 120 reports was assessed by two reviewers and the agreement on exclusion was calculated using the kappa statistic.

*Study description:* Descriptive data were extracted independently by two reviewers and questions on the abstracted data were resolved by discussion between the reviewers. We extracted data on study design, country and setting, publication language, type, frequency and amount of infant formula consumption, fluoride concentration in infant formula,

comparison group, fluorosis measurements (index, type of teeth examined), the contribution of fluoride intake to the infant formula-fluorosis association, and adjustment for confounding. Two attempts were made to e-mail the authors of the 14 studies evaluating infant formula without reporting findings on the fluorosis-infant formula association (November and December 2007). Two authors responded that the data were no longer available.

Study Design: Study designs were classified as historical control, cross-sectional, case-control, retrospective cohort, prospective cohort and randomized controlled trial. In historical control studies, children born in different calendar years and with different feeding practices were compared with respect to fluorosis. In cross-sectional studies, groups of children of similar age were sampled regardless of fluorosis status and fluorosis was related to infant feeding practices. In case-control studies, children with and without fluorosis (cases and controls, respectively) were sampled separately. In retrospective cohort studies, populations with different levels of fluoride in the water supply were compared with respect to fluorosis. In prospective cohort studies, infant feeding practices were obtained prior to the assessment of fluorosis. In randomized controlled trials, mothers would be randomly assigned to either breastfeeding or different types of infant formula. In historical-control, case-control, cross-sectional, and retrospective cohort studies, information on past infant feeding practices was obtained from an interview with the mother of the examined child (in person, by mail, or by phone) or assumed based on place of residence (without questionnaire).

Infant feeding practices: The term 'infant formula' in this report is used to describe powder or liquid infant formula which needs reconstitution with water or ready-to-feed formulations. Information on frequency, quantity, and fluoride concentration of the infant formula was abstracted as follows:

- Frequency of infant formula consumption: Qualitative information was whether the mother reported exclusive infant formula use, exclusive breastfeeding, or use of both feeding practices. Quantitative information was an estimate of the amount of feeding with infant formula during infancy on either a continuous scale (e.g., ranging from 0% to 100%) or a discrete scale (e.g., none, occasionally, frequently, always).

- Quantity of infant formula consumption: Specific quantity of infant formula consumption per day could be obtained through diet diary compiled by the mother or interview with mothers (e.g., 1 to 3, 4 to 6 bottle of infant formula per day).
- Fluoride concentration of infant formula: The fluoride concentration of infant formulas was classified as *fluoride concentration reported* when the fluoride level in the infant formula was assayed within the period infant feeding was taking place, *historical estimates* if fluoride was assayed many years after infant feeding actually occurred; and *not reported* if no fluoride levels of infant formula were available.

Enamel Fluorosis outcome: Henceforth when the term fluorosis is used, we mean enamel fluorosis, not skeletal fluorosis. Information was abstracted on the fluorosis index and the type of teeth examined. Studies were further classified depending on whether the fluorosis measure was categorized into discrete levels (binary/polytomous) or remained a continuous variable.

Covariates and adjustment for confounding: The number and type of confounders was abstracted for which investigators had adjusted in their analysis. The fluoride concentration in the water supply was classified as *fixed* if there was no variation among the participants (e.g., study restricted to city with low fluoride level in water supply); *geographical variability* if participants lived in areas with different levels of fluoride in the water supply; *secular variability* if the level of fluoride in the water supply changed over time.

Fluoride as the cause for the infant formula-fluorosis association: The extent to which the fluoride content in infant formula is in the causal pathway between infant formula and fluorosis can be determined using either the methods of surrogate endpoint evaluated or the testing of the significance of a statistical interaction term.

- *Surrogate endpoint* evaluation.<sup>20</sup> Such an approach is possible if for each subject there is information on fluoride concentration in the infant formula. Using regression models, the percentage change in the size of the regression coefficient associated with infant formula, with and without adjustment for individual fluoride concentration in the infant formula, determines what percentage of the effect of infant formula on fluorosis is estimated to be fluoride-related.
- *Assumptions about source of liquid in formula.* A second method to assess to what extent fluoride in the infant formula is responsible for fluorosis is to make two

assumptions: (1) that the reported water supply was used by caregivers to reconstitute infant formula, and (2) that the caretakers primarily used concentrated infant formula (powder or liquid), not ready-to-feed infant formula.

If these two assumptions hold, the *fluoride concentration in the water supply* can be considered a proxy for the fluoride content of the infant formula. Stratification of the data by fluoride concentration, or a test for statistical interaction can assess whether the risk for fluorosis that is associated with infant formula use depends on the assumed fluoride concentration present in the infant formula.

*Assessment of methodological quality:* The quality assessment was performed by two independent reviewers and disagreements were resolved by discussion between the reviewers. A modification of the Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale was used to assess the quality of studies.<sup>21</sup> There were nine items for prospective and retrospective cohort studies and eight items for case-control, historical control and cross-sectional studies. The following four items were used to assess the quality of all studies: ascertainment of infant feeding practices (#1) and fluorosis (#2), adjustment for fluoridated toothpaste use and socio-economic status (#3), and reporting of sample size, point estimates, and measure of variability (#4). Additionally, the following five items assessed the quality of cohort studies: representativeness of exposed (#1) and non-exposed groups (#2), blinding of the examiner (#3), follow-up sufficient to diagnose fluorosis on permanent teeth #(4), and drop-out rate (#5). The following four items assessed the quality of case-control, historical control and cross-sectional studies: representativeness of individuals with fluorosis (#1) and without fluorosis (#2), blinding of interviewers to fluorosis severity (#3), and response rate to the questionnaire and the clinical examination (#4).

*Synthesis of results:* A summary odds ratio (OR) and 95% CIs were calculated using a random-effects model. Odds ratios were selected as the measure of association between infant formula and fluorosis since they were either reported or could be calculated across the largest number of studies. When the study reported several odds ratios for infant formula, or when the odds ratio was not reported, the following assumptions were made to select or calculate the OR to be included in the meta-analysis: 1) when duration of breastfeeding was



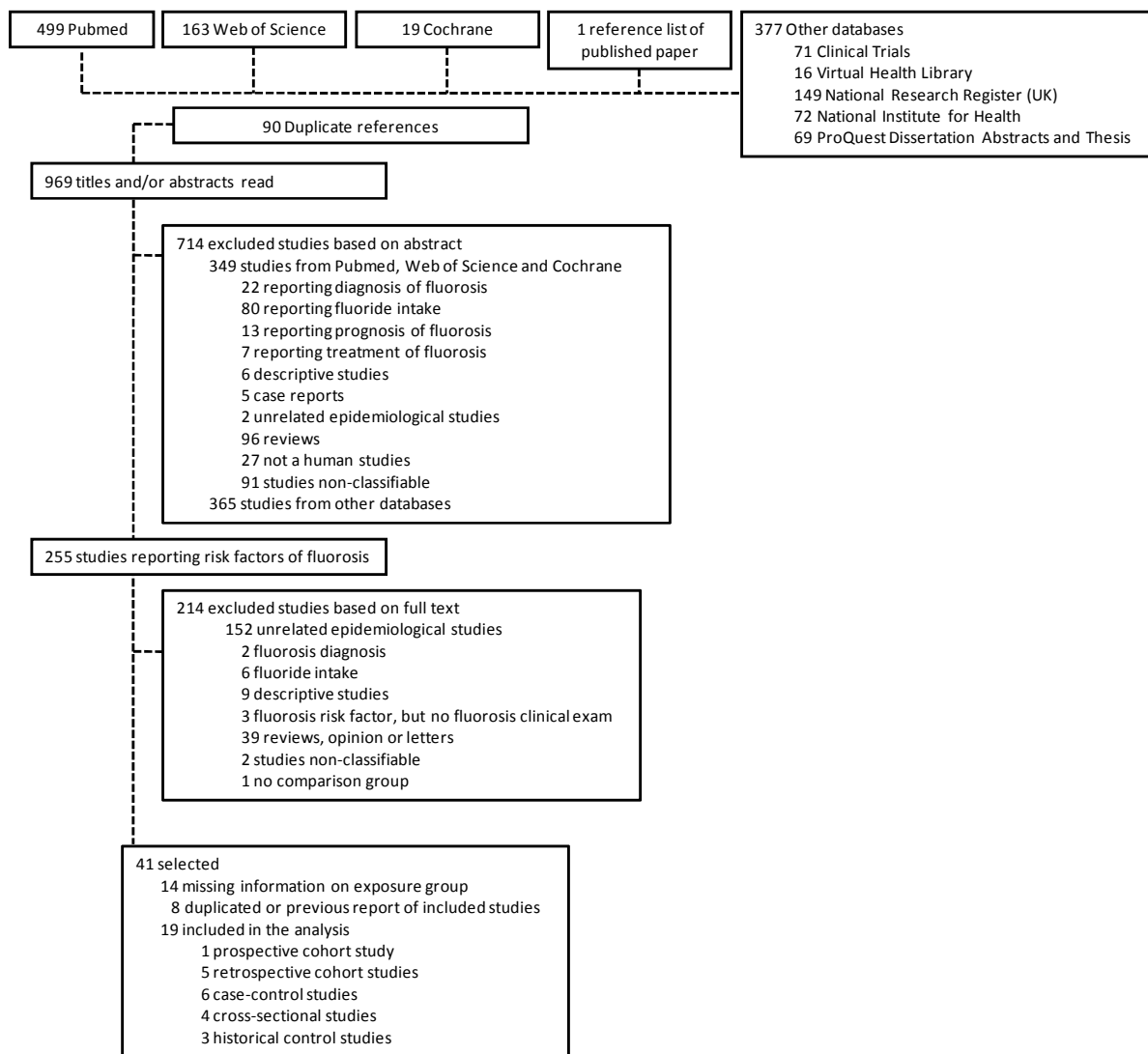
reported, it was assumed that the shortest duration of breastfeeding reported corresponded to the longest duration of infant formula use; 2) when breast feeding was reported as a yes/no variable, it was assumed that no breast feeding corresponded to infant formula consumption; 3) when data on different types of infant formula (e.g. soy-based, milk-based) were reported, a weighted summary odds ratio was calculated; 4) when studies provided information on breastfeeding only, infant formula consumption only, and consumption of both, a summary odds ratio was calculated combining infant formula and consumption of both compared to breastfeeding only (i.e., any consumption of infant formula versus no consumption of infant formula); and 5) when different time intervals were reported (e.g., 0, >0-6 months and >6 months), a summary odds ratio was calculated combining all time intervals compared to no consumption of infant formula (i.e., any consumption of infant formula versus no consumption of infant formula).

Heterogeneity between studies was quantified using the  $I^2$ -statistic.<sup>22</sup> The influence of studies on the summary odds ratio was assessed by computing the random-effect summary odds ratio omitting one study at a time. Publication bias was assessed by visual inspection of asymmetry in a funnel plot<sup>23</sup> and by the Egger's test.<sup>24</sup> Random-effect meta-regression models were used to explain and quantify variation in ORs by study characteristics such as the reported fluoride levels in the water supply, study quality, fluorosis index used (Thylstrup and Fejerskov Index, Fluorosis Risk Index, and others), adjustment for dietary fluoride supplement use, and socioeconomic status.<sup>25</sup> The log of the odds ratio for fluorosis associated with infant formula was plotted and regressed against the average fluoride level in the water supply. Data were analyzed using SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) and Stata 10 (Stata Corp LP, College Station, Texas).

## RESULTS

*Selection of articles:* The MEDLINE search retrieved 499 references, Web of Science 163, Cochrane Library 19, and the other sources retrieved 377 references (Figure 1). One additional study was identified from the reference list of included studies.<sup>26-32</sup> Nine hundred and sixty-nine unique reports were identified and titles and abstracts, when available, were read. The agreement between the two systematic reviewers on abstracted publications being appropriate for full evaluation was excellent (Kappa coefficient=0.81). Forty-one

publications were selected. Fourteen of the 41 publications could not be included in the presentation of the data because results were not reported. Twenty-seven publications reporting on 19 original studies reported the effect of infant feeding on fluorosis.



**Figure 1.** Flow-diagram of the publication selection process on infant formula, breastfeeding, and fluorosis.

*Study description:* The 19 studies included in this review reported on approximately 17429 subjects (8454 participants included in the analyses), with ages ranging from 2 to 17 years (Table 1). Most studies enrolled participants in schools and no studies were identified that published in languages other than English.

Study design: There was one prospective cohort study,<sup>33-35</sup> five retrospective cohort studies,<sup>31, 36-39</sup> six case-control studies,<sup>28-30, 32, 40-44</sup> four cross-sectional studies,<sup>26, 45-49</sup> and three historical control studies.<sup>27, 50-52</sup> No randomized controlled trials were identified.

Infant feeding practices: Seven studies defined breast feeding as the exposure group.<sup>26, 31, 34, 36, 37, 42, 45</sup> Twelve studies defined infant formula as the exposure group (Table 1).

Frequency and quantity of infant formula use: The frequency of infant formula consumption was not reported in 10 studies,<sup>26, 27, 31, 34, 36-39, 48, 52</sup> and was qualitative (e.g., exclusive breastfeeding) in 9 studies<sup>28-30, 32, 40, 42, 45, 47, 51</sup> (Table 1). No studies provided quantity of infant formula consumed.

Fluoride concentration of infant formula: The fluoride content of the infant formula was not reported in sixteen studies. Three studies provided historical estimates of fluoride concentration in infant formula and the concentration was reported as 0.03-0.04 ppm<sup>27</sup> (measured 10 years after usage), and 0.4-5.0 ppm<sup>47</sup> (no information when the reported fluoride values were measured). One study provided estimates of typical fluoride consumption from breast milk and powdered formula diluted in water with varying fluoride levels<sup>37</sup> (Table 1). No studies provided information on fluoride level of infant formula measured at time of consumption.

Fluorosis outcome: Fluorosis in the different studies was analyzed as a Thylstrup & Fejerskov index score greater than 0 (very mild to severe fluorosis),<sup>27, 31, 32, 51, 52</sup> as a Thylstrup & Fejerskov index greater than 2 (mild to severe fluorosis),<sup>39</sup> as a Fluorosis Risk Index (FRI) classification I (mild to severe fluorosis in tooth zones forming at or shortly after birth)<sup>29, 30, 34, 42</sup> and as the combination of FRI classifications I and II (mild to severe fluorosis in tooth zones forming at or shortly after birth and/or after 2 years of age).<sup>28</sup> Other fluorosis indexes used were the Dean's Index,<sup>36, 37, 40, 47</sup> the Moller's Index,<sup>26</sup> the Development Defects of Enamel Index,<sup>48</sup> and the Tooth Surface Index of Fluorosis.<sup>38, 45</sup> Two studies reported the fluorosis index as a continuous variable and the results were not included in the meta-analyses.<sup>26, 47</sup> Seventeen studies reported the impact of infant formula on the permanent dentition. Two studies did not report whether fluorosis was measured on primary or permanent teeth,<sup>32, 38</sup> and an assumption was made that it was measured on the permanent teeth (Table 1). Since 17 of the 19 studies dichotomized the underlying continuous fluorosis

**Table 1.** Descriptive summary of studies reporting on the effects of use of infant formula on fluorosis

| Source             | Design | Country   | Setting for subject recruitment | Sample size analyzed (enrolled) | Age at exam (years) | Exposed group†    | Comparison group    | Frequency of infant formula use | Fluoride concentration in infant formula | Fluorosis outcome                                       | # confounders adjusted for‡ | Fluoride levels in the water supply | Fluoride as cause of the association | Study quality: # criteria met/ total |
|--------------------|--------|-----------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------------------|--|---|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Hong, 2005         | PC     | USA       | Hospitals                       | 407 (1390)                      | 8-10                | BF for < 6 mos    | BF for 6-12 mos     | NR\$                            | NR\$                                     | FRI I on pmnt I   | 3                           | NR                                  | NR                                   | 7/9                                  |
| Rwonyonyi, 1999    | RC     | Uganda    | Schools                         | 306 (491)                       | 10-14               | IF (mos NR)††     | No IF at 0-24 mos†† | NR                              | NR                                       | T F Index>2 on pmnt teeth                               | 3                           | Geographical variability            | NR                                   | 5/9                                  |
| Clark, 1994        | RC     | Canada    | Schools                         | 1131 (3126)                     | 6-14                | IF at 10-12 mos   | No IF at 10-12 mos  | NR                              | NR                                       | TSIF>1, teeth NR  | 4                           | Geographical variability            | NR                                   | 6/9                                  |
| Riordan, 1993      | RC     | Australia | Schools                         | 350 (418)                       | 7                   | BF at 0-≤9 mos    | BF for ≥ 9 mos      | NR                              | NR                                       | T F Index>0 on pmnt I                                   | 3                           | Geographical variability            | NR                                   | 5/9                                  |
| Forsman, 1974      | RC     | Sweden    | Cities                          | 241 (~2403)                     | Unclear (2-35)      | BF for ≤ 6 mos    | BF for 7-12 mos     | NR                              | NR                                       | Dean's Index>0 on pmnt I and M                          | 0                           | Geographical variability            | NR (Visual assessment)               | 2/9                                  |
| Forsman, 1977      | RC     | Sweden    | Cities                          | 545 (~712)                      | 4-17                | BF for < 6 mos    | BF for ≥ 6 mos      | NR                              | Historical estimate                      | Dean's Index>0 on pmnt I and M                          | 0                           | Geographical variability            | NR (Visual assessment)               | 3/9                                  |
| Pendryns, 1998     | CC     | USA       | Schools                         | 163 (NR)                        | 10-14               | IF at 10-12 mos   | No IF at 10-12 mos  | Qualitative                     | NR                                       | FRI I on pmnt teeth                                     | 9                           | Fixed                               | NA                                   | 6/8                                  |
| Villa, 1998        | CC     | Chile     | Schools                         | 136 (281)                       | 10-12               | IF (mos NR)††     | BF (mos NR)††       | Qualitative                     | NR                                       | Dean's Index>0 on pmnt I                                | 6                           | Secular variability                 | NR                                   | 8/8                                  |
| Pendryns, 1996     | CC     | USA       | Schools                         | 391 (NR)                        | 10-13               | No BF at 0-24 mos | BF                  | Qualitative                     | NR                                       | FRI I on pmnt teeth                                     | 6                           | Fixed                               | NA                                   | 6/8                                  |
| Pendryns, 1994     | CC     | USA       | Schools                         | 297 (NR)                        | 12-16               | IF (mos NR)††     | No IF at 0-24 mos   | Qualitative                     | NR                                       | FRI I on pmnt teeth                                     | 8                           | Fixed                               | NA                                   | 6/8                                  |
| Pendryns, 1989     | CC     | USA       | Schools                         | 544 (NR)                        | 11-14               | IF (mos NR)       | No IF at 0-12 mos   | Qualitative                     | NR                                       | FRI I and II on pmnt teeth                              | 1                           | Fixed                               | NA                                   | 4/8                                  |
| Osuji, 1988        | CC     | Canada    | Schools                         | 132 (177)                       | 8-10                | IF (mos NR)††     | No IF at 0-24 mos   | Qualitative                     | NR                                       | T F Index>0, teeth NR                                   | 2                           | Fixed                               | NA                                   | 7/8                                  |
| van der Hoek, 2003 | CS     | Sri Lanka | Schools                         | 395 (518)                       | 14                  | IF at 0-24 mos††  | BF                  | NR                              | NR                                       | Diffuse opacities on the DDE Index on pmnt I, C, IM, PM | 5                           | Geographical variability            | NR                                   | 4/8                                  |
| Brothwell, 1999    | CS     | Canada    | Schools                         | 487 (1367)                      | 7-9                 | No BF             | BF for 1-12+ mos    | Qualitative                     | NR                                       | TSIF>0 on pmnt I  | 6                           | Geographical variability            | NR                                   | 5/8                                  |
| Walton, 1981       | CS     | USA       | Pediatric clinic                | 370                             | 2-13                | BF < 3 mos        | BF for 3-36 mos     | NR                              | NR                                       | Moller's Index on pmnt I and M (continuous)             | 0                           | Geographical variability            | NR                                   | 2/8                                  |

| Study                 | Country           | City (NR)             | n           | Age (mos) | EIF for 9-12 mos | No EIF for 9-12 mos | Qualitative estimate | Historical estimate | Dean's Index on pmnt I and 1M (continuous) | Fixed | NA                       | 3/8 |     |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------|-----------|------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--|-------|--------------------------|-----|-----|
| <b>Ericsson, 1970</b> | Sweden            | City (NR)             | 260         | 8-9       | EIF for 9-12 mos | No EIF for 9-12 mos | Qualitative estimate | Historical estimate | Dean's Index on pmnt I and 1M (continuous) | 0     | Fixed                    | NA  | 3/8 |
| <b>Do, 2007</b>       | Australia         | School/Dental service | 677 (1401)  | 8-14      | IF (mos NR)††    | No IF (mos NR)††    | NR                   | NR                  | T F Index>0 on pmnt I, C and 1PM           | 0     | Geographical variability | NR  | 5/8 |
| <b>Burt, 2003</b>     | USA               | Schools               | 1346 (2844) | 7-10      | IF (mos NR)††    | EBF at 0-24 mos     | Qualitative NR       | NR                  | T F Index>0 on pmnt I                      | 0     | Secular variability      | NR  | 6/8 |
| <b>Larsen, 1988</b>   | Greenland Denmark | Schools               | 276 (NR)    | 4-15      | IF at 0-24 mos†† | Cow's milk (mos NR) | NR                   | Historical estimate | T F Index>0 on pmnt I                      | 0     | Geographical variability | NR  | 0/8 |

Legend: NR: Prospective Cohort, RC: Retrospective Cohort, CC: Case-control, CS: Cross-Sectional, Not reported, NA: Not applicable, BF: breastfeeding, EBF: exclusive breastfeeding, IF: infant formula use, EIF: exclusive infant formula use, mos: months, FRI I- Fluorosis Risk Index classification I, FRI II- Fluorosis Risk Index classification II, TSIF: Tooth Surface Index of Fluorosis, T & F: Thystrup & Fejerskov, DDE: Development Defects of Enamel, pmnt: permanent, I: Incisors, C: Canines, PM: Pre-Molars, 1PM: First Pre-Molars, M: Molars, 1M: First Molars

† The type of infant formula was reported to be ready-to-feed, liquid concentrate or powdered concentrate (Pendrys, 1998); powdered milk concentrate (Larsen, 1988; Villa, 1998); and soy-based or milk-based (Pendrys, 1994).

# Studies reported results adjusted for amoxicillin, daily fluoride intake and otitis media (Hong, 2005); altitude, fluoride exposure from liquids and water storage (Rwenyonyi, 1999); residence in fluoridated area, fluoride supplements, parents' education, toothpaste use and other variables not specified (Clark, 1994); residence in fluoridated area, swallowed toothpaste, liked toothpaste (Flordan, 1993); toothpaste use, fluoride supplement, water, ethnicity, age, gender, income, age at tooth brushing began and dental examiner (Pendrys, 1998 #29); birth cohorts, gender, socioeconomic status, tooth brushing, nursery school attendance, tea ingestion (Villa, 1998); tooth brushing frequency, toothpaste quantity, fluoridated supplement, age, gender, income, current town of residence and dental examiner (Pendrys, 1994 #26); fluoride supplement, tooth brushing, ethnicity, gender, income, dental examiner (Pendrys, 1996); mother's education, early tooth brushing with fluoridated dentifrice (Osuji, 1988), fluoride supplements (Pendrys, 1989), water fluoridation, tea drinking at early age, toothpaste use, fathers occupation, socio-economic status (van Der Hoek, 2003); and home water fluoride concentration, fluoride supplement, fluoridated toothpaste, fluoridated mouthwash, income, education (Brothwell, 1999).

§ information collected by the authors and reported in another publication (Van Winkle, 1995)

†† Age of infant feeding practice not reported in the study and assumed to be during infancy (0-24 mos).

scale differently, fluorosis in this systematic review refers to the presence of at least some detectable level of enamel fluorosis.

Water supply information: In six studies, a fixed level of fluoride in the water supply was reported (Table 1). The reported levels of water-fluoride in four of these studies were < 0.1 ppm<sup>42</sup> (assumption of 0.1 ppm for meta-regression), 0.3 ppm,<sup>28</sup> 0.95 ppm,<sup>32</sup> and 1.2 ppm.<sup>47</sup> Two studies reported that the water supply was optimally fluoridated (assumption of 1.00 ppm for meta-regression).<sup>29, 30</sup>

In two studies, fluorosis was compared during time periods where the level of fluoride in the public water supply was changed (secular variability) (Table 1). The reported changes in fluoride concentrations in the water supply were 0.93 ppm (value used in meta-regression) versus non-fluoridated water (no results reported for the latter)<sup>40</sup> and 1.0 ppm versus 0.1 ppm<sup>51</sup> (assumption of 1.0 ppm for meta-regression because 0.1 ppm was only present for 11 months of the participant's life).

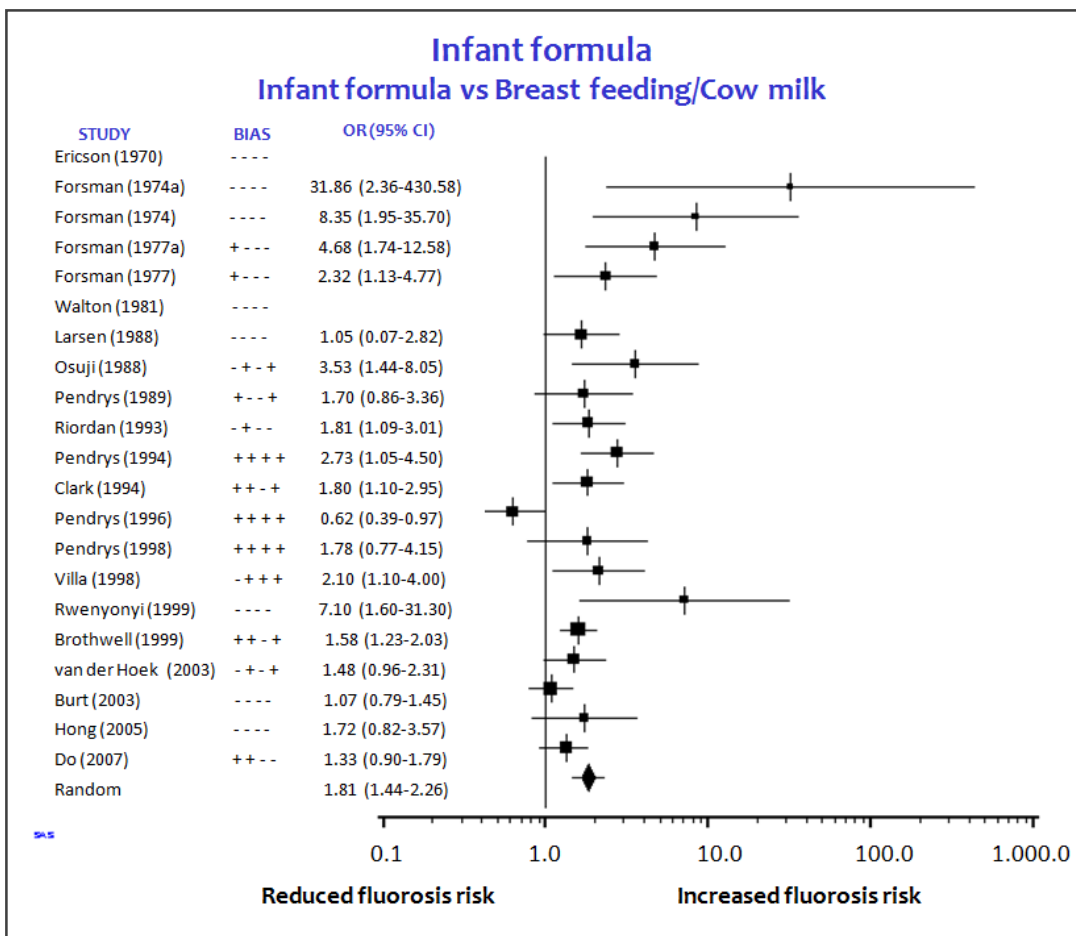
In ten studies, the effect of infant formula on fluorosis was evaluated in geographical regions with different fluoride levels (Table 1). The contrasting fluoride levels in seven studies were 1.1 ppm versus 1.4-1.6 ppm<sup>27</sup> (assumption of 1.32 ppm for meta-regression), <0.3 ppm versus 0.3-0.69 ppm, versus  $\geq 0.7$  ppm<sup>45</sup> (assumption of 0.28 ppm derived as  $(0.1*521+125*0.50+1.2*72)/718$ ),  $\leq 0.3$  ppm versus 0.31-0.5 ppm versus 0.51 -0.99 ppm versus  $\geq 1.0$  ppm<sup>48</sup> (assumption of 0.68 ppm for meta-regression),  $\leq 0.1$  ppm versus 1.2 ppm<sup>38</sup> (assumption of 0.65 ppm for meta-regression), 0.5 ppm versus 2.5 ppm<sup>39</sup> (only reported infant formula effect for the 2.5 ppm group which is the value included in the meta-regression), 1.0 ppm, versus 5.0 ppm, versus 10.0 ppm<sup>36</sup> (assumption of 1.00 ppm and 7.5 ppm for meta-regression), and <0.2 ppm versus 1.2 ppm<sup>37</sup> (assumption of 0.2 ppm and 1.2 ppm for meta-regression). Three of the ten studies did not report the different fluoride levels in water.<sup>26, 31, 52</sup> What is referred to in this study as the water supply was described in the original studies by the following terms: water supply, community water, (household) drinking water, municipal water supply, piped water system, and water. One study had individual information on the average daily fluoride intake during the first 12 months estimated from consumption of drinking water, beverages, selected foods, and dietary fluoride supplements, and ingestion of fluoride toothpaste.<sup>34</sup>

Fluoride as the cause for the infant formula-fluorosis association: No studies employed the method of surrogate marker evaluation to assess to what extent the fluoride in the infant formula explains significant infant formula-fluorosis associations. In seven studies, it could not be evaluated whether the effect of infant formula depended on the fluoride level in the water supply (as a proxy for fluoride content) since fluoride levels in water supply was not reported<sup>34</sup> or there was no secular or geographical variability in fluoride water levels.<sup>28-30, 32, 42, 47</sup> In two studies there was secular variability in the fluoride levels<sup>40, 51</sup> and in ten studies there was geographical variability in the fluoride levels.<sup>26, 27, 31, 36-39, 45, 48, 52</sup> None of these ten studies reported statistical tests to evaluate whether the infant formula-fluorosis association depended on the level of water fluoridation. Two studies stratified results by water fluoridation<sup>36, 37</sup> and reported a stronger, but statistically non-significant, association between infant formula and fluorosis in areas with higher water fluoride levels

*Assessment of methodological quality:* The methodological quality varied across studies, with historical control and cross-sectional studies generally meeting fewer quality criteria than case-control and cohort studies (Table 1). Representativeness of the selected subjects and adjustment for at least one confounding factor were two items commonly considered adequate in the reviewed studies. Twelve studies reported analyses adjusted for at least one confounding factor,<sup>28-32, 34, 38-40, 42, 45, 48</sup> and seven studies did not adjust for confounding<sup>26, 27, 36, 37, 47, 51, 52</sup> (Table 1). Commonly identified weaknesses were the potential for recall bias, lack of reporting of blinding of clinical examiners towards infant formula consumption, a high non-response rate, and no adjustment for socioeconomic status and use of fluoridated products such as tooth paste (See Appendix 2 for detailed table of the study quality assessment).

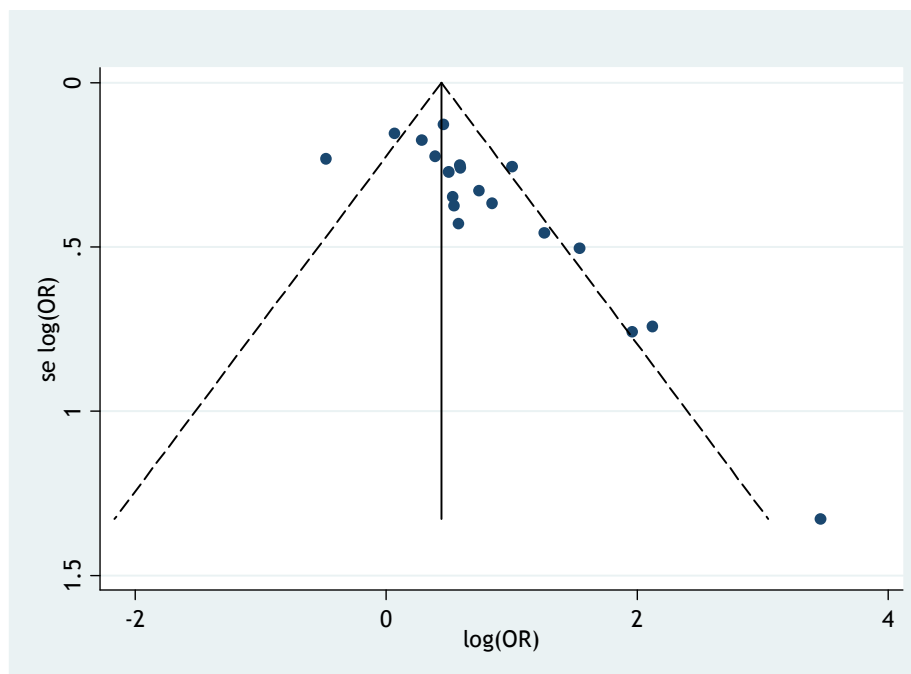
*Synthesis of results:* The summary odds ratio relating infant formula to fluorosis based on seventeen studies was 1.8 (95% confidence interval; 1.4-2.3) using a random effects model (Figure 2). Two studies were not included in the forest plot or summary estimate because no odds ratio could be derived from the data.<sup>26, 47</sup> There was significant heterogeneity in the magnitude of the odds ratio between studies ( $I^2 = 66\%$ ,  $p$ -value < 0.0001), suggesting that summary odds should be interpreted with caution. Influence analysis indicated that the

results were not unduly influenced by any single study (results not shown). A funnel plot provided graphical evidence of publication bias which was confirmed by the Egger’s test (p=0.002) (Figure 3). A random-effect meta-regression model indicated a proportionate increase in the fluorosis odds ratio of 5% as the fluoride level increased by 0.1 ppm (odds ratio, 1.05, 95% confidence interval: 1.02-1.09) (Figure 4). Or, stated differently, 1.0 ppm increase in the water supply is associated with a 67% increased odds ratio for fluorosis associated with infant formula (odds ratio 1.67, 95% confidence interval: 1.18 -2.36).

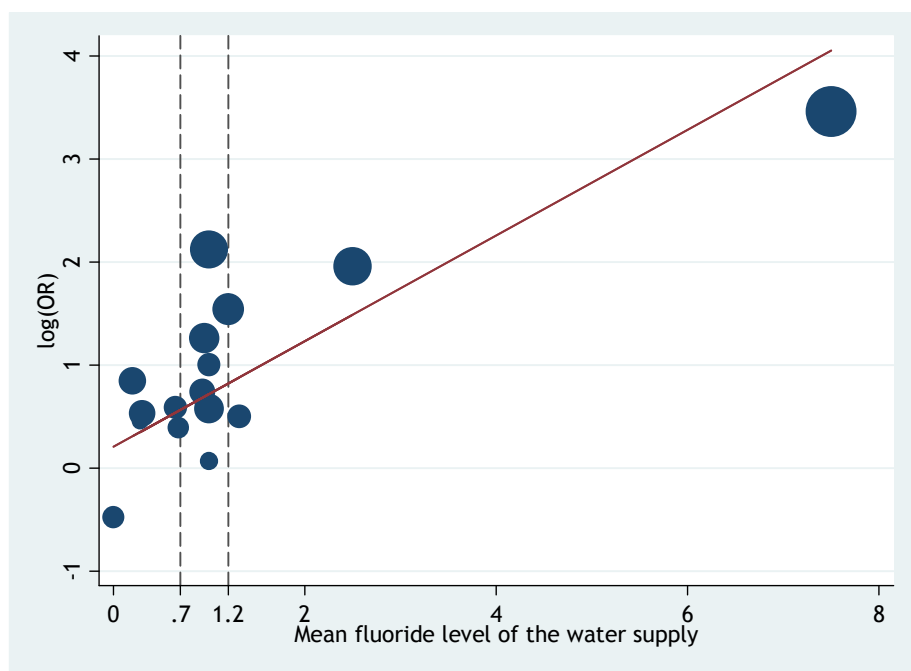


**Figure 2.** Forrest plot of the odds ratio relating infant formula to fluorosis. Adjustment for fluoride supplements, toothpaste, gender, and socio-economic status are summarized as present (+) or absent(-) under the column bias. The summary estimates on the forest plot should be interpreted with caution due to the significant study heterogeneity.





**Figure 3.** Funnel plot on publication bias. The funnel plot is asymmetrical with a sparse presence of studies on the left side of summary estimate suggesting publication bias. With only 19 studies included, the power to detect asymmetry was limited.



**Figure 4.** Scatter plot and regression of the log odds ratio for fluorosis associated with infant formula against the average fluoride level in the water supply. Compared to the consumption of infant formula in areas with 0 ppm fluoride levels in the water, the fluorosis risk associated with infant formula increased from 76% to 128%, when the fluoride level in the water increased from 0.7 ppm to 1.2 ppm.

Inclusion or deletion of one study where the concentration of fluoride in the water supply was 7.5 ppm<sup>36</sup> had only a minor impact on the meta-regression results. When the 7.5 ppm study was excluded, 1.0 ppm increase in the water supply is associated with a 93% increased odds ratio for fluorosis associated with infant formula (odds ratio 1.93, 95% confidence interval: 1.09-3.45). Heterogeneity in the odds ratios was not substantially affected by study quality ( $p=0.56$ ), fluorosis indexes ( $p=0.69$  and  $p=0.42$ ), or adjustment for fluoride supplement use ( $p=0.25$ ) and socioeconomic status ( $p=0.48$ ).

## DISCUSSION

A summary of the identified epidemiological evidence-base suggests that infant-formula consumption during infancy can be associated with an increased risk of at least some detectable level of enamel fluorosis in the permanent teeth. The size of the risk increase varied substantially across studies and may have been in part due to unreported differences in the amount, duration, and frequency of infant formula use, unreported differences in fluoride levels of infant formulas, and variability in other sources of fluoride intake. The estimated summary measure of the fluorosis risk derived from published studies was likely inflated in size due to publication bias (a tendency to publish positive results preferentially in this case regarding the link between infant formula and fluorosis, when the results are significant). No individual studies reported a statistical assessment whether the fluoride in the infant formula was responsible for the fluorosis. A statistical assessment across studies (a meta-regression) provided weak evidence that the fluoride in the infant formula caused the increased fluorosis risk; the fluorosis risk increased significantly with the reported mean levels of fluoride in the water supply.

Unpublished evidence may have biased the estimated impact of infant formula on fluorosis. About half of the studies reported evaluating infant feeding practices in the *materials and methods* section of the publication, yet did not report the findings of this evaluation in the *results* section. One of these studies,<sup>53</sup> had possibly more subjects than the total of approximately 8,000 subjects included in this systematic review. Yet, the effect of infant formula remained unreported because preliminary analyses indicated the lack of a significant effect of infant formula on fluorosis.<sup>54</sup> In addition, studies may exist that evaluated the effect of infant formula on fluorosis, however, their existence cannot be

identified in the published literature because the collection of information on infant feeding practices was not reported on in *any* section of the published reported. Both a formal statistical test of publication bias and a visual assessment of scatter plot of the reported odds ratios suggest that there are likely to be other unpublished studies with negative results. In addition, the infant formula-fluorosis literature provided an example of a within-study reporting bias. In two published reports, the fluorosis risk associated with infant formula was reported when fluoride levels in the water supply were high, not when they were low.<sup>39, 40</sup>

Eighteen out of the nineteen studies were retrospective in nature. The amount, duration, type and frequency of infant formula use may have been difficult to recall in those studies. While the reliability of recall was assessed in four studies,<sup>28-30, 42</sup> no studies validated the accuracy of the mother's responses. Recall bias may be a problem as mothers of children with severe fluorosis may have different recall regarding "what may have caused those white spots on my child's teeth" than mothers of children who have more subtle or no fluorosis. Determining the fluoride content in infant formulas or water purchased approximately a decade earlier is more challenging; brand names may have been forgotten, infant formula and water composition – even of the same brand name or source - may have changed, and historical samples may no longer be available for fluoride analysis. Misinformation on geographical mobility of study participants may have further confounded the results. Obtaining estimates of fluoride concentrations in breast milk or cow's milk can be assumed relatively unimportant if one accepts that these concentrations are relatively constant due to biological pH gradients.<sup>55</sup> As a result, studies generally compared a *known* low-level of fluoride intake from breast feeding or cow's milk with an *unknown* and possibly, but not necessarily, higher level of fluoride intake from formula.

The absence of information on the amount of fluoride in the infant formula may be the main reason that none of the studies assessed what proportion of the fluorosis may be caused by the fluoride in the infant formula. An indirect method to assess the impact of fluoride on infant formula and fluorosis would have been to evaluate how infant formula relates to fluorosis in areas with different levels of fluoride in the water supply. Twelve studies were conducted<sup>26, 27, 31, 36-40, 45, 48, 51, 52</sup> that assessed the infant formula-fluorosis association with different fluoride concentrations in the water supply, but none of these

twelve studies reported whether the concentration of fluoride in the water supply played a role in this association. We assessed the impact of fluoride concentration in the water supply on the infant formula-fluorosis association across studies using a meta-regression and also within two studies that reported fluorosis risk associated with infant formula for different levels of fluoride in the water supply.<sup>36, 37</sup> The results of the meta-analysis showed that as the fluoride in the water supply increased, the reported fluorosis risk associated with infant formula consumption increased significantly.

Confounding may have induced spurious associations between infant formula and fluorosis. Mothers using infant formula may be more likely to use toothpaste for their infants, as was suggested in one well-conducted case-control study.<sup>32</sup> Socio-economic class may relate to both infant feeding practices and use of fluoride supplements or toothpaste.<sup>28</sup> The presence of proteins or fats in breast milk or infant formula<sup>56, 57</sup> may decrease absorption of fluoride from other sources.<sup>56, 57</sup> Finally, feeding patterns in infancy, including consumption of infant formula versus breast milk, can be associated with future susceptibility to infections and consequent antibiotic use, or with caries incidence, and consequent fluoride utilization. Possibly, the toddler habits, rather than the infant habits, determine fluorosis in the permanent dentition and because of the correlation between toddler and infant habits, infant habits such as infant formula consumption may become spuriously correlated to fluorosis.

Weaknesses of this systematic review included the lack of an a priori design and analysis plan, the diversity of the included study designs and, the lack of primary data. While systematic reviews, just like original studies, should be driven by an *a priori* hypothesis, this was not done here. Decisions as to which data to abstract were revised several times during the review process, with the goal of maximizing the type of information we could abstract. In part, continued changes in analytic plans for the systematic review also reflect the lack of quality evidence. Such data-driven, rather than hypothesis driven, data abstraction may have led to biases. If a rigorous pre-trial systematic review plan was adhered to, it might have led to a conclusion of an absence of evidence. This may be a common challenge for dental systematic reviews.<sup>58</sup> Our decision to include study designs ranging from cross-sectional to cohort was a weakness, since retrospective studies are inherently more susceptible to bias than prospective cohort studies, especially when non-validated recall is involved. A

systematic review of only prospective cohort studies or randomized controlled trials would have led to the identification of just one study, and to the exclusion of high-quality, population-based, case-control studies. Finally, some suggest that systematic reviews should be limited to those situations where the original primary data of each study can be retrieved, analyzed, and combined. Such an approach might not be feasible for this topic.

## **CONCLUSIONS**

This systematic review indicated that the consumption of infant formula is, on average, associated with an increased risk of at least some detectable level of enamel fluorosis, that publication bias exists, and that substantial heterogeneity exists in the extent to which the consumption of infant formula is associated with fluorosis. Whether liquid or powder infant formula with or without reconstitution affected fluorosis risk differently could not be determined in this systematic review as only few studies provided such detailed information. As the fluoride concentration increased in the water supply, the risk for fluorosis associated with infant formula increased. The epidemiological evidence that it was the fluoride in the infant formula that caused the fluorosis was nonetheless weak, as other explanations could not be ruled out. A risk-based interpretation of the available evidence would be to that public health officials create guidelines for infant formula consumption ensuring that the upper intake level established by the Institute of Medicine,<sup>3</sup> which is itself based on weak evidence, is not exceeded. A precautionary approach would be to strive for “biological normality”<sup>59</sup> and to strive for fluoride levels in infant formula that are comparable to the levels observed in breast milk. For some mothers, the issue of a risk-based versus a precautionary-based approach will be moot as most medical public health organizations recommend breast feeding. For mothers who opt for infant formula, whether exclusively or in conjunction with breast milk, mandatory reporting of fluoride levels for both infant formula and bottled water would allow informed decision making about how they will feed their infants and children.

## **Acknowledgments**

This research was in part supported by the ADA Foundation and the CAPES Foundation (Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education) through a

scholarship grant to one of the authors. We would like to thank Dr. Steven Levy, Dr. Gerardo Maupome, Jane McGinley and the reviewers for providing helpful critical commentaries.

## REFERENCES

1. Koparal E, Ertugrul F, Oztekin K. Fluoride levels in breast milk and infant foods. *J Clin Pediatr Dent* 2000;24(4):299-302.
2. Whitford G. The metabolism and toxicity of fluoride. 2nd ed. Basel: Karger; 1996.
3. Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes., National Academies Press (U.S.). DRI, dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, D.C.: National Academy Press; 1997.
4. Canadian Dental Association. Fluoride and Baby Formula. *J Can Dent Assoc* 2007;73(2):111. "[www.cda-adc.ca/en/cda/news\\_events/media/dentistry\\_news/2007/fluoride\\_03\\_07.asp](http://www.cda-adc.ca/en/cda/news_events/media/dentistry_news/2007/fluoride_03_07.asp)". Acessado em 23 de março de 2009.
5. Crozier S. ADA offers interim guidance on infant formula and fluoride. *ADA News*. Published Nov. 9, 2006. "[www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanews/article.asp?articleid=2212](http://www.ada.org/prof/resources/pubs/adanews/adanews/article.asp?articleid=2212)". Acessado em 23 de março de 2009.
6. American Dental Association. ADA Positions & Statements. Interim guidance on fluoride intake for infants and young children. "[www.ada.org/prof/resources/positions/statements/fluoride\\_infants.asp](http://www.ada.org/prof/resources/positions/statements/fluoride_infants.asp)". Acessado em 23 de março de 2009.
7. Ataç A, Altay N, Olmez S. Fluoride content of infant formulas and market milk in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001;43(2):102-4.
8. Gonzalez de Aledo A, Alvarez Alduan F, Perez Santos C. Free fluoride content in Spanish infant formulas. *An Esp Pediatr* 1988;29(4):311-3.
9. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Community water fluoridation. "[www.cdc.gov/fluoridation/](http://www.cdc.gov/fluoridation/)". Acessado em 23 de março de 2009.
10. Australian Research Centre for Population Oral Health. The use of fluorides in Australia: guidelines. *Aust Dent J* 2006; 51(2):195-9.
11. Government of Ireland. Forum on fluoridation. Dublin: The Irish Expert Body on Fluorides and Health; 2007.
12. Bronner A. Monitoring marketing of infant formula feeds. Manufacturers encourage transparent and official monitoring of WHO code. *BMJ* 2003;326(7396):984.
13. Koletzko B, Shamir R. Standards for infant formula milk. *BMJ* 2006;332(7542):621-2.
14. Levy SM. Review of fluoride exposures and ingestion. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22(3):173-80.
15. Johnson J Jr, Bawden JW. The fluoride content of infant formulas available in 1985. *Pediatr Dent* 1987;9(1):33-7.
16. Buzalaf MA, Damant CA, Trevizani LM, Granjeiro JM. Risk of fluorosis with infant formulas prepared with bottled water. *J Dent Child (Chic)*. 2004;71(2):110-3.
17. Van Winkle S, Levy SM, Kiritsy MC, Heilman JR, Wefel JS, Marshall T. Water and formula fluoride concentrations: significance for infants fed formula. *Pediatr Dent* 1995;17(4):305-10.
18. Pagliari AV, Moimaz SA, Saliba O, Delbem AC, Sasaki KT. Analysis of fluoride concentration in mother's milk substitutes. *Braz Oral Res* 2006;20(3):269-74.

19. Szpunar SM, Burt BA. Evaluation of appropriate use of dietary fluoride supplements in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992;20(3):148-54.
20. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8(4):431-40.
21. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. "[www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm)". Acessado em 23 de março de 2009.
22. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
23. Biljana M, Jelena M, Branislav J, Milorad R. Bias in meta-analysis and funnel plot asymmetry. *Stud Health Technol Inform* 1999;68:323-8.
24. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.
25. Berkey CS, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz GA. A random-effects regression model for meta-analysis. *Stat Med* 1995;14(4):395-411.
26. Walton JL, Messer LB. Dental caries and fluorosis in breast-fed and bottle-fed children. *Caries Res* 1981;15(2):124-37.
27. Larsen MJ, Senderovitz F, Kirkegaard E, Poulsen S, Fejerskov O. Dental fluorosis in the primary and the permanent dentition in fluoridated areas with consumption of either powdered milk or natural cow's milk. *J Dent Res* 1988;67(5):822-5.
28. Pendrys DG, Katz RV. Risk of enamel fluorosis associated with fluoride supplementation, infant formula, and fluoride dentifrice use. *Am J Epidemiol* 1989;130(6):1199-208.
29. Pendrys DG, Katz RV. Risk factors for enamel fluorosis in optimally fluoridated children born after the US manufacturers' decision to reduce the fluoride concentration of infant formula. *Am J Epidemiol* 1998;148(10):967-74.
30. Pendrys DG, Katz RV, Morse DE. Risk factors for enamel fluorosis in a fluoridated population. *Am J Epidemiol* 1994;140(5):461-71.
31. Riordan PJ. Dental fluorosis, dental caries and fluoride exposure among 7-year-olds. *Caries Res* 1993;27(1):71-7.
32. Osuji OO, Leake JL, Chipman ML, Nikiforuk G, Locker D, Levine N. Risk factors for dental fluorosis in a fluoridated community. *J Dent Res* 1988;67(12):1488-92.
33. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Bergus GR, Dawson DV, Wefel JS, et al. Primary tooth fluorosis and amoxicillin use during infancy. *J Public Health Dent* 2004;64(1):38-44.
34. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Dawson DV, Bergus GR, Wefel JS. Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):943-8.
35. Marshall TA, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore JM, Stumbo PJ. Associations between Intakes of fluoride from beverages during infancy and dental fluorosis of primary teeth. *J Am Coll Nutr* 2004;23(2):108-16.
36. Forsman B. Dental fluorosis and caries in high-fluoride districts in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 1974;2(3):132-48.
37. Forsman B. Early supply of fluoride and enamel fluorosis. *Scand J Dent Res* 1977;85(1):22-30.
38. Clark DC, Hann HJ, Williamson MF, Berkowitz J. Influence of exposure to various fluoride technologies on the prevalence of dental fluorosis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22(6):461-4.

39. Rwenyonyi C, Bjorvatn K, Birkeland J, Haugejorden O. Altitude as a risk indicator of dental fluorosis in children residing in areas with 0.5 and 2.5 mg fluoride per litre in drinking water. *Caries Res* 1999;33(4):267-74.
40. Villa AE, Guerrero S, Icaza G, Villalobos J, Anabalon M. Dental fluorosis in Chilean children: evaluation of risk factors. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26(5):310-5.
41. Pendrys DG, Morse DE. Use of fluoride supplementation by children living in fluoridated communities. *ASDC J Dent Child* 1990;57(5):343-7.
42. Pendrys DG, Katz RV, Morse DE. Risk factors for enamel fluorosis in a nonfluoridated population. *Am J Epidemiol* 1996;143(8):808-15.
43. Pendrys DG, Morse DE. Fluoride supplement use by children in fluoridated communities. *J Public Health Dent* 1995;55(3):160-4.
44. Pendrys DG. Risk of enamel fluorosis in nonfluoridated and optimally fluoridated populations: considerations for the dental professional. *J Am Dent Assoc* 2000;131(6):746-55.
45. Brothwell DJ, Limeback H. Fluorosis risk in grade 2 students residing in a rural area with widely varying natural fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27(2):130-6.
46. Brothwell D, Limeback H. Breastfeeding is protective against dental fluorosis in a nonfluoridated rural area of Ontario, Canada. *J Hum Lact*. 2003;19(4):386-90.
47. Ericsson Y, Ribelius U. Increased fluoride ingestion by bottle-fed infants and its effect. *Acta Paediatr Scand* 1970;59(4):424-6.
48. van der Hoek W, Ekanayake L, Rajasooriyar L, Karunaratne R. Source of drinking water and other risk factors for dental fluorosis in Sri Lanka. *Int J Environ Health Res* 2003;13(3):285-93.
49. Walton J, Messer LB. Dental-caries and fluorosis in breast-fed vs formula-fed infants in a fluoridated community. *J Dent Res* 1977;56(spc issue A):B103.
50. Burt BA, Keels MA, Heller KE. The effects of a break in water fluoridation on the development of dental caries and fluorosis. *J Dent Res* 2000;79(2):761-9.
51. Burt BA, Keels MA, Heller KE. Fluorosis development in seven age cohorts after an 11-month break in water fluoridation. *J Dent Res* 2003;82(1):64-8.
52. Do LG, Spencer AJ. Decline in the prevalence of dental fluorosis among South Australian children. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007;35(4):282-91.
53. Maupome G, Shulman JD, Clark DC, Levy SM. Socio-demographic features and fluoride technologies contributing to higher fluorosis scores in permanent teeth of Canadian children. *Caries Res* 2003;37(5):327-34.
54. Maupome G, written communication, April 11, 2008.
55. Chuckpaiwong S, Nakornchai S, Surarit R, Soo-ampon S. Fluoride analysis of human milk in remote areas of Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31(3):583-6.
56. Cury JA, Del Fiol FS, Tenuta LM, Rosalen PL. Low-fluoride dentifrice and gastrointestinal fluoride absorption after meals. *J Dent Res* 2005;84(12):1133-7.
57. Baez RJ, Baez MX, Marthaler TM. Urinary fluoride excretion by children 4-6 years old in a south Texas community. *Rev Panam Salud Publica* 2000;7(4):242-8.
58. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Banting DW, Loesche WJ. Dental flossing and interproximal caries: a systematic review. *J Dent Res* 2006;85(4):298-305.
59. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6279):1847-51.



## Appendix 2. Study Quality Assessment

**Table 1.** Assessment of study quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Case-control, historical control and cross-sectional studies.

|   | Villa<br>1998 | Pendrys<br>1989 | Pendrys<br>1994 | Pendrys<br>1996 | Pendrys<br>1998 | Osuji<br>1988 | Do<br>2007 | Burt<br>2003 | Larsen<br>1988 | van der<br>Hoek, 2003 | Brothwell<br>1999 | Walton<br>1981 | Ericsson<br>1970 |
|---|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|------------|--------------|----------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|
| <b>Selection</b>  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>1) Ascertainment of fluorosis</b>  | a             | a               | a               | a               | a               | a             | a          | a            | c              | b                     | a                 | b              | b                |
| a) clinical exam and inter-examiner reliability reported*   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) clinical exam and no inter-examiner reliability  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| c) no description of clinical or inter-examiner reliability   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>2) Representativeness of the individuals with fluorosis</b>  | a             | a               | a               | a               | a               | a             | a          | a            | c              | b                     | b                 | b              | b                |
| a) all children with fluorosis selected from schools, clinics, or communities or random subsampling*                                    |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) children selected from school, clinics, or communities without indication of a random selected process                               |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| c) no specification   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>3) Representativeness of the individuals without fluorosis</b>   | a             | a               | a               | a               | a               | a             | a          | a            | b              | a                     | a                 | b              | b                |
| a) all children without fluorosis selected from same schools, clinics, or communities or random subsampling*                            |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) children without selected from either different schools, clinics, or communities or without indication of a random selection process |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| c) no specification   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>Comparability</b>  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>1) Control for confounding variables</b>   | a             | b               | a               | a               | a               | a             | b          | b            | b              | a                     | a                 | b              | b                |
| a) SES and fluoridated toothpaste*  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) no adjustment for SES and fluoridated toothpaste   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>Infant formula assessment</b>  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>1) Ascertainment of infant feeding practices</b>   | b             | c               | c               | c               | c               | b             | c          | b            | c              | c                     | b                 | c              | b                |
| a) secure record (e.g. purchase records)*   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) structured interview with all children between ages of 8 and 12*   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| c) structured interview when child is older than or equal to 13   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>2) Blinding of interviewers/instrument to case/control status</b>  | a             | NR              | NR              | NR              | NR              | b             | a          | a            | NR             | a                     | NR                | a              | a                |
| a) interviewers blinded or same questionnaire for cases and controls*   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) No   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>3) Non-Response rate to questionnaire and exam</b>   | a             | c               | a               | a               | a               | a             | c          | c            | NR             | b                     | c                 | b              | b                |
| a) same rate for individuals with and without fluorosis*  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) non respondents described or non-response rate < 20%   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| c) response rate different and or not reported  |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>Statistical analysis</b>   |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>1) Reporting of results</b>  | a             | a               | a               | a               | a               | a             | a          | a            | b              | a                     | a                 | a              | a                |
| a) number of observations, point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measure*                       |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| b) number of observations, point estimates or measures of variability not presented for the primary outcome measure                     |               |                 |                 |                 |                 |               |            |              |                |                       |                   |                |                  |
| <b>Overall</b>  | 8             | 4               | 6               | 6               | 6               | 7             | 5          | 6            | 0              | 4                     | 5                 | 2              | 3                |

**Table 2.** Assessment of study quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Prospective and retrospective cohort studies.

| Selection   | Hong<br>2005 | Rwenyonyi<br>1999 | Clark<br>1994 | Riordan<br>1993 | Forsman<br>1974 | Forsman<br>1977 |
|---|--------------|-------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>1) Representativeness of the infant formula group</b>  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| a) children using infant formula selected in an unbiased fashion from schools, clinics or hospitals*  | a            | a                 | a             | b               | c               | a               |
| b) children using infant formula selected in a biased fashion from schools, clinics or hospitals  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) no description   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>2) Selection of the breastfeeding/ no infant formula group</b>   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| a) children using breastfeeding selected in an unbiased fashion from schools, clinics or hospitals*   | a            | a                 | a             | a               | c               | a               |
| b) children using breastfeeding selected in a biased fashion from schools, clinics or hospitals   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) no description   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>3) Ascertainment of infant feeding practices</b>   | b            | c                 | c             | a               | c               | e               |
| a) secure record (e.g. purchase records)*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) structured interview with all children between ages of 8 and 12*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) structured interview when child is older than or equal to 13   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>Comparability</b>  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Control for confounding variables</b>   | b            | b                 | b             | b               | b               | b               |
| a) Socioeconomic Status (SES) and fluoridated toothpaste*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) no adjustment for SES and toothpaste   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>Fluorosis</b>  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Ascertainment of fluorosis</b>  | a            | a                 | a             | b               | b               | b               |
| a) clinical exam and inter-examiner reliability reported*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) clinical exam and no inter-examiner reliability  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) no description of clinical exam or inter-examiner reliability  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>2) Blinding of clinical examiners to infant feeding practices</b>  | a            | b                 | NR            | b               | NR              | a               |
| a) yes (or independent record)*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) No   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>3) Was follow-up enough for outcomes to occur</b>  | a            | a                 | a             | a               | a               | a               |
| a) yes (6-8 years- eruption of permanent incisors and first molars)*  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) no   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>4) Adequacy of follow-up of cohorts</b>  | c            | b                 | a             | b               | c               | b               |
| a) complete follow-up/ response rate – all subjects accounted for*  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) subjects lost to follow up or non-responders unlikely to introduce bias – small number lost - > 80% follow up/response, and description by group provided of these lost* |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) follow-up rate < 80% and/or no description of these lost   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>Statistical analysis</b>   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Reporting of results</b>  | a            | b                 | a             | a               | a               | a               |
| a) number of observations, point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measure*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) number of observations, point estimates or measures of variability not presented for the primary outcome measure   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>Overall</b>  | 7            | 5                 | 6             | 5               | 2               | 6               |

## Apêndice D. Classificação dos 214 estudos excluídos baseada no texto completo. Capítulo 2.

|     | REFERÊNCIA   | CLASSIFICAÇÃO                                     |
|-----|--|---|
| 1.  | [Endemic food-borne fluorosis in Guizhou Province (author's transl)]. Zhonghua Yu Fang Yi.Xue.Za Zhi. 1979;13(3):148-51.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 2.  | [Food-borne endemic fluorosis (author's transl)]. Zhonghua Yu Fang Yi.Xue.Za Zhi. 1980;14(3):164-67.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 3.  | [Endemic fluorine poisoning caused by smoked foods with coal-smoke (author's transl)]. Zhonghua Yu Fang Yi.Xue.Za Zhi. 1981;15(5):281-83.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 4.  | [Epidemiological analysis of endemic fluorosis in some districts of Shangdong Province]. Zhonghua Yu Fang Yi.Xue.Za Zhi. 1982;16(6):359-63.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 5.  | For the dental patient: infants, formula and fluoride. J Am Dent Assoc 2007;138(1):132.  | Revisão   |
| 6.  | Aasenden R, Peebles TC. Effects of fluoroide supplementation from birth on dental caries and fluorosis in teenaged children. Arch Oral Biol 1978;23(2):111-15.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 7.  | Abdennebi EH, Fandi R, Lamnaouer D. Human fluorosis in Morocco: analytical and clinical investigations. Vet.Hum Toxicol. 1995;37(5):465-68.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 8.  | Almas K, Shakir ZF, Afzal M. Prevalence and severity of dental fluorosis in Al-Qaseem province--Kingdom of Saudi Arabia. Odontostomatol.Trop. 1999;22(85):44-47.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 9.  | Alonge OK, Williamson DD, Narendran S. Dental fluorosis among third graders in Harris County, Texas--1998 study findings. Tex.Dent J 2000;117(9):22-29.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 10. | Angmar-Mansson B, Whitford GM. Environmental and physiological factors affecting dental fluorosis. J Dent Res 1990;69 Spec No:706-13.  | Revisão, opinião ou carta                         |
| 11. | Assefa G, Shifera G, Melaku Z, Haimanot RT. Clinical and radiological prevalence of skeletal fluorosis among retired employees of Wonji-Shoa sugar estate in Ethiopia. East Afr.Med J 2004;81(12):638-40.                                      | Fator de risco da fluorose, mas sem exame clínico |
| 12. | Awadia AK, Birkeland JM, Haugejorden O, Bjorvatn K. An attempt to explain why Tanzanian children drinking water containing 0.2 or 3.6 mg fluoride per liter exhibit a similar level of dental fluorosis. Clin Oral Investig. 2000;4(4):238-44. | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 13. | Awadia AK, Birkeland JM, Haugejorden O, Bjorvatn K. Caries experience and caries predictors--a study of Tanzanian children consuming drinking water with different fluoride concentrations. Clin Oral Investig. 2002;6(2):98-103.              | Estudo descritivo                                 |
| 14. | Banting DW. The future of fluoride. An update one year after the National Toxicology Program Study. J Am Dent Assoc 1991;122(8):86-91.   | Revisão   |
| 15. | Barot VV. Occurrence of endemic fluorosis in human population of North Gujarat, India: human health risk. Bull.Enviro. Contam Toxicol. 1998;61(3):303-10.  | Fator de risco da fluorose, mas sem exame clínico |
| 16. | Baume LJ, Barnaud J. [Dental health and diet in French Polynesia and Western Samoa]. Actual.Odontostomatol.(Paris) 1974;28(106):229-52.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 17. | Baume LJ, Vuillmoz JP. Dietary fluoride uptake into the enamel of caries-susceptible "yellow" permanent teeth and of caries-resistant  | Estudo epidemiológico não relacionado             |

|     |  |                                       |
|-----|--|---------------------------------------|
|     | permanent and primary teeth of Polynesians. Arch Oral Biol 1970;15(5):431-43.  |                                       |
| 18. | Bawden JW. "Where is Waldo?": the timing of fluorosis. J Public Health Dent 1996;56(1):5.  | Revisão                               |
| 19. | Beltran-Aguilar ED, Griffin SO, Lockwood SA. Prevalence and trends in enamel fluorosis in the United States from the 1930s to the 1980s. Journal of the American Dental Association 2002;133(2):157-65.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 20. | Beltran-Valladares PR, Cocom-Tun H, Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sanchez AA, Medina-Solis CE, Maupome G. [Prevalence of dental fluorosis and additional sources of exposure to fluoride as risk factors to dental fluorosis in schoolchildren of Campeche, Mexico]. Rev Invest Clin 2005;57(4):532-39. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 21. | Bhargavi V, Khandare AL, Venkaiah K, Sarojini G. Mineral content of water and food in fluorotic villages and prevalence of dental fluorosis. Biol Trace Elem. Res 2004;100(3):195-203.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 22. | Binder K. Comparison of the effects of fluoride drinking water on caries frequency and mottled enamel in three similar regions of Austria over a 10-year period. Caries Res 1973;7(2):179-83.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 23. | Bischoff JI, van der Merwe EH, Retief DH, Barbakow FH, Cleaton-Jones PE. Relationship between fluoride concentration in enamel, DMFT index, and degree of fluorosis in a community residing in an area with a high level of fluoride. J Dent Res 1976;55(1):37-42.                                     | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 24. | Bottenberg P, Declerck D, Ghidry W, Bogaerts K, Vanobbergen J, Martens L. Prevalence and determinants of enamel fluorosis in Flemish schoolchildren. Caries Res 2004;38(1):20-28.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 25. | Bottenberg P, Declerck D, Martens L. [Fluorosis: diagnosis, risk assessment and epidemiology]. Rev Belge Med Dent 2001;56(4):291-309.  | Revisão                               |
| 26. | Bowen WH. Fluorosis: is it really a problem? J Am Dent Assoc 2002;133(10):1405-07.   | Opinião                               |
| 27. | Browne D, Whelton H, O'Mullane D. Fluoride metabolism and fluorosis. J Dent 2005;33(3):177-86.   | Revisão                               |
| 28. | Budipramana ES, Hapsoro A, Irmawati ES, Kuntari S. Dental fluorosis and caries prevalence in the fluorosis endemic area of Asembagus, Indonesia. Int J Paediatr. Dent 2002;12(6):415-22.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 29. | Burry A. Public health dentistry: 2000 to 2020. J Can. Dent Assoc 1999;65(3):163-66.   | Revisão                               |
| 30. | Burt BA. The case for eliminating the use of dietary fluoride supplements for young children. J Public Health Dent 1999;59(4):269-74.  | Revisão                               |
| 31. | Buzalaf MA, de Almeida BS, Olympio KP, da SCVE, de CSP. Enamel fluorosis prevalence after a 7-year interruption in water fluoridation in Jau, Sao Paulo, Brazil. J Public Health Dent 2004;64(4):205-08.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 32. | Bystrykh VV, Boev VM, Perepelkin SV. [Problems in the assessment of risk for fluorine-dependent trace element poisoning]. Gig. Sanit. 2002(6):64-65.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 33. | Cao J, Bai X, Zhao Y, Liu J, Zhou D, Fang S, et al. The relationship of fluorosis and brick tea drinking in Chinese Tibetans. Environ. Health Perspect. 1996;104(12):1340-43.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 34. | Cao J, Zhao Y, Liu J. Brick tea consumption as the cause of dental fluorosis among children from Mongol, Kazak and Yugu populations in China. Food Chem. Toxicol. 1997;35(8):827-33.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 35. | Cao J, Zhao Y, Liu J. [The relationship between dental fluorosis and dietary pattern among Tibetan children in natural protective areas of Mount Qomolangma]. Zhonghua Yu Fang Yi. Xue. Za Zhi.  | Estudo epidemiológico não relacionado |

|     |  |   |
|-----|--|---|
|     | 2000;34(5):297-99.   |   |
| 36. | Cao J, Zhao Y, Liu J, Xirao R, Danzeng S. Varied ecological environment and fluorosis in Tibetan children in the nature reserve of Mount Qomolangma. <i>Ecotoxicol. Environ. Saf</i> 2001;48(1):62-65.                                   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 37. | Chaffin JG, Pai SC, Bagramian RA. Caries prevalence in northwest Michigan migrant children. <i>J Dent Child (Chic.)</i> 2003;70(2):124-29.   | Estudo descritivo                                 |
| 38. | Chandra S, Sharma R, Thergaonkar VP, Chaturvedi SK. Determination of optimal fluoride concentration in drinking water in an area in India with dental fluorosis. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1980;8(2):92-96.                   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 39. | Chandrashekar J, Anuradha KP. Prevalence of dental fluorosis in rural areas of Davangere, India. <i>Int Dent J</i> 2004;54(5):235-39.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 40. | Chen Y, Lin M, He Z, Xie X, Liu Y, Xiao Y, et al. Air pollution-type fluorosis in the region of Pingxiang, Jiangxi, Peoples' Republic of China. <i>Arch Environ. Health</i> 1993;48(4):246-49.   | Fator de risco da fluorose, mas sem exame clínico |
| 41. | Chen YX, Lin MQ, Xiao YD, Gan WM, Min D, Chen C. Nutrition survey in dental fluorosis-afflicted areas. <i>Fluoride</i> 1997;30(2):77-80.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 42. | Chikte UM, Louw AJ, Stander I. Perceptions of fluorosis in northern Cape communities. <i>SADJ</i> . 2001;56(11):528-32.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 43. | Choubisa SL, Choubisa L, Choubisa DK. Endemic fluorosis in Rajasthan. <i>Indian J Environ. Health</i> 2001;43(4):177-89.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 44. | Clark DC, Shulman JD, Maupome G, Levy SM. Changes in dental fluorosis following the cessation of water fluoridation. <i>Community Dentistry and Oral Epidemiology</i> 2006;34(3):197-204.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 45. | Colquhoun J. New evidence on fluoridation. <i>N Z. Dent J</i> 1997;93(414):132-33.   | Revisão   |
| 46. | Connick CM, Fos PJ, Barsley RE. Gender differences in special needs populations. <i>Dent Clin North Am</i> 2001;45(3):541-53.  | Estudo não classificável                          |
| 47. | Conway DI, MacPherson LM, Stephen KW, Gilmour WH, Petersson LG. Prevalence of dental fluorosis in children from non-water-fluoridated Halmstad, Sweden: fluoride toothpaste use in infancy. <i>Acta Odontol. Scand</i> 2005;63(1):56-63. | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 48. | Cook HA. Fluoride and tea. <i>Lancet</i> 1969;2(7615):329.   | Revisão   |
| 49. | Correia SF, Ramm von der FF, Arneberg P, Petrucci GD, Hatloy A. Dental fluorosis and nutritional status of 6- to 11-year-old children living in rural areas of Paraiba, Brazil. <i>Caries Res</i> 1999;33(1):66-73.                      | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 50. | Damante CA, Trevisani LM, Granjeiro JM, Buzalaf MAR. Risk of dental fluorosis associated to consumption of infant formulas. <i>Journal of dental research</i> 2002;81:A348-A48.  | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 51. | D'Hoore W, Van Nieuwenhuysen JP. Benefits and risks of fluoride supplementation: caries prevention versus dental fluorosis. <i>Eur J Pediatr</i> 1992;151(8):613-16.   | Revisão   |
| 52. | Doll G, Schaub T, Zocholl G. [Fluorosis following the uncontrolled administration of sodium fluorophosphate]. <i>Rofo</i> 1992;156(1):96-97.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 53. | du Plessis JB. The oral health status in Mahonisi: a community with very low levels of dental caries. <i>SADJ</i> . 2000;55(6):308-12.   | Estudo descritivo                                 |
| 54. | Duarte JL, Taga MLL, Granjeiro JM, Buzalaf MAR. Fluoride concentration in infant food and risk of dental fluorosis. <i>Journal of dental research</i> 2002;81:B59-B59.   | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 55. | Ekanayake L, van der HW. Prevalence and distribution of enamel defects and dental caries in a region with different concentrations of fluoride in drinking water in Sri Lanka. <i>Int Dent J</i> 2003;53(4):243-48.                      | Estudo epidemiológico não relacionado             |
| 56. | el Gally RA, Soliman M. Dental fluorosis. <i>Egypt. Dent J</i> 1977;23(1):17-28.   | Revisão   |
| 57. | Elias-Boneta AR, Psoter W, Elias-Viera AE, Jimenez P, Toro C.  | Estudo epidemiológico não                         |

|     |   |                                       |
|-----|---|---------------------------------------|
|     | Relationship between dental caries experience (DMFS) and dental fluorosis in 12-year-old Puerto Ricans. <i>Community Dent Health</i> 2006;23(4):244-50.   | relacionado                           |
| 58. | Ellwood RP, O'Mullane DM. Dental enamel opacities in three groups with varying levels of fluoride in their drinking water. <i>Caries Res</i> 1995;29(2):137-42.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 59. | Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. <i>J Periodontol</i> 1991;62(2):123-31.   | Estudo não classificável              |
| 60. | Ericsson Y, Wei SH. Fluoride supply and effects in infants and young children. <i>Pediatr Dent</i> 1979;1(1):44-54.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 61. | Estupinan-Day SR, Baez R, Horowitz H, Warpeha R, Sutherland B, Thamer M. Salt fluoridation and dental caries in Jamaica. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2001;29(4):247-52.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 62. | Evans RW, Stamm JW. An epidemiologic estimate of the critical period during which human maxillary central incisors are most susceptible to fluorosis. <i>J Public Health Dent</i> 1991;51(4):251-59.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 63. | Fabbri L, De Rosa E, Potenza I, Mapp C, Rossi A, Brighenti F, et al. [Risk of fluorosis in the manufacture of phosphate fertilizers]. <i>Med Lav.</i> 1978;69(5):594-604.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 64. | Fabien V, Obry-Musset AM, Hedelin G, Cahen PM. Caries prevalence and salt fluoridation among 9-year-old schoolchildren in Strasbourg, France. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1996;24(6):408-11.   | Estudo descritivo                     |
| 65. | Fomon SJ, Ekstrand J, Ziegler EE. Fluoride intake and prevalence of dental fluorosis: trends in fluoride intake with special attention to infants. <i>J Public Health Dent</i> 2000;60(3):131-39.   | Revisão                               |
| 66. | Forsman B, Ericsson Y. Breastfeeding, formula feeding and dental health in low-fluoride districts in Sweden. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1974;2(1):1-6.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 67. | Franzman MR, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Fluoride dentifrice ingestion and fluorosis of the permanent incisors. <i>J Am Dent Assoc</i> 2006;137(5):645-52.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 68. | Frayse C, Bilbeissi W, Benamghar L, Kerebel B. Comparison of the dental health status of 8 to 14-year-old children in France and in Jordan, a country of endemic fluorosis. <i>Bull.Group Int Rech.Sci Stomatol.Odontol.</i> 1989;32(3):169-75. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 69. | Gabovich RD, Mastruk PN. [On the therapeutic and prophylactic diet in the fluorine manufacturing industry.]. <i>Vopr.Pitan.</i> 1963;22:32-38.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 70. | Gabovich RD, Stepanenko GA. [Study of fluorine in the Ukraine and the related endemic fluorosis]. <i>Gig.Sanit.</i> 1975(7):13-16.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 71. | Gerrie NF, Kehr F. Experience in preventing dental fluorosis by using low-fluoride bottled water. <i>Public Health Rep.</i> 1957;72(2):183-88.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 72. | Gnatiuk PI. [Fluorosis and caries of the deciduous teeth]. <i>Stomatologia (Mosk)</i> 1988;67(5):67-69.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 73. | Grandjean P, Juel K, Jensen OM. Mortality and cancer morbidity after heavy occupational fluoride exposure. <i>Am J Epidemiol</i> 1985;121(1):57-64.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 74. | Greenberg LW. Excessive fluoride. <i>Pediatr Dent</i> 1994;16(5):335.   | Revisão                               |
| 75. | Grobleri SR, Louw AJ, van Kotze TJ. Dental fluorosis and caries experience in relation to three different drinking water fluoride levels in South Africa. <i>Int J Paediatr.Dent</i> 2001;11(5):372-79.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 76. | Hadjimarkos DM. Dietary fluoride and fluorosis in Thailand. <i>Am J Public Health Nations.Health</i> 1966;56(3):391-92.   | Ingestão de flúor                     |
| 77. | Haimanot RT, Fekadu A, Bushra B. Endemic fluorosis in the Ethiopian Rift Valley. <i>Trop.Geogr.Med</i> 1987;39(3):209-17.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 78. | Harding MA, Whelton H, O'Mullane DM, Cronin M, Warren JJ.   | Estudo epidemiológico não             |

|     |   |                                       |
|-----|---|---------------------------------------|
|     | Primary tooth fluorosis in 5-year-old schoolchildren in Ireland. <i>Eur J Paediatr.Dent</i> 2005;6(3):155-61.   | relacionado - dentição decidua        |
| 79. | Harger RN. Some twentieth century poison panics. <i>Med Sci Law</i> 1972;12(2):85-88.   | Revisão                               |
| 80. | Hargreaves JA. Changes in diet and dental health of children living in the Scottish Island of Lewis. <i>Caries Res</i> 1972;6(4):355-76.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 81. | Heikens A, Sumarti S, van Bergen M, Widianarko B, Fokkert L, van Leeuwen K, et al. The impact of the hyperacid Ijen Crater Lake: risks of excess fluoride to human health. <i>Sci Total Environ.</i> 2005;346(1-3):56-69.                         | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 82. | Heller KE, Eklund SA, Burt BA. Dental caries and dental fluorosis at varying water fluoride concentrations. <i>J Public Health Dent</i> 1997;57(3):136-43.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 83. | Helm H. Who sets the rules on brushing? <i>J Can.Dent Assoc</i> 1999;65(3):132.   | Opinião                               |
| 84. | Hiller KA, Wilfart G, Schmalz G. Developmental enamel defects in children with different fluoride supplementation--a follow-up study. <i>Caries Res</i> 1998;32(6):405-11.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 85. | Holloway PJ, Joyston-Bechal S. How should we use dietary fluoride supplements? <i>Br Dent J</i> 1994;177(9):318-20.   | Revisão                               |
| 86. | Holt RD, Morris CE, Winter GB, Downer MC. Enamel opacities and dental caries in children who used a low fluoride toothpaste between 2 and 5 years of age. <i>Int Dent J</i> 1994;44(4):331-41.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 87. | Hong L, Levy SM, Broffitt B, Warren JJ, Kanellis MJ, Wefel JS, et al. Timing of fluoride intake in relation to development of fluorosis on maxillary central incisors. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2006;34(4):299-309.                   | Ingestão de flúor                     |
| 88. | Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Cavanaugh J. Fluoride intake levels in relation to fluorosis development in permanent maxillary central incisors and first molars. <i>Caries Res</i> 2006;40(6):494-500.                                  | Ingestão de flúor                     |
| 89. | Horowitz HS. Proper use of fluoride products in fluoridated communities. <i>Lancet</i> 1999;353(9163):1462.   | Revisão                               |
| 90. | Horowitz HS, Heifetz SB. The effect of partial defluoridation of a water supply on dental fluorosis--final results in Bartlett, Texas, after 17 years. <i>Am J Public Health</i> 1972;62(6):767-69.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 91. | Horowitz HS, Maier FJ, Law FE. Partial defluoridation of a community water supply and dental fluorosis. <i>Public Health Rep.</i> 1967;82(11):965-72.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 92. | Hossny E, Reda S, Marzouk S, Diab D, Fahmy H. Serum fluoride levels in a group of Egyptian infants and children from Cairo city. <i>Arch Environ.Health</i> 2003;58(5):306-15.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 93. | Ianovskii LM. [Dental fluorosis in the Baikal region]. <i>Stomatologiia (Mosk)</i> 2003;82(4):55-59.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 94. | Ishii T, Suckling G. The severity of dental fluorosis in children exposed to water with a high fluoride content for various periods of time. <i>J Dent Res</i> 1991;70(6):952-56.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 95. | Ismail AI. Fluoride supplements: current effectiveness, side effects, and recommendations. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1994;22(3):164-72.  | Revisão                               |
| 96. | Ismail AI, Bandekar RR. Fluoride supplements and fluorosis: a meta-analysis. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1999;27(1):48-56.   | Revisão                               |
| 97. | Ismail AI, Brodeur JM, Kavanagh M, Boisclair G, Tessier C, Picotte L. Prevalence of dental caries and dental fluorosis in students, 11-17 years of age, in fluoridated and non-fluoridated cities in Quebec. <i>Caries Res</i> 1990;24(4):290-97. | Estudo epidemiológico não relacionado |

|      |  |                                       |
|------|--|---------------------------------------|
| 98.  | Jackson RD, Kelly SA, Katz B, Brizendine E, Stookey GK. Dental fluorosis in children residing in communities with different water fluoride levels: 33-month follow-up. <i>Pediatr Dent</i> 1999;21(4):248-54.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 99.  | Jackson RD, Kelly SA, Katz BP, Hull JR, Stookey GK. Dental fluorosis and caries prevalence in children residing in communities with different levels of fluoride in the water. <i>J Public Health Dent</i> 1995;55(2):79-84.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 100. | Jain DC. A study of oro-dental disorder in the area of Rural Health Training Centre, Naila (Jaipur). <i>Indian J Public Health</i> 1989;33(4):183-88.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 101. | Jenkins GN. Fluoride and tea. <i>Lancet</i> 1969;2(7627):960-61.   | Fluoride intake                       |
| 102. | Jin C, Yan Z, Jian-Wei L, Ruoden X, Sangbu D, Zeguo, et al. Prevention and control of brick-tea type fluorosis--a 3-year observation in Dangxiang, Tibet. <i>Ecotoxicol. Environ. Saf</i> 2003;56(2):222-27.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 103. | Johansson AK, Johansson A, Birkhed D, Omar R, Baghdadi S, Carlsson GE. Dental erosion, soft-drink intake, and oral health in young Saudi men, and the development of a system for assessing erosive anterior tooth wear. <i>Acta Odontol. Scand</i> 1996;54(6):369-78. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 104. | Jolly SS, Prasad S, Sharma R. Endemic fluorosis in India. <i>J Assoc Physicians India</i> 1970;18(4):459-71.   | Revisão                               |
| 105. | Jolly SS, Singh BM, Mathur OC, Malhotra KC. Epidemiological, clinical, and biochemical study of endemic dental and skeletal fluorosis in punjab. <i>Br Med J</i> 1968;4(5628):427-29.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 106. | Kailis DG. Dental conditions observed in Australian aboriginal children resident in Warburton and Cundeelee missions, Western Australia (August, 1968). <i>Aust Dent J</i> 1971;16(1):44-52.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 107. | Kalsbeek H, van Loveren C. [Dental caries, dental fluorosis and use of fluoride tablets. Results of survey by 8, 14, and 20 year old insurance patients]. <i>Ned. Tijdschr. Tandheelkd.</i> 1998;105(8):282-86.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 108. | Kaminsky LS, Mahoney MC, Leach J, Melius J, Miller MJ. Fluoride: benefits and risks of exposure. <i>Crit Rev Oral Biol Med</i> 1990;1(4):261-81.   | Revisão                               |
| 109. | Kas'ianenko AS. [Effect of environmental fluorine on health of the population under conditions of Buchak hydrogeochemical province]. <i>Vrach. Delo</i> 1978(12):105-11.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 110. | Khandare AL, Harikumar R, Sivakumar B. Severe bone deformities in young children from vitamin D deficiency and fluorosis in Bihar-India. <i>Calcif. Tissue Int</i> 2005;76(6):412-18.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 111. | Krylova MI, Gnoevaia VL, Sribner EA. [Effect of type of diet on fluorosis morbidity.]. <i>Vopr. Pitan.</i> 1957;16(1):48-52.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 112. | Kumar J, Swango P, Haley V, Green E. Intra-oral distribution of dental fluorosis in Newburgh and Kingston, New York. <i>J Dent Res</i> 2000;79(7):1508-13.   | Diagnóstico da fluorose               |
| 113. | Kumar JV, Swango PA. Low birth weight and dental fluorosis: is there an association? <i>J Public Health Dent</i> 2000;60(3):167-71.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 114. | Leone NC, Martin AE, Minoguchi G, Schlesinger ER, Siddiqui AH. Fluorides and general health. <i>Monogr Ser. World Health Organ</i> 1970;59:273-321.  | Revisão                               |
| 115. | Leverett DH, Featherstone JD, Proskin HM, Adair SM, Eisenberg AD, Mundorff-Shrestha SA, et al. Caries risk assessment by a cross-sectional discrimination model. <i>J Dent Res</i> 1993;72(2):529-37.  | Estudo descritivo                     |
| 116. | Leverett DH, Proskin HM, Featherstone JD, Adair SM, Eisenberg AD, Mundorff-Shrestha SA, et al. Caries risk assessment in a longitudinal discrimination study. <i>J Dent Res</i> 1993;72(2):538-43.   | Estudo descritivo                     |
| 117. | Levy SM, Maurice TJ, Jakobsen JR. Feeding patterns, water sources  | Ingestão de flúor                     |



|      |  |                                       |
|------|--|---------------------------------------|
|      | and fluoride exposures of infants and 1-year-olds. <i>J Am Dent Assoc</i> 1993;124(4):65-69.   |                                       |
| 118. | Li RB. [A study on the fluorine source of endemic dietary fluorosis in Guizhou Province]. <i>Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi</i> . 1982;62(7):425-28.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 119. | Li S. [Mottled enamel caused by the polluted air due to burning coal in the room]. <i>Zhonghua Kou Qiang.Ke.Za Zhi</i> . 1983;18(2):114-16.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 120. | Lima YBO, Cury JA. Contribution of diet and fluoridated dentifrices to the risk of dental fluorosis. <i>Journal of dental research</i> 1999;78(5):1010-10.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 121. | Lo GL, Bagramian RA. Prevalence of dental fluorosis in children in Singapore. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1996;24(1):25-27.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 122. | Lokken P, Valderhaug J. [Fluorosis due to fluoride in drinking water. A health risk even in Norway?]. <i>Tidsskr.Nor Laegeforen</i> . 1991;111(12):1506-07.  | Revisão                               |
| 123. | Louw AJ, Grobler SR, van WKTJ. Degree of fluorosis in areas of South Africa with differing levels of fluoride in drinking water. <i>Gen.Dent</i> 2002;50(4):352-56.                                      | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 124. | Mabelya L, Konig KG, Palenstein Helderma WH. Dental fluorosis, altitude, and associated dietary factors (short communication). <i>Caries Res</i> 1992;26(1):65-67.                                       | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 125. | Mabelya L, Palenstein Helderma WH, van't Hof MA, Konig KG. Dental fluorosis and the use of a high fluoride-containing trona tenderizer (magadi). <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1997;25(2):170-76. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 126. | Mabelya L, Yoder KM, Robison V. Altitude, diet and dental fluorosis: A study in Tanzania. <i>Journal of dental research</i> 1997;76(5):1151-51.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 127. | Maiya M, Ratnakar KS, Jituri KH, Hande HS. Endemic fluorosis in the Karnataka state: an epidemiological study. <i>J Assoc Physicians India</i> 1977;25(1):43-48.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 128. | Mann J, Mahmoud W, Ernest M, Sgan-Cohen H, Shoshan N, Gedalia I. Fluorosis and dental caries in 6-8-year-old children in a 5 ppm fluoride area. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1990;18(2):77-79.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 129. | Mares BJ, Riera PG, Gallart CA. [Should fluoride supplementation be administered to infants?]. <i>An.Esp.Pediatr</i> 1996;45(3):236-41.  | Revisão                               |
| 130. | Martinez-Mier EA, Soto-Rojas AE, Urena-Cirett JL, Katz BP, Stookey GK, Dunipace AJ. Dental fluorosis and altitude: a preliminary study. <i>Oral Health Prev.Dent</i> 2004;2(1):39-48.                    | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 131. | Mascarenhas AK. Oral hygiene as a risk indicator of enamel and dentin caries. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1998;26(5):331-39.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 132. | Mascarenhas AK. Determinants of caries prevalence and severity in higher SES Indian children. <i>Community Dent Health</i> 1999;16(2):107-13.  | Estudo descritivo                     |
| 133. | Mascarenhas AK, Burt BA. Fluorosis risk from early exposure to fluoride toothpaste. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1998;26(4):241-48.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 134. | Meyer-Lueckel H, Satzinger T, Kielbassa AM. Caries prevalence among 6- to 16-year-old students in Jamaica 12 years after the Introduction of salt fluoridation. <i>Caries Res</i> 2002;36(3):170-73.     | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 135. | Mil'china MG, Patent RL. [Fluorine provision in the rations of organized groups of the population of cities in Belorussia]. <i>Vopr.Pitan</i> . 1974(6):59-61.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 136. | Misra UK, Gujral RB, Sharma VP, Bhargava SK. Association of Vitamin-D Deficiency with Endemic Fluorosis in India. <i>Fluoride</i> 1992;25(2):65-70.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 137. | Mizrahi E. Enamel opacities in primary and high school pupils. <i>J Dent</i>   | Estudo epidemiológico não relacionado |

|      |   |                                       |
|------|---|---------------------------------------|
|      | 1982;10(1):28-38.   | relacionado                           |
| 138. | Moller IJ, Pindborg JJ, Gedalia I, Roed-Petersen B. The prevalence of dental fluorosis in the people of Uganda. Arch Oral Biol 1970;15(3):213-25.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 139. | Moller IJ, Pindborg JJ, Roed-Petersen B. The prevalence of dental caries, enamel opacities and enamel hypoplasia in Ugandans. Arch Oral Biol 1972;17(1):9-22.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 140. | Moyses SJ, Moyses ST, Allegretti AC, Argenta M, Werneck R. [Dental fluorosis: epidemiological fiction?]. Rev Panam.Salud Publica 2002;12(5):339-46.   | Revisão                               |
| 141. | Nalweyiso N, Busingye J, Whitworth J, Robinson PG. Dental treatment needs of children in a rural subcounty of Uganda. Int J Paediatr.Dent 2004;14(1):27-33.   | Estudo descritivo                     |
| 142. | Nanda RS, Zipkin I, Doyle J, Horowitz HS. Factors affecting the prevalence of dental fluorosis in Luknow, India. Arch Oral Biol 1974;19(9):781-92.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 143. | Neesham DC. Fluoride concentration in AgF and dental fluorosis. Aust Dent J 1997;42(4):268-69.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 144. | Ng'ang'a PM, Valderhaug J. Prevalence and severity of dental fluorosis in primary schoolchildren in Nairobi, Kenya. Community Dent Oral Epidemiol 1993;21(1):15-18.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 145. | Nourjah P, Horowitz AM, Wagener DK. Factors associated with the use of fluoride supplements and fluoride dentifrice by infants and toddlers. J Public Health Dent 1994;54(1):47-54.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 146. | Nowjack-Raymer RE, Selwitz RH, Kingman A, Driscoll WS. The prevalence of dental fluorosis in a school-based program of fluoride mouthrinsing, fluoride tablets, and both procedures combined. J Public Health Dent 1995;55(3):165-70.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 147. | Nunn JH, Murray JJ, Reynolds P, Tabari D, Breckon J. The prevalence of developmental defects of enamel in 15-16-year-old children residing in three districts (natural fluoride, adjusted fluoride, low fluoride) in the north east of England. Community Dent Health 1992;9(3):235-47. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 148. | Obry-Musset AM. [Fluoride. Consequences of a deficiency, of excessive fluoride, and value of systematic supplementation]. J Gynecol.Obstet.Biol Reprod.(Paris) 1997;26(3 Suppl):84-89.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 149. | Oliveira J, Sr., Cangussu MC, Lopes LS, Soares AP, Ribeiro AA, Fonseca LA. [Dental fluorosis in schoolchildren 12 and 15 years of age in Salvador, Bahia, Brazil, in 2001 and 2004]. Cad.Saude Publica 2006;22(6):1201-06.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 150. | Olsson B. Dental caries and fluorosis in Arussi province, Ethiopia. Community Dent Oral Epidemiol 1978;6(6):338-43.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 151. | Ophaug R, Singer L. Fluoride intake of infants and young children and the effect of supplemental and nondietary sources of fluoride. Compendium. 1988;9(1):68, 70-68, 75.   | Ingestão de flúor                     |
| 152. | Palenstein Helderman WH. Re: Vegetarianism and dental fluorosis among children in a high fluoride area of northern Tanzania (1999;9: 3-11). Int J Paediatr.Dent 1999;9(4):319-20.   | Carta                                 |
| 153. | Palenstein Helderman WH, Mabelya L, van't Hof MA, Konig KG. Two types of intraoral distribution of fluorotic enamel. Community Dent Oral Epidemiol 1997;25(3):251-55.   | Diagnóstico da fluorose               |
| 154. | Palenstein Helderman WH, van't Hof MA. Re: Altitude as a risk indicator of dental fluorosis in children residing in areas with 0.5 and 2.5 mg fluoride per litre in drinking water (Caries Res 1999;33:267--74). Caries Res 2001;35(2):162.   | Carta                                 |

|      |   |                                       |
|------|---|---------------------------------------|
| 155. | Pendrys DG, Stamm JW. Relationship of total fluoride intake to beneficial effects and enamel fluorosis. <i>J Dent Res</i> 1990;69 Spec No:529-38.   | Revisão                               |
| 156. | Pereira AC, Da Cunha FL, Meneghim MC, Werner CW. Dental caries and fluorosis prevalence study in a nonfluoridated Brazilian community: trend analysis and toothpaste association. <i>ASDC J Dent Child</i> 2000;67(2):132-5, 83.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 157. | Plasschaert AJ. [Mechanism of action and toxicology of fluorides in relation to dental caries]. <i>Rev Belge Med Dent</i> 1971;26(1):73-84.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 158. | Record S, Montgomery DF, Milano M. Fluoride supplementation and caries prevention. <i>J Pediatr Health Care</i> 2000;14(5):247-49.  | Revisão                               |
| 159. | Rheinwald U, Oelschlager W. [Fluorine balance in the human organism in relation to dental caries]. <i>Dtsch.Zahnarztl.Z.</i> 1968;23(2):128-34.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 160. | Riordan PJ. Fluoride supplements for young children: an analysis of the literature focusing on benefits and risks. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1999;27(1):72-83.   | Revisão                               |
| 161. | Rozier RG. The prevalence and severity of enamel fluorosis in North American children. <i>J Public Health Dent</i> 1999;59(4):239-46.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 162. | Rozier RG, Dudley GG. Dental fluorosis in children exposed to multiple sources of fluoride: implications for school fluoridation programs. <i>Public Health Rep.</i> 1981;96(6):542-46.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 163. | Ruan JP, Liu ZQ, Song JL, Bjorvatn K, Ruan MS. [Effect of drinking water change upon the dental fluorosis]. <i>Zhonghua Kou Qiang.Yi.Xue.Za Zhi.</i> 2004;39(2):139-41.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 164. | Rugg-Gunn AJ, al Mohammadi SM, Butler TJ. Effects of fluoride level in drinking water, nutritional status, and socio-economic status on the prevalence of developmental defects of dental enamel in permanent teeth in Saudi 14-year-old boys. <i>Caries Res</i> 1997;31(4):259-67. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 165. | Rwenyonyi CM, Birkeland JM, Haugejorden O, Bjorvatn K. Dental variables associated with differences in severity of fluorosis within the permanent dentition. <i>Clin Oral Investig.</i> 2000;4(1):57-63.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 166. | Rwenyonyi CM, Birkeland JM, Haugejorden O, Bjorvatn K. Age as a determinant of severity of dental fluorosis in children residing in areas with 0.5 and 2.5 mg fluoride per liter in drinking water. <i>Clin Oral Investig.</i> 2000;4(3):157-61.                                    | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 167. | Rybakov AI, Baziian GV. [The condition of teeth in children in an area of endemic fluorosis]. <i>Stomatologiya (Mosk)</i> 1972;51(1):42-48.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 168. | Sagheri D, McLoughlin J, Clarkson JJ. The prevalence of dental fluorosis in relation to water or salt fluoridation and reported use of fluoride toothpaste in school-age children. <i>Eur Arch Paediatr.Dent</i> 2007;8(1):62-68.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 169. | Savchenkov MF, Ivanovskii LM. [Preventive antifiuorotic effect of breastfeeding]. <i>Gig.Sanit.</i> 2005(5):44-46.  | Revisão                               |
| 170. | Schamschula RG, Duppenhaler JL, Sugar E, Un PS, Toth K, Barmes DE. Fluoride intake and utilization by Hungarian children: associations and interrelationships. <i>Acta Physiol Hung.</i> 1988;72(2):253-61.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 171. | Schwarz D, Kuhne P, Dominok B, Melde S. [Alimentary intake of fluorides of artificially fed infants and effect on enamel tissue]. <i>Z.Gesamte Hyg.</i> 1990;36(12):646-48.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 172. | Selwitz RH, Nowjack-Raymer RE, Kingman A, Driscoll WS. Dental caries and dental fluorosis among schoolchildren who were lifelong residents of communities having either low or optimal levels of fluoride in drinking water. <i>J Public Health Dent</i> 1998;58(1):28-35.          | Estudo epidemiológico não relacionado |

|      |  |                                       |
|------|--|---------------------------------------|
| 173. | Shitumbanuma V, Tembo F, Tembo JM, Chilala S, Van Ranst E. Dental fluorosis associated with drinking water from hot springs in Choma district in southern province, Zambia. <i>Environ.Geochem.Health</i> 2007;29(1):51-58.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 174. | Shomar B, Muller G, Yahya A, Askar S, Sansur R. Fluorides in groundwater, soil and infused black tea and the occurrence of dental fluorosis among school children of the Gaza strip. <i>J Water Health</i> 2004;2(1):23-35.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 175. | Simon C, Tesfaye F, Berhane Y. Assessment of the oral health status of school children in Addis Ababa. <i>Ethiop.Med J</i> 2003;41(3):245-56.  | Estudo descritivo                     |
| 176. | Songpaisan Y, Davies GN. Dental caries experience in the Chiangmai/Lamphun provinces of Thailand. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1989;17(3):131-35.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 177. | Soto-Rojas AE, Urena-Cirett JL, Martinez-Mier EA. Use of tap water and/or bottled water as fluorosis risk factors. <i>Journal of dental research</i> 2000;79:205-05.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 178. | Stephen KW. Use of fluoride. <i>Lancet</i> 1999;354(9172):74-75.   | Revisão                               |
| 179. | Stephen KW, MacPherson LM, Gilmour WH, Stuart RA, Merrett MC. A blind caries and fluorosis prevalence study of school-children in naturally fluoridated and nonfluoridated townships of Morayshire, Scotland. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2002;30(1):70-79. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 180. | Stephen KW, MacPherson LM, Gorzo I, Gilmour WH. Effect of fluoridated salt intake in infancy: a blind caries and fluorosis study in 8th grade Hungarian pupils. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1999;27(3):210-15.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 181. | Stephen KW, McCall DR, Gilmour WH. Incisor enamel mottling prevalence in child cohorts which had or had not taken fluoride supplements from 0-12 years of age. <i>Proc Finn.Dent Soc.</i> 1991;87(4):595-605.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 182. | Stokey GK. Review of fluorosis risk of self-applied topical fluorides: dentifrices, mouthrinses and gels. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1994;22(3):181-86.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 183. | Szpunar SM, Burt BA. Evaluation of appropriate use of dietary fluoride supplements in the US. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1992;20(3):148-54.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 184. | Tartakovskaia LI, Samokhvalova GN, Antropov AG. [Clinical and hygienic evaluation of the combined effect of vibration and fluoride in humans]. <i>Med Tr.Prom Ekol.</i> 1994(10):8-10.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 185. | Teotia M, Teotia SP, Singh KP. Endemic chronic fluoride toxicity and dietary calcium deficiency interaction syndromes of metabolic bone disease and deformities in India: year 2000. <i>Indian J Pediatr</i> 1998;65(3):371-81.                                      | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 186. | Thylstrup A. Distribution of dental fluorosis in the primary dentition. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1978;6(6):329-37.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 187. | Tsutsui A, Yagi M, Horowitz AM. The prevalence of dental caries and fluorosis in Japanese communities with up to 1.4 ppm of naturally occurring fluoride. <i>J Public Health Dent</i> 2000;60(3):147-53.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 188. | Valova GA, Polzik EV, Shcherbakov SV, Gureva OL. [Risk factors of fluorosis in workers of aluminum and cryolite plants]. <i>Gig.Sanit.</i> 1993(4):22-25.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 189. | van der Merwe EH, Bischoff JI, Fatti LP, Retief DH, Barbakow FH, Friedman M. Relationships between fluoride in enamel, DMFT index and fluorosis in high- and low-fluoride areas in South Africa. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1977;5(1):61-64.               | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 190. | Van Nieuwenhuysen JP, Carvalho JC, D'Hoore W. Caries reduction in belgian 12-year-old children related to socioeconomic status. <i>Acta</i>  | Estudo epidemiológico não relacionado |

|      |  |                                       |
|------|--|---------------------------------------|
|      | Odontol.Scand 2002;60(2):123-28.   |                                       |
| 191. | Van Nieuwenhuysen JP, D'Hoore W. [Dental caries, urinary fluorides and enamel opacities]. Schweiz.Monatsschr.Zahnmed. 1992;102(3):279-85.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 192. | Vignarajah S. Dental caries experience and enamel opacities in children residing in urban and rural areas of Antigua with different levels of natural fluoride in drinking water. Community Dent Health 1993;10(2):159-66. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 193. | Villa AE, Guerrero S. Caries experience and fluorosis prevalence in Chilean children from different socio-economic status. Community Dent Oral Epidemiol 1996;24(3):225-27.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 194. | Vulliamoz JP, Baume LJ. [The structure of "yellow" teeth, fluorotic teeth and ancient teeth from Polynesia: their relationship to dental caries and nutrition]. SSO.Schweiz.Monatsschr.Zahnheilkd. 1966;76(4):409-34.      | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 195. | Wang B, Zheng B, Zhai C, Yu G, Liu X. Relationship between fluorine in drinking water and dental health of residents in some large cities in China. Environ.Int 2004;30(8):1067-73.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 196. | Wang LF, Huang JZ. Outline of control practice of endemic fluorosis in China. Soc.Sci Med 1995;41(8):1191-95.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 197. | Wang NJ, Gropen AM, Ogaard B. Risk factors associated with fluorosis in a non-fluoridated population in Norway. Community Dent Oral Epidemiol 1997;25(6):396-401.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 198. | Warnakulasuriya KA, Balasuriya S, Perera PA. Prevalence of dental fluorosis in four selected schools from different areas in Sri Lanka. Ceylon Med J 1990;35(3):125-28.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 199. | Warren JJ, Levy SM. Current and future role of fluoride in nutrition. Dent Clin North Am 2003;47(2):225-43.  | Revisão                               |
| 200. | Weeks KJ, Milsom KM, Lennon MA. Enamel defects in 4- to 5-year-old children in fluoridated and non-fluoridated parts of Cheshire, UK. Caries Res 1993;27(4):317-20.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 201. | Weesner BW, Jr. Update in systemic fluoride therapy. J Tenn.Dent Assoc 1995;75(1):8-11.  | Revisão                               |
| 202. | Weesner BW, Jr. Managing optimal fluoride therapy: the halo effect. J Tenn.Dent Assoc 2004;84(4):23-30.  | Revisão                               |
| 203. | Wei SH, Kanellis MJ. Fluoride retention after sodium fluoride mouthrinsing by preschool children. J Am Dent Assoc 1983;106(5):626-29.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 204. | Whelton HP, Ketley CE, McSweeney F, O'Mullane DM. A review of fluorosis in the European Union: prevalence, risk factors and aesthetic issues. Community Dent Oral Epidemiol 2004;32 Suppl 1:9-18.                          | Revisão                               |
| 205. | Whitford GM. Determinants and mechanisms of enamel fluorosis. Ciba Found.Symp. 1997;205:226-41.  | Revisão                               |
| 206. | Williams JE, Zwemer JD. Community water fluoride levels, preschool dietary patterns, and the occurrence of fluoride enamel opacities. J Public Health Dent 1990;50(4):276-81.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 207. | Woltgens JH, Eddy EJ, Nieuwland WM. Prevalence of mottled enamel in permanent dentition of children participating in a fluoride programme at the Amsterdam dental school. J Biol Buccale 1989;17(1):15-20.                 | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 208. | Wondwossen F, Astrom AN, Bjorvatn K, Bardsen A. Sociodemographic and behavioural correlates of severe dental fluorosis. Int J Paediatr.Dent 2006;16(2):95-103.   | Sem grupo de comparação               |
| 209. | Wong HM, McGrath C, Lo ECM, King NM. Association between   | Estudo epidemiológico não             |

|      |  |                                       |
|------|--|---------------------------------------|
|      | developmental defects of enamel and different concentrations of fluoride in the public water supply. <i>Caries Research</i> 2006;40(6):481-86.   | relacionado                           |
| 210. | Woodward GL, Leake JL, Main PA. Oral health and family characteristics of children attending private or public dental clinics. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1996;24(4):253-59.   | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 211. | Wozniak K. [Developmental abnormalities of mineralization in populations with varying exposure to fluorine compounds]. <i>Ann Acad Med Stetin</i> . 2000;46:305-15.  | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 212. | Xu CW, He HF. [Observations on reduced drinking water fluorine content in the control of endemic fluorosis in four years (author's transl)]. <i>Zhonghua Yu Fang Yi.Xue.Za Zhi</i> . 1981;15(4):216-17.                                    | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 213. | Yoder KM, Mabelya L, Robison VA, Dunipace AJ, Brizendine EJ, Stookey GK. Severe dental fluorosis in a Tanzanian population consuming water with negligible fluoride concentration. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1998;26(6):382-93. | Estudo epidemiológico não relacionado |
| 214. | Zerihun L, Demissie B, Makonnen E, Berhane Y. The prospect of dental fluorosis prevention in Wonji Ethiopia. <i>Ethiop.Med J</i> 2006;44(1):43-48.   | Estudo epidemiológico não relacionado |

## Apêndice E. Formulário para extração dos dados. Capítulo 2.

Data: \_\_\_/\_\_\_/2007 Revisor: \_\_\_\_\_

|   |  |
|---|--|
| <b>Identificação do estudo</b>  |  |
| # de identificação:   |  |
| Título:   |  |
| Autores:  |  |
| Revista:  |  |
| Volume, número e ano:   |  |
| <b>Características do estudo</b>  |  |
| <b>Classificação do estudo</b>  |  |
| Coorte prospectivo  |  |
| Coorte retrospectivo  |  |
| Caso-controle   |  |
| Controle-histórico  |  |
| Transversal   |  |
| País  |  |
| Idioma de publicação  |  |
| Local de recrutamento dos participantes   |  |
| <b>Fluoretação da água de abastecimento público:</b> cidade fluoretada ou não e quantidade em ppm   |  |
| <b>Número de participantes:</b> no total e na análise   |  |
| <b>Meio de coleta da informação:</b>  |  |
| Questionário  |  |
| Entrevista  |  |
| Outros  |  |
| Idade durante exame bucal   |  |
| <b>Idade durante exposição à fórmula infantil ou aleitamento</b>  |  |
| <b>Grupo de exposição:</b> exposição e duração em meses (exemplo: fórmula infantil durante 13-24 meses)   |  |
| <b>Grupo de comparação:</b> comparação e duração em meses (exemplo: aleitamento durante 13-24 meses)  |  |
| Época (ano) da coleta dos dados   |  |
| Época (ano) da exposição ao fator de risco (FI ou AM)   |  |
| <b>Frequência de consumo da fórmula infantil/aleitamento:</b>   |  |
| <b>Exclusivo:</b> fórmula infantil exclusiva comparada com aleitamento exclusivo  |  |
| <b>Misto 1:</b> fórmula infantil não exclusiva (fórmula + aleitamento + outros) comparada com aleitamento exclusivo   |  |
| <b>Misto 2:</b> fórmula infantil exclusiva comparada com aleitamento não exclusivo (aleitamento + fórmula + outros)   |  |
| <b>Misto 3:</b> fórmula infantil não exclusiva (fórmula + aleitamento + outros) comparada com aleitamento não exclusivo (aleitamento + fórmula + outros)    |  |
| Específico: fração do uso de fórmula infantil em uma escala contínua (0% a 100%) ou em uma escala discreta (nenhum, ocasionalmente, frequentemente, sempre) |  |
| <b>FI Inespecífica:</b> fórmula infantil <i>sim</i> ou <i>não</i> . Sem definição de grupo de comparação  |  |

|  |  |
|--|--|
| <b>AM inespecífico:</b> aleitamento <i>sim</i> ou <i>não</i> . Sem definição de grupo de comparação  |  |
| Misto (indicar os alimentos envolvidos)  |  |
| Quantidade de consumo de fórmula infantil  |  |
| <b>Tipo de fórmula infantil:</b><br>Líquida concentrada<br>Líquida pronta para beber<br>Pó<br>À base de soja; à base de leite de vaca  |  |
| Marca da fórmula infantil  |  |
| <b>Concentração de flúor na fórmula infantil</b><br>Relatada<br>Estimativa histórica: avaliada muitos anos depois da fórmula ter sido consumida<br>Não relatada  |  |
| <b>Concentração de flúor na água:</b><br>Fixa: sem variação entre os participantes<br>Variabilidade geográfica: participantes morando em áreas com diferentes níveis de flúor na água<br>Variabilidade secular: nível de flúor mudou com o passar dos anos<br>Inespecífico ou não relatado<br><br>Citar valores em ppm |  |
| <b>Consumo de água</b> - Informação questionada à mãe: <i>sim</i> ; <i>não</i>   |  |
| <b>Inferência sobre o local de residência:</b> <i>sim</i> ; <i>não</i>   |  |
| <b>Concentração de flúor na água medida pelos autores:</b> <i>sim</i> ; <i>não</i>   |  |
| <b>Concentração de flúor na água a partir de dados secundários:</b> <i>sim</i> ; <i>não</i>  |  |
| <b>Medidas de desfecho</b>   |  |
| Medida de fluorose   |  |
| Ponto de corte da medida de fluorose   |  |
| <b>Dentição</b><br>Decídua; Permanente; Mista  |  |
| Dentes examinados  |  |
| <b>Análise:</b><br>Variável discreta: binária/politômica com modelos de regressão logística<br>Variável contínua: com modelos de regressão linear  |  |
| <b>Flúor como causa da associação</b><br>Relatado: informação sobre o flúor na FI determina qual porcentagem do efeito da FI na fluorose é estimada para ser relacionada com o flúor; ou estratificação dos dados; ou teste para interação estatística<br>Não relatado   |  |
| <b>Ajuste para confundimento:</b> nenhum; ou listar variáveis  |  |
| <b>Ajuste para flúor na água de abastecimento:</b> <i>sim</i> ; <i>não</i>   |  |
| <b>Ajuste para flúor na fórmula infantil:</b> <i>sim</i> ; <i>não</i>  |  |
| <b>Ajuste para ingestão total de flúor:</b> <i>sim</i> ; <i>não</i>  |  |
| Fatores de risco adicionais avaliados no estudo  |  |
| <b>Medida de variabilidade</b><br>OR e intervalo de confiança=<br>Valor de p=<br>Diferença entre médias=   |  |



|   |  |
|---|--|
| <p><i>Quando a medida de risco não é apresentada, extrair os seguintes dados</i></p> <p><u>Se variável discreta:</u><br/>Número total na análise=<br/><br/>Uso de fórmula infantil<br/>  número de participantes no grupo fluorose=<br/>  número de participantes no grupo sem fluorose=<br/><br/>Uso de leite materno e/ou outro<br/>  número de participantes no grupo fluorose=<br/>  número de participantes no grupo sem fluorose=<br/><br/><u>Se variável contínua:</u><br/>Número total na análise=<br/><br/>Uso de fórmula infantil<br/>  Número de participantes=<br/>  Média de fluorose e desvio-padrão=<br/><br/>Uso de leite materno e/ou outro<br/>  Número de participantes=<br/>  Média de fluorose e desvio-padrão=<br/><br/>Obs: Outras medidas</p> |  |
|---|--|

## Apêndice F. Avaliação da qualidade dos estudos. Capítulo 2.

F-1. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa): estudos de caso-controle, controle históricos e transversais.

|  | Vila 1998 | Pendrys 1989    | Pendrys 1994 | Pendrys 1996 | Pendrys 1998 | Osuji 1988 |
|--|-----------|-----------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| <b>SELEÇÃO</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>1) Exame da fluorose</b>  |           |                 |              |              |              |            |
| a) exame clínico e concordância inter-examinador relatada*   | a         | a               | a            | a            | a            | a          |
| b) exame clínico e sem concordância inter-examinador   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>2) Representatividade dos indivíduos com fluorose</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| a) todas as crianças com fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                       | a         | a               | a            | a            | a            | a          |
| b) crianças com fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |           |                 |              |              |              |            |
| <b>3) Representatividade dos indivíduos sem fluorose</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| a) todas as crianças sem fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                       | a         | a               | a            | a            | a            | a          |
| b) crianças sem fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |           |                 |              |              |              |            |
| <b>COMPARABILIDADE</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>1) Controle para fatores de confundimento</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| a) Condição socioeconômica e dentifício fluoretado*  | a         | b               | a            | a            | a            | a          |
| b) Sem ajuste para condição socioeconômica e dentifício fluoretado   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>AVALIAÇÃO DA FÓRMULA INFANTIL</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>1) Avaliação das práticas de alimentação infantil</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| a) prontuários e registros seguros (por exemplo prontuários de clínica)*   | b         | c               | c            | c            | c            | b          |
| b) entrevista estruturada com todas as crianças entre as idades de 8 e 12*   |           |                 |              |              |              |            |
| c) entrevista estruturada quando a criança é mais velha ou igual a 13  |           |                 |              |              |              |            |
| <b>2) Mascaramento dos entrevistadores quanto à condição de caso/controle</b>  |           |                 |              |              |              |            |
| a) entrevistadores cegos ou mesmo questionário auto aplicável para casos e controles*  | a         | NR <sup>1</sup> | NR           | NR           | NR           | b          |
| b) não   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>3) Taxa de não-resposta ao questionário e exame</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| a) mesma taxa para indivíduos com o sem fluorose*  | a         | c               | a            | a            | a            | a          |
| b) taxa de não resposta < 20%  |           |                 |              |              |              |            |
| c) taxa de resposta diferente  |           |                 |              |              |              |            |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| <b>1) Descrição dos resultados</b>   |           |                 |              |              |              |            |
| a) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade presentes para as medidas de desfecho primário*           | a         | a               | a            | a            | a            | a          |
| b) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade ausentes para as medidas de desfecho primário             |           |                 |              |              |              |            |
| <b>GERAL</b>   | <b>8</b>  | <b>4</b>        | <b>6</b>     | <b>6</b>     | <b>6</b>     | <b>7</b>   |

<sup>1</sup>NR=Não relatado

## Apêndice F. Avaliação da qualidade dos estudos. Capítulo 2.

F.1. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa): estudos de caso-controle, controle históricos e transversais. Continuação.

|  | Do 2007 | Burt 2003 | Larsen 1988 | van der Hoek, 2003 | Brothwell 1999 | Walton 1981 | Ericsson 1970 |
|--|---------|-----------|-------------|--------------------|----------------|-------------|---------------|
| <b>SELEÇÃO</b>   |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>1) Exame da fluorose</b>  | a       | a         | c           | b                  | a              | b           | b             |
| a) exame clínico e concordância inter-examinador relatada*   |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) exame clínico e sem concordância inter-examinador   |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>2) Representatividade dos indivíduos com fluorose</b>   | a       | a         | c           | b                  | b              | b           | b             |
| a) todas as crianças com fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                       |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) crianças com fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>3) Representatividade dos indivíduos sem fluorose</b>   | a       | a         | b           | a                  | a              | b           | b             |
| a) todas as crianças sem fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                       |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) crianças sem fluorose selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>COMPARABILIDADE</b>   |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>1) Controle para fatores de confundimento</b>   | b       | b         | b           | a                  | a              | b           | b             |
| a) Condição socioeconômica e dentifricio fluoretado*   |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) Sem ajuste para condição socioeconômica e dentifricio fluoretado  |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>AVALIÇÃO DA FÓRMULA INFANTIL</b>  |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>1) Avaliação das práticas de alimentação infantil</b>   | c       | b         | c           | c                  | b              | c           | b             |
| a) prontuários e registros seguros (por exemplo prontuários de clínica)*   |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) entrevista estruturada com todas as crianças entre as idades de 8 e 12*   |         |           |             |                    |                |             |               |
| c) entrevista estruturada quando a criança é mais velha ou igual a 13  |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>2) Mascaramento dos entrevistadores quanto à condição de caso/controlado</b>  | a       | a         | NR          | a                  | NR             | a           | a             |
| a) entrevistadores cegos ou mesmo questionário auto-aplicável para casos e controles*  |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) não   |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>3) Taxa de não-resposta ao questionário e exame</b>   | c       | c         | NR          | b                  | c              | b           | b             |
| a) mesma taxa para indivíduos com o sem fluorose*  |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) taxa de não resposta < 20%  |         |           |             |                    |                |             |               |
| c) taxa de resposta diferente  |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>   |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>1) Descrição dos resultados</b>   | a       | a         | b           | a                  | a              | a           | a             |
| a) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade presentes para as medidas de desfecho primário*           |         |           |             |                    |                |             |               |
| b) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade ausentes para as medidas de desfecho primário             |         |           |             |                    |                |             |               |
| <b>GERAL</b>   | 5       | 6         | 0           | 4                  | 5              | 2           | 3             |

## Apêndice F. Avaliação da qualidade dos estudos. Capítulo 2.

F2. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa): estudos de coorte prospectivos e retrospectivos.

|  | Hong<br>2005 | Rwenyonyi<br>1999 | Clark<br>1994 | Riordan<br>1993 | Forsman<br>1974 | Forsman<br>1977 |
|--|--------------|-------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>SELEÇÃO</b>   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Representatividade do grupo Fórmula Infantil</b>   | a            | a                 | a             | b               | NR              | a               |
| a) crianças usando fórmula infantil selecionadas sem viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) crianças usando fórmula infantil selecionadas com viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>2) Seleção do grupo aleitamento materno/não Fórmula Infantil</b>  | a            | a                 | a             | a               | NR              | a               |
| a) crianças amamentadas selecionadas sem viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) crianças amamentadas selecionadas com viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais  | b            | c                 | c             | a               | c               | e               |
| <b>3) Avaliação das práticas de alimentação infantil</b>   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| a) prontuários e registros seguros (por exemplo prontuários de clínica)*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) entrevista estruturada com todas as crianças entre as idades de 8 e 12*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) entrevista estruturada quando a criança é mais velha ou igual a 13  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>COMPARABILIDADE</b>   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Controle para fatores de confundimento</b>   | b            | b                 | b             | b               | b               | b               |
| a) Condição socioeconômica e dentifricio fluoretado*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) Sem ajuste para condição socioeconômica e dentifricio fluoretado  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>FLUOROSE</b>  |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Exame da fluorose</b>  | a            | a                 | a             | b               | b               | b               |
| a) exame clínico e concordância inter-examinador relatada*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) exame clínico e sem concordância inter-examinador   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) sem descrição do exame clínico ou concordância inter-examinador   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>2) Mascaramento dos entrevistadores quanto às práticas de alimentação infantil</b>  | a            | b                 | NR            | b               | NR              | a               |
| a) sim (ou registros independentes)*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) não   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>3) O acompanhamento foi suficientes para o desfecho ocorrer</b>   | a            | a                 | a             | a               | a               | a               |
| a) sim (6-8 anos – erupção do incisivo e primeiro molar permanente)*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) não   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>4) Adequação do acompanhamento das coortes</b>  | c            | b                 | a             | b               | c               | b               |
| a) completo acompanhamento/ taxa de resposta – todos os sujeitos levados em conta*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) sujeitos perdidos durante acompanhamento ou não-respondentes sem chance de introduzir viés – número perdido pequeno -> 80% acompanhamento/resposta, e descrição das perdas por grupo* |              |                   |               |                 |                 |                 |
| c) taxa de acompanhamento < 80% e /ou sem descrição das perdas   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>1) Descrição dos resultados</b>   | a            | b                 | a             | a               | a               | a               |
| a) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade presentes para as medidas de desfecho primário*   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| b) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade ausentes para as medidas de desfecho primário   |              |                   |               |                 |                 |                 |
| <b>GERAL</b>   | <b>7</b>     | <b>5</b>          | <b>6</b>      | <b>5</b>        | <b>2</b>        | <b>6</b>        |

## Apêndice G. International Journal of Paediatric Dentistry. Orientações para os autores. Capítulo 3.

### International Journal of Paediatric Dentistry

The Official Journal of the British Society of Paediatric Dentistry and the International Association of Paediatric Dentistry

#### Edited by:

Göran Dahllöf

Print ISSN: 0960-7439

Online ISSN: 1365-263X

Frequency: Bi-monthly

Current Volume: 19 / 2009

#### AUTHOR GUIDELINES

**Content of Author Guidelines:** 1. General, 2. Ethical Guidelines, 3. Manuscript Submission Procedure, 4. Manuscript Types Accepted, 5. Manuscript Format and Structure, 6. After Acceptance.

**Relevant Documents:** Sample Manuscript, Exclusive Licence form

**Useful Websites:** Submission Site, Articles published in *International Journal of Paediatric Dentistry*, Author Services, Blackwell Publishing's Ethical Guidelines, Guidelines for Figures.

### 1. GENERAL

*International Journal of Paediatric Dentistry* publishes papers on all aspects of paediatric dentistry including: growth and development, behaviour management, prevention, restorative treatment and issue relating to medically compromised children or those with disabilities. This peer-reviewed journal features scientific articles, reviews, clinical techniques, brief clinical reports, short communications and abstracts of current paediatric dental research. Analytical studies with a scientific novelty value are preferred to descriptive studies.

Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after acceptance of a manuscript for publication in *International Journal of Paediatric Dentistry*. Authors are encouraged to visit Blackwell Publishing Author Services for further information on the preparation and submission of articles and figures.

In June 2007 the Editors gave a presentation on How to write a successful paper for the *International Journal of Paediatric Dentistry*.

### 2. ETHICAL GUIDELINES

#### 2.1 Authorship and Acknowledgements

**Authorship:** Authors submitting a paper do so on the understanding that the manuscript have been read and approved by all authors and that all authors agree to the submission of the manuscript to the Journal.

*International Journal of Paediatric Dentistry* adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria authorship should be based on 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

It is a requirement that all authors have been accredited as appropriate upon submission of the manuscript. Contributors who do not qualify as authors should be mentioned under

Acknowledgements.

**Acknowledgements:** Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Please also include specifications of the source of funding for the study and any potential conflict of interests if appropriate. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

**Note to NIH Grantees:** Pursuant to NIH mandate, Wiley-Blackwell will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMed Central upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, see [www.wiley.com/go/nihmandate](http://www.wiley.com/go/nihmandate)

## 2.2. Ethical Approvals

Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version, 2002 [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

## 2.3 Clinical Trials

Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org). A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material. *International Journal of Paediatric Dentistry* encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), <http://clinicaltrials-dev.ifpma.org/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

## 2.4 DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations

Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

## 2.5 Conflict of Interest and Source of Funding

Authors are required to specify the source of funding for their research when submitting a paper. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included. Authors are also required to disclose any possible conflict of interest. These include financial conflict of interest (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee). The information should be disclosed under Acknowledgements.

## 2.6 Appeal of Decision

Authors who wish to appeal the decision on their submitted paper may do so by emailing the editorial office with a detailed explanation for why they find reasons to appeal the decision.

## 2.7 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

## 2.8 Copyright Assignment

Authors are no longer required to assign copyright in their paper. Instead authors are required to assign the exclusive licence to publish their paper to Blackwell Publishing, BSPD and the IAPD. Assignment of the exclusive licence is a condition of publication and papers will not be passed to the publisher for production unless licence has been assigned. (Papers subject to government or Crown copyright are exempt from this requirement; however, the form still has to be signed). A completed Exclusive Licence form (ELF) must be received by the Production Editor, before any manuscript can be published. Authors must send the completed original ELF by regular mail upon receiving notice of manuscript acceptance, i.e., do not send the ELF at submission. Faxing or e-mailing the ELF does not meet requirements.

The ELF should be mailed to:

Donald Villamero  
Production Editor  
Wiley-Blackwell  
Wiley Services Singapore Pte Ltd  
600 North Bridge Road  
#05-01 Parkview Square  
Singapore 188778  
or scanned by email to [ipd@oxon.blackwellpublishing.com](mailto:ipd@oxon.blackwellpublishing.com)

Correspondence to the journal is accepted on the understanding that the contributing author licences the publisher to publish the letter as part of the journal or separately from it, in the exercise of any subsidiary rights relating to the journal and its contents.

## 3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Articles for the *International Journal of Paediatric Dentistry* should be submitted electronically via an online submission site. Full instructions and support are available on the site and a user ID and password can be obtained on the first visit. Support is available by phone ( ext. 167), <http://mcv3support.custhelp.com>. If you cannot submit online, please contact Isabel Martinez in the Editorial Office by telephone ( ) or by e-mail [IPDedoffice@oxon.blackwellpublishing.com](mailto:IPDedoffice@oxon.blackwellpublishing.com)

### 3.1. Getting Started

Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 5.5 or higher, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4 or higher) and go to the journal's online submission site:

<http://mc.manuscriptcentral.com/ijpd>

\*Log-in or, if you are a new user, click on "register here".

\*If you are registering as a new user.

- After clicking on "Create Account", enter your name and e-mail information and click "Next". Your e-mail information is very important.

- Enter your institution and address information as appropriate, and then click "Next."

- Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your area of expertise. Click "Finish".

\*If you are already registered, but have forgotten your log in details, enter your e-mail address under "Password Help". The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.

\*Log-in and select "Author Center".

### 3.2. Submitting Your Manuscript

After you have logged into your "Author Center", submit your manuscript by clicking on the submission link under "Author Resources".

\* Enter data and answer questions as appropriate.

\* You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter. **Please note** that a separate *Title Page* must be submitted as part of the submission process as a 'Supplementary File Not for Review' and should contain the following:

- Word count (excluding tables)
- Authors' names, professional and academic qualifications, positions and places of work. They must all have actively contributed to the overall design and execution of the study/paper and should be listed in order of importance of their contribution
- Corresponding author address, and telephone and fax numbers and email address

\*Click the "Next" button on each screen to save your work and advance to the next screen.

\*You are required to upload your files.

- Click on the "Browse" button and locate the file on your computer.

- Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.

- When you have selected all files you wish to upload, click the "Upload Files" button.

\* Review your submission (in HTML and PDF format) before completing your submission by sending it to the Journal. Click the "Submit" button when you are finished reviewing.

### 3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and a PDF document on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text, please reference figures as for instance "Figure 1", "Figure 2" to match the tag name you choose for the individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below. Please note that any manuscripts uploaded as Word 2007 (.docx) will be automatically rejected. Please save any .docx file as .doc before uploading.

### 3.4. Review Process

The review process is entirely electronic-based and therefore facilitates faster reviewing of manuscripts. Manuscripts will be reviewed by experts in the field (generally two reviewers), and the Editor-in-Chief makes a final decision. *The International Journal of Paediatric Dentistry* aims to forward reviewers' comments and to inform the corresponding author of the result of the review process. Manuscripts will be considered for "fast-track publication" under special circumstances after consultation with the Editor-in-Chief.

### 3.5. Suggest a Reviewer

*International Journal of Paediatric Dentistry* attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the names and current email addresses of a potential international reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript and their area of expertise. In addition to your choice the journal editor will choose one or two reviewers as well.

### 3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the "Submit" button and save it to submit later. The manuscript can then be located under "Unsubmitted Manuscripts" and you can click on "Continue Submission" to continue your submission when you choose to.



### 3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

### 3.8. Manuscript Status

You can access Manuscript Central any time to check your "Author Center" for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

### 3.9. Submission of Revised Manuscripts

Revised manuscripts must be uploaded within 2 months of authors being notified of conditional acceptance pending satisfactory revision. Locate your manuscript under "Manuscripts with Decisions" and click on "Submit a Revision" to submit your revised manuscript. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript. All revisions must be accompanied by a cover letter to the editor. The letter must a) detail on a point-by-point basis the author's response to each of the referee's comments, and b) a revised manuscript highlighting exactly what has been changed in the manuscript after revision.

## 4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

**Original Articles:** Divided into: Summary, Introduction, Material and methods, Results, Discussion, Bullet points, Acknowledgements, References, Figure legends, Tables and Figures arranged in this order. The summary should be structured using the following subheadings: Background, Hypothesis or Aim, Design, Results, and Conclusions and should be less than 200 words. A brief description, in bullet form, should be included at the end of the paper and should describe What this paper adds and Why this paper is important to paediatric dentists.

**Review Articles:** may be invited by the Editor.

**Short Communications:** should contain important, new, definitive information of sufficient significance to warrant publication. They should not be divided into different parts and summaries are not required.

**Clinical Techniques:** This type of publication is best suited to describe significant improvements in clinical practice such as introduction of new technology or practical approaches to recognised clinical challenges.

**Brief Clinical Reports:** Short papers not exceeding 800 words, including a maximum of three illustrations and five references may be accepted for publication if they serve to promote communication between clinicians and researchers. In contrast to original articles, contributions to this section will not undergo peer-review but will be assessed by the editorial team. If the paper describes a genetic disorder, the OMIM unique six-digit number should be provided for online cross reference (Online Mendelian Inheritance in Man).

A paper submitted as a Brief Clinical Report should include the following:

- a short **Introduction** (avoid lengthy reviews of literature);
- the **Case report** itself (a brief description of the patient/s, presenting condition, any special investigations and outcomes);
- a **Comment** which should highlight specific aspects of the case(s), explain/interpret the main findings and provide a scientific appraisal of any previously reported work in the field.

**Letters to the Editor:** Should be sent directly to the editor for consideration in the journal.

## 5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

### 5.1. Format

**Language:** The language of publication is English. Authors for whom English is a second language must have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. It is preferred that manuscript is professionally edited. A list of independent suppliers of editing services can be found at [www.blackwellpublishing.com/bauthor/english\\_language.asp](http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/english_language.asp). All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication

### 5.2. Structure

The whole manuscript should be double-spaced, paginated, and submitted in correct English. The beginning of each paragraph should be properly marked with an indent.

**Original Articles (Research Articles):** should normally be divided into: Summary, Introduction, Material and methods, Results, Discussion, Bullet points, Acknowledgements, References, Figure legends, Tables and Figures arranged in this order.

**Summary** should be structured using the following subheadings: Background, Hypothesis or Aim, Design, Results, and Conclusions.

**Introduction** should be brief and end with a statement of the aim of the study or hypotheses tested. Describe and cite only the most relevant earlier studies. Avoid presentation of an extensive review of the field.

**Material and methods** should be clearly described and provide enough detail so that the observations can be critically evaluated and, if necessary repeated. Use section subheadings in a logical order to title each category or method. Use this order also in the results section. Authors should have considered the ethical aspects of their research and should ensure that the project was approved by an appropriate ethical committee, which should be stated. Type of statistical analysis must be described clearly and carefully.

**(i) Experimental Subjects:** Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version, 2002 [www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

**(ii) Clinical trials** should be reported using the CONSORT guidelines available at [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org). A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material. *International Journal of Paediatric Dentistry* encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries:

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), <http://clinicaltrials-dev.ifpma.org/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

**(iii)DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations:** Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

**Results** should clearly and concisely report the findings, and division using subheadings is encouraged. Double documentation of data in text, tables or figures is not acceptable. Tables and figures should not include data that can be given in the text in one or two sentences.

**Discussion** section presents the interpretation of the findings. This is the only proper section for subjective comments and reference to previous literature. Avoid repetition of results, do not use subheadings or reference to tables in the results section.

**Bullet Points** should include two headings:

- \*What this paper adds and
- \*Why this paper is important to paediatric dentists.
- \*Provide maximum 3 bullets per heading.

**Review Articles:** may be invited by the Editor. Review articles for the *International Journal of Paediatric Dentistry* should include: a) description of search strategy of relevant literature (search terms and databases), b) inclusion criteria (language, type of studies i.e. randomized controlled trial or other, duration of studies and chosen endpoints, c) evaluation of papers and level of evidence. For examples see:

Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica* 2003; 61: 347-355.

Paulsson L, Bondemark L, Söderfeldt B. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthodontist* 2004; 74: 269-279.

**Clinical Techniques:** This type of publication is best suited to describe significant improvements in clinical practice such as introduction of new technology or practical approaches to recognised clinical challenges. They should conform to highest scientific and clinical practice standards.

**Short Communications:** Brief scientific articles or short case reports may be submitted, which should be no longer than three pages of double spaced text, and include a maximum of three illustrations. They should contain important, new, definitive information of sufficient significance to warrant publication. They should not be divided into different parts and summaries are not required.

**Acknowledgements:** Under acknowledgements please specify contributors to the article other than the authors accredited. Please also include specifications of the source of funding for the study and any potential conflict of interests if appropriate. Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

### 5.3. References

A maximum of 30 references should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text (Vancouver System). They should be identified in the text by bracketed Arabic numbers and listed at the end of the paper in numerical order. Identify references in text, tables and legends. Check and ensure that all listed references are cited in the text. Non-refereed material and, if

possible, non-English publications should be avoided. Congress abstracts, unaccepted papers, unpublished observations, and personal communications may not be placed in the reference list. References to unpublished findings and to personal communication (provided that explicit consent has been given by the sources) may be inserted in parenthesis in the text. Journal and book references should be set out as in the following examples:

1. Kronfol NM. Perspectives on the health care system of the United Arab Emirates. *East Mediter Health J.* 1999; 5: 149-167.
2. Ministry of Health, Department of Planning. Annual Statistical Report. Abu Dhabi: Ministry of Health, 2001.
3. Al-Mughery AS, Attwood D, Blinkhorn A. Dental health of 5-year-old children in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19: 308-309.
4. Al-Hosani E, Rugg-Gunn A. Combination of low parental educational attainment and high parental income related to high caries experience in preschool children in Abu Dhabi. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26: 31-36.

If more than 6 authors please, cite the three first and then et al. When citing a web site, list the authors and title if known, then the URL and the date it was accessed (in parenthesis). Include among the references papers accepted but not yet published; designate the journal and add (in press). Please ensure that all journal titles are given in abbreviated form.

We recommend the use of a tool such as EndNote or Reference Manager for reference management and formatting. EndNote reference styles can be searched for here: [www.endnote.com/support/enstyles.asp](http://www.endnote.com/support/enstyles.asp). Reference Manager reference styles can be searched for here: [www.refman.com/support/rmstyles.asp](http://www.refman.com/support/rmstyles.asp).

#### 5.4. Illustrations and Tables

**Tables:** should be numbered consecutively with Arabic numerals and should have an explanatory title. Each table should be typed on a separate page with regard to the proportion of the printed column/page and contain only horizontal lines

**Figures and illustrations:** All figures should be submitted electronically with the manuscript via Manuscript Central. Each figure should have a legend and all legends should be typed together on a separate sheet and numbered accordingly with Arabic numerals. Avoid 3-D bar charts.

**Preparation of Electronic Figures for Publication:** Although low quality images are adequate for review purposes, print publication requires high quality images to prevent the final product being blurred or fuzzy. Submit EPS (lineart) or TIFF (halftone/photographs) files only. MS PowerPoint and Word Graphics are unsuitable for printed pictures. Do not use pixel-oriented programmes. Scans (TIFF only) should have a resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size (see below). EPS files should be saved with fonts embedded (and with a TIFF preview if possible).

For scanned images, the scanning resolution (at final image size) should be as follows to ensure good reproduction: lineart: >600 dpi; half-tones (including gel photographs): >300 dpi; figures containing both halftone and line images: >600 dpi.

Further information can be obtained at Blackwell Publishing's guidelines for figures: [www.blackwellpublishing.com/bauthor/illustration.asp](http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/illustration.asp).

Check your electronic artwork before submitting it:  
[www.blackwellpublishing.com/bauthor/eachecklist.asp](http://www.blackwellpublishing.com/bauthor/eachecklist.asp)

**Permissions:** If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

**Colour Charges:** There is no colour charge in the journal.

**Extra issues:** Congress proceedings or clinical guidelines may be published as additional issues. A condition is that the proposed supplement is deemed to have a significant scientific value. Further information may be obtained from the Editor-in-Chief.

## **6. AFTER ACCEPTANCE**

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

### **6.1. Proof Corrections**

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working email address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following Web site: [www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html](http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html)

This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs. Proofs must be returned to the Production Editor within three days of receipt.

As changes to proofs are costly, we ask that you only correct typesetting errors. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in his work, including changes made by the copy editor.

### **6.2 Early Online Publication Prior to Print**

*International Journal of Paediatric Dentistry* is covered by Blackwell Publishing's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

### **6.3 Online Production Tracking**

Online production tracking is available for your article through Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript. Visit [www.blackwellpublishing.com/bauthor](http://www.blackwellpublishing.com/bauthor) for more details on online production

tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

#### **6.4 Author Material Archive Policy**

Please note that unless specifically requested, Blackwell Publishing will dispose of all hardcopy or electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the Editorial Office ([IPDedoffice@oxon.blackwellpublishing.com](mailto:IPDedoffice@oxon.blackwellpublishing.com)) or Production Editor ([ipd@oxon.blackwellpublishing.com](mailto:ipd@oxon.blackwellpublishing.com)) as soon as possible if you have not yet done so.

#### **6.5 Offprints and Extra Copies**

A PDF offprint of the online published article will be provided free of charge to the corresponding author, and may be distributed subject to the Publisher's terms and conditions. Additional paper offprints may be ordered online. Please click on the following link, fill in the necessary details and ensure that you type information in all of the required fields: [Offprint.cosprinters.com](http://Offprint.cosprinters.com). If you have queries about offprints please email [offprint@cosprinters.com](mailto:offprint@cosprinters.com). The corresponding author will be sent a complimentary copy of the journal in which the paper is published.

#### **6.6 Author Services**

For more substantial information on the services provided for authors, please see [Blackwell Publishing Author Services](#)

## **Apêndice H. Artigo original submetido em inglês. Capítulo 3. INFANT FORMULA AND DENTAL CARIES: A SYSTEMATIC REVIEW**

Suzely A.S. Moimaz, Livia G. Zina, Joana Cunha-Cruz, Philippe P. Hujoel

### **SUMMARY**

**BACKGROUND:** Feeding habits during infancy has been identified as risk factors for caries experience. **AIM:** To conduct a systematic review and meta-analysis of controlled studies on dental caries risk associated with infant formula (IF). **DESIGN:** Search strategies included 7 electronic databases and reference list of articles. Assessment of relevance and data abstraction were conducted by 2 reviewers. A quality assessment of studies was carried out and risk measures were combined using a random-effects model. **RESULTS:** Of 1695 eligible publications, 26 original studies were included in the review. General (summary OR=1.7; 95% CI=1.2-2.4) and nocturnal (summary OR=2.0; 95% CI=1.3-3.0) infant formula consumption was associated with a higher prevalence of caries in the primary dentition. There was significant heterogeneity among studies (I-squared=80% and 79%), but no presence of publication bias ( $p=0.189$  and  $p=0.538$ ). No studies evaluated to what extent the period of consumption and sugar concentration in the formula explained significant IF-caries associations. The methodological quality varied across studies. **CONCLUSION:** Infant formula consumption may be associated with an increased risk of dental caries, however results must be interpreted with caution. The consumption of breast milk rather than infant formula should be encourage due to its positive effects on children' health and development.

**Keywords:** Infant Formula, Dental Caries, Breast Feeding, Bottle Feeding, Infant, Epidemiology.

### **INTRODUCTION**

The role of diet in tooth decay in the reduced caries environment of countries has been speculated. From the 1970s through the 1990s, dental decay among U.S. and European children and adolescents has seen a marked decrease in prevalence, probably due to the effectiveness of fluoridating drinking water and dentifrices [1, 2]. One of the most important dietary etiological factor in the promotion of dental caries is sugar consumption, particularly extrinsic sugar [3]. However, the etiology of dental caries in infancy is multifactorial and the early *Streptococcus mutans* colonization, enamel hypoplasia, poor oral hygiene and socioeconomic condition are potential additional risk factors cited in the scientific literature [4-7]. Nocturnal feeding, through breast or bottle feeding, is also described as playing a major role in caries development, especially when practiced for prolonged periods of time

[8-11]. Public health advocates widely believe that poor infant feeding practices are associated with the development of caries in primary teeth.

The feeding practices during the first 24 months of a child life are mainly represented by breast and bottle feeding. Breastfeeding has been found to have many health benefits for both the child, including protection against gastrointestinal infection, otitis media and necrotizing enterocolitis [12], and mother, including delayed return of fertility and post pregnancy weight loss [13]. The World Health Organization and governmental Brazilian guidelines recommend exclusive breastfeeding for the first 6 months of an infant's life and that breastfeeding should continue up to 2 years or beyond, along with appropriate types and amounts of solid foods. The American Academy of Pediatrics (AAP) has endorsed the recommendation of promoting breastfeeding during the first 12 months of childhood [14]. Concerning bottle feeding, the main content of a bottle is represented by infant formula or cow milk. Infant formula is an artificial substitute for human breast milk, intended for infant consumption. The majority of infant formulas are based on either cow milk or soy milk. For infants with special dietary needs, they can be highly modified and may contain none of these components. Besides breast milk, infant formula is the only other milk product which the medical community considers nutritionally acceptable for infants under the age of one year [15].

During the first year of life the crowns of the primary teeth become completely mineralized and the permanent first molars, incisors and canines begin to mineralize [16]. While the fluoride content of human breast milk is considered very low, i.e. about 0.02 ppm [17], in the infant formula the fluoride content can be higher, varying between 0.01 to 0.70 ppm [18]. An increased fluoride supply during the first year of a child's life, due to the infant formula consumption during this period, may promote higher caries resistance through an increase in the concentration of fluoride in the enamel but it may also increase the risk of enamel fluorosis. Within-group comparisons suggest that frequent breastfeeding and low exposure to fluoride can be considered factors in caries development [19].

On the other hand, bottle feeding or prolonged and on-demand breastfeeding is considered a potential risk factor for the development of early childhood caries [20]. Explanations for this pattern include the pooling of breast or cow milk, milk formulas and sweetened liquid from the baby bottle around the maxillary incisors and other teeth of a



sleeping child [21]. When an infant falls asleep or becomes drowsy with the breast nipple in the mouth, milk will pool on the maxillary anterior teeth, particularly along the necks of maxillary incisors, in the stagnant oral environment caused by nocturnal reduction in the salivary flow rate. The pooling of milk with its fermentable lactose in an environment deprived of its normal clearing capacity may promote caries [7].

Infant formulas vary greatly in composition, and those with low iron content and those based on soybean appear, from in vitro studies, to be more cariogenic [22]. In addition, most infant formulas have the ability to lower the pH of the oral cavity, while certain infant formulas support bacterial growth, dissolve enamel, and have a low buffering capacity [23]. However, the association between bottle and breastfeeding and caries is weak, the direction of this association is uncertain and the evidence on the specific association between infant formula and caries has not been evaluated. The aim of this systematic review was to search the literature for evidence on the association between infant formula consumption between birth and 24 months, and the risk of dental caries in primary or permanent dentition when compared to being breastfed or cow-milk fed.

## **MATERIAL AND METHODS**

*Searching and Selection of articles:* Studies on humans reporting infant formula and breastfeeding or cow milk during infancy and dental caries were considered for inclusion in this systematic review. Seven databases were searched for randomized or observational studies without language restriction: PUBMED ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) (September 2<sup>nd</sup>, 2008), the Cochrane Library (<http://www.cochrane.org/index.htm>) (September 1<sup>st</sup>, 2008), the Web of Science (<http://www.isiknowledge.com>) (September 1<sup>st</sup>, 2008), Controlled-trials Database of clinical trials (<http://www.controlled-trials.com>), Clinical Trials - US National Institute of Health (<http://www.clinicaltrials.gov>), National Institute for Health and Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk>) and Virtual Health Library (Bireme – Latin America) ([www.bireme.br](http://www.bireme.br)) (September 1<sup>st</sup>, 2008). Reference lists of relevant reports and review articles were also searched. The following strategy was used to search PUBMED on Sept 2<sup>nd</sup>, 2008: ((caries OR Dental Caries [mh] OR dental decay OR early childhood caries) AND (bottlefeed\* OR bottle feed\* OR bottle-feed\* OR bottlefed OR bottle fed OR bottle-fed OR infant formula\* OR (Formula\* AND feeding) OR Formula fed OR "reconstituted milk" OR

“Infant Food” OR breastfeed\* OR breast feed\* OR breast-feed\* OR breastfed OR breast fed OR Infant Nutrition Physiology [mh] OR Feeding Behavior [mh] OR epidemiologic Factors [mh] )) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh]). Similar search strategies were used for Cochrane and Web of Science. The remaining databases were searched using the following keywords: dental caries, dental decay, early childhood caries, infant formula, breastfeeding, bottle feeding. This search strategy was designed for high recall rather than high precision in the first instance.

Selection of studies was carried out in two phases: 1) classification of titles/abstract and 2) classification of full texts. Titles and abstracts were screened by one reviewer for possible inclusion in the review. A sample of 140 reports was assessed by two reviewers and the agreement on exclusion was calculated using the kappa statistic. Disagreements were resolved through discussion between the authors. To be rated as relevant in this first phase, the article had to measure caries and infant formula and/or breastfeeding. Case reports or case series, ecological studies, experimental animal studies and reviews on this subject were excluded. In the second phase, full texts of selected studies were reviewed to determine whether they met the criteria for inclusion: I) epidemiological studies that evaluate risk factors of dental caries; II) outcome defined as caries in primary or permanent teeth; III) exposure defined as use of infant formula during infancy (0-24 months); IV) breastfeeding or cow milk as a comparison group; V) infant formula use, as opposite to breastfeeding must be cited in the study and not assumed to be the content of the bottle, since many liquids/beverages could be used for infant nutrition; VI) studies conducted on humans. A manual search was performed for references cited in published original and reviewed articles. When applicable, the authors of the studies were contacted for additional information. Any question regarding inclusion was resolved by discussion between the reviewers (for a list of full text excluded reports see Appendix 1).

*Screening and quality assessment:* Using a standard data abstraction form, the authors extracted information on participant characteristics, study design, country and setting, publication language, sample size, public water fluoridation, oral hygiene practices, exposure group, comparison group, frequency, period and amount of infant formula consumption, fluoride concentration in infant formula, dental caries measurement (index and type of teeth

examined), the contribution of nocturnal feeding and sugar addition to the infant formula-caries association, measure of effect size, and adjustment for confounding. One reviewer abstracted the data and other reviewer did a sample, and no discrepancies were observed. Disagreements were resolved by discussion. Three attempts were made to contact the authors of 2 studies evaluating breastfeeding, without reporting findings on the infant formula/breastfeeding-caries association (December 3<sup>rd</sup> and 17<sup>th</sup>, and March 6<sup>th</sup>, 2009).

Study design: Study designs were classified as cross-sectional, case-control, retrospective and prospective cohort, and RCTs. In cross-sectional studies, groups of children of similar age were sampled regardless of caries status and caries were related to infant feeding practices. In case-control studies, children with and without caries (cases and controls, respectively) were sampled separately. In retrospective cohort studies, populations with the same level of fluoride in the water supply and living for lifetime in the same region were evaluated with respect to caries. In prospective cohort studies, infant feeding practices were obtained prior to the assessment of caries.

Infant feeding practices: the exposure group was represented by infant formula and comparison group represented by breast milk and milk (any type). The term “infant formula” in this review is used to describe powder or liquid formula which needs reconstitution with water or ready-to-feed formulations. Breastfeeding includes any consumption of human milk, exclusive or mixed with other liquids. Milk consumption includes any type of milk, as cow’s milk and soy milk, consumed by an infant as opposite to infant formula. Information on frequency, quantity, period and sugar added to the formula was abstracted as follows:

- Frequency and duration of infant formula consumption: *qualitative* information was whether the mother reported exclusive infant formula use, exclusive breastfeeding, or use of both feeding practices. *Quantitative* information was an estimate of the amount of feeding with infant formula during infancy on either a continuous scale (e.g., ranging from 0% to 100%; or one, twice or three times a day) or a discrete scale (e.g., none, occasionally, frequently, always). Infant feeding duration was described according to the months or years of consumption of infant formula or milk.
- Quantity of infant formula consumption: Specific quantity of infant formula consumption per day could be obtained through diet diary compiled by the mother or interview with mothers (e.g., 1 to 3, 4 to 6 bottle of infant formula per day).

- Period of consumption of infant formula: information on period of consumption of infant formula (e.g., during night or during the day) was obtained and described whether there was an association between nocturnal feeding and caries.
- Sugar added to the infant formula: information on whether sugar was added to the infant formula was abstracted and described whether there was an association between sugar addition and caries.
- Fluoride concentration of infant formula: the fluoride concentration of infant formula was classified as *fluoride concentration reported* when the fluoride level in the infant formula was assayed and *not reported* if no fluoride levels of infant formula were available.

Dental caries outcome: definitions of caries were taken directly from the selected articles. Information was abstracted on the caries index and the type of teeth examined. Studies were further classified depending on whether the caries measure was categorized into discrete levels (binary/polytomous) or a continuous variable.

Covariates and adjustment for confounding: the number and type of confounders adjusted for in the analysis was abstracted.

- Water supply information: information on fluoride concentration of public water was gathered and whether there was additional adjustment of results for water fluoride levels.
- Oral hygiene practices: information on toothbrushing was abstracted and verified its association with caries and the dependency of infant formula-caries association on oral hygiene practices.

Nocturnal feeding and sugar as the cause for the infant formula-caries association: the extent to which the period of consumption (during the day or night) and sugar concentration in the infant formula is in the causal pathway between infant formula and caries can be determined using the *methodology of surrogate endpoint evaluation* [24]. Such an approach is possible if for each subject there is information on period of consumption and sugar concentration in the infant formula. Using regression models, the percentage change in the size of the regression coefficient associated with infant formula, with and without adjustment for individual period of consumption and sugar concentration in the infant formula, determines what percentage of the effect of infant formula on caries is estimated

to be period and sugar-related. Stratification of the data by period of consumption and sugar concentration, or a test for statistical interaction can assess whether the risk for caries that is associated with infant formula use depends on the nocturnal feeding or on the sugar added to the infant formula.

*Assessment of methodological quality:* Reviewers determined quality scores using a modification of the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale [25]. Since different types of studies were included in this review, the methodological quality was assessed by different sets of criteria pertinent for each type. Quality assessments were conducted by one examiner, and results were discussed among review's group. There were nine items for prospective and retrospective cohort studies and eight items for case-control and cross-sectional studies. All studies were assessed for infant feeding practices and dental caries, adjustment for nocturnal feeding, sugar added to formula, toothbrushing or socioeconomic status and reporting of sample size, point estimates and measure of variability. Cohort studies were assessed for representativeness of exposed and non-exposed groups, blinding of examiners to infant feeding assessment, completeness of follow-up and drop-out rate. Case-control and cross-sectional studies were assessed for representativeness of individuals with and without caries, blinding of interviewers to caries prevalence, response rate to the questionnaire and the clinical examination.

*Synthesis of results:* Odds ratios were selected as the measure of association between infant formula and caries since they were either reported or could be calculated across the largest number of studies. When the study reported several odds ratios for infant formula, or when the odds ratio was not reported, the following assumptions were made to select or calculate the OR to be described in the review: 1) when duration of breastfeeding was reported, it was assumed that the shortest duration of breastfeeding reported corresponded to the longest duration of infant formula use; 2) when breast feeding was reported as a yes/no variable, it was assumed that no breast feeding corresponded to infant formula consumption; 3) when the main content of bottle was infant formula, it was assumed that bottle feeding corresponded to infant formula consumption; 4) when infant formula was reported as a yes/no variable, it was assumed that no infant formula corresponded to breastfeeding

and/or milk consumption; 5) when data on different ways of infant formula consumption (e.g. bottle at night, sip from bottle during the day, bottle content) were reported, they were all abstracted and studies grouped based on types of infant formula consumption. A summary odds ratio (OR) and 95% CIs were calculated using a random-effects model, the heterogeneity between studies was quantified using the  $I^2$ -statistic and publication bias was assessed by visual inspection of asymmetry in a funnel plot and by the Egger's test. Data were analyzed using Stata 10 (Stata Corp LP, College Station, Texas) and Biostat 5.0 (Pará State University-Brazil/ University of Maryland-USA) statistical software packages.

## RESULTS

*Search and Selection of articles:* A total of 1695 citations investigated the relationship between infant formula consumption and/or breastfeeding during infancy and dental caries. Figure 1 shows the flow-diagram of studies, from selection to final inclusion, with reasons for exclusions. After the initial screen, 332 potentially relevant epidemiological studies met the inclusion criteria and were retrieved for full text review. Of the 332 studies retrieved for full text evaluation, 301 were excluded due to lack of information on infant formula and/or caries (for a list of excluded reports see Appendix 1). The agreement of the two reviewers in selecting the studies was considered good (Kappa coefficient=0.8).

Thirty-one studies were identified for inclusion in the systematic review. Two studies of the 31 could not be included in the presentation of the data because results were not reported [10, 26]; the authors answered they reported data on breastfeeding/infant formula on a previous study but the outcome was colonization of *Mutans streptococci* and not caries. Finally, 29 publications reporting on 26 original studies on the effects of infant formula feeding on caries were included in this systematic review (three publications were duplicated or previous report of included studies [27-29]).

### *Screening and quality assessment*

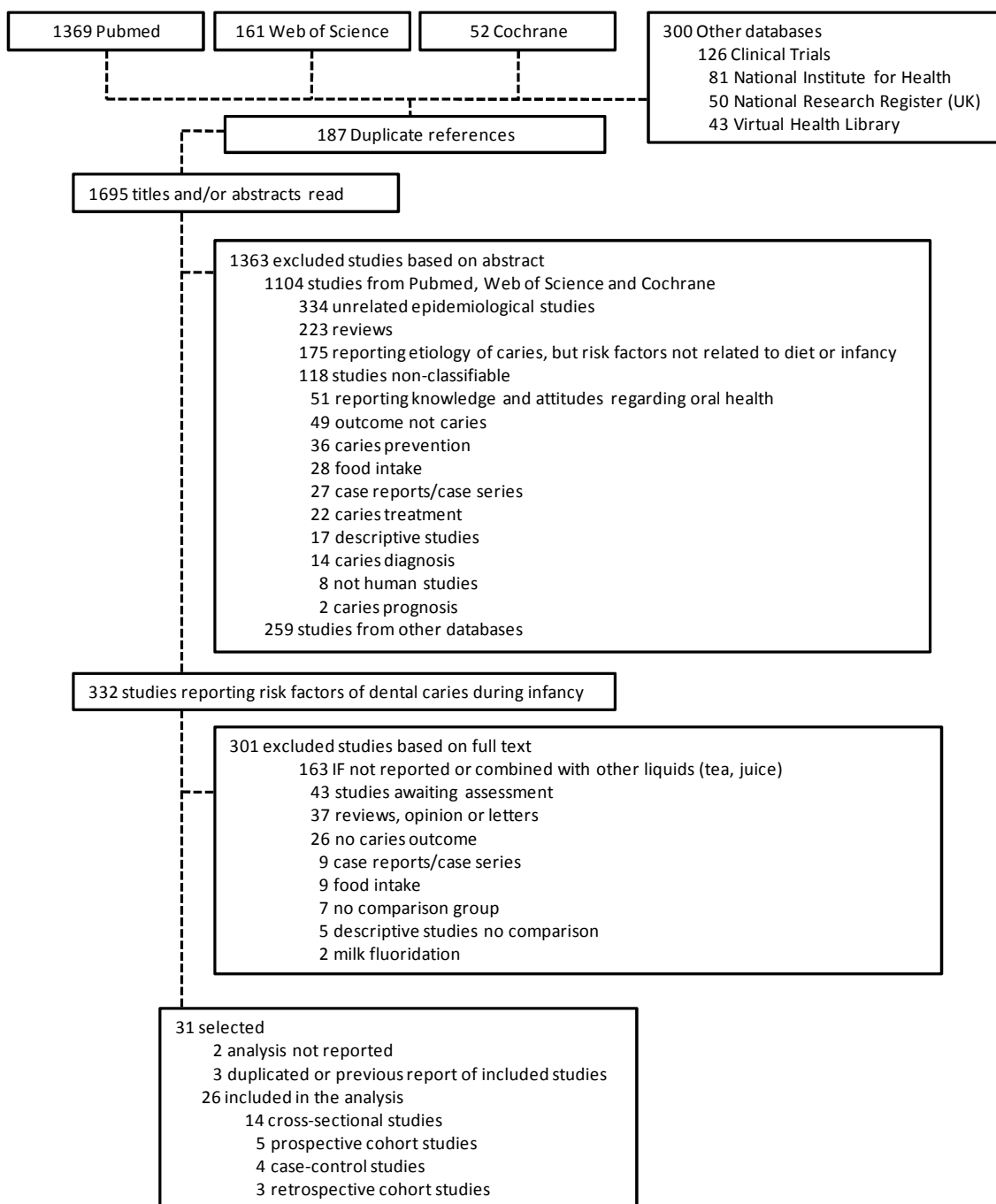
Study characteristics: Table 1 presents the characteristics of the 26 observational studies. Studies were published in English in peer reviewed journals in the period from 1965 to 2008. Studies were conducted in four continents: ten studies in America (nine in North America and one in South America), eight in Asia, five in Europe and three in Oceania. A total of

14,493 individuals participated in the studies and 10,350 were included in the analysis. The age range of participants varied from 1-7 years old. Most studies enrolled subjects in public or university dental clinics.

Study design: There were five prospective cohort [5, 6, 30-33], three retrospective cohort [16, 34, 35], four case-control [11, 36-38] and fourteen cross-sectional studies [8, 39-51].

Infant feeding practices: Information on past (in retrospective studies) and present (in prospective studies) infant feeding practices was obtained from an interview with the mother of the examined child in person, by mail or by phone, or through a questionnaire. The exposure group was defined as infant formula in 23 studies and breastfeeding in three studies [5, 30, 38] (Table 1). In all studies infant formula was cited as the only or the main content of bottle, and considered the opposite of breastfeeding. Studies were grouped according to infant feeding practice: table 1a presented studies reporting information on general infant formula consumption, table 1b presented studies reporting information on nocturnal infant formula consumption and table 1c presented studies reporting information on infant formula consumed with added sugar.

- Frequency, duration and quantity of infant formula consumption: The frequency of infant formula was qualitative in thirteen studies [5, 8, 11, 16, 33, 34, 37, 43, 45, 47-51], quantitative in three studies [31, 32, 39] and not reported in ten studies [30, 35-38, 40-42, 44, 46]. The consumption of infant formula and breastfeeding varied from 1 day to 48 months and months of infant formula or milk consumption were described in Table 1. No studies provided quantity of infant formula consumed. Only two studies cited the brand name of infant formula consumed: Tutelli [5] and Enfamil and Similac [50].
- Period of consumption of infant formula: Eighteen studies reported the general consumption of infant formula, with no specification if the consumption was during the day or during the night and, therefore, assumed as a diary consumption [5, 16, 30-33, 36-39, 41, 43-47, 50, 51] (Table 1a). Twelve studies reported the consumption of infant formula during the night [8, 11, 31, 34, 35, 38-40, 42, 43, 50, 51] (Table 1b). Some studies reported more than one information: general and nocturnal infant formula consumption [31, 38, 39, 43, 50, 51].



**Figure 1.** Flow-diagram of the publication selection process on infant formula, breastfeeding, and dental caries.

- Sugar added to the infant formula: Four studies reported that sugar was added to the infant formula [30, 42, 49, 52], but no information on type and quantity of sugar was described. (Table c).
- Fluoride concentration of infant formula: No studies provided information on fluoride content of infant formula.



Dental caries outcome: Dental caries in the different studies was analyzed as a dmft/dmfs index, following the WHO criteria (Table 1). In one study, caries was analyzed as an ECC Index [51] and in three studies as a “nursing caries” [11, 37, 38]. For the 19 studies reporting a discrete variable, different cut off points were used: one or more carious teeth [31, 33, 35, 39, 43, 46, 48, 49], one or more carious surface [32, 40, 47, 50], one or more carious maxillary incisors [34, 37], one or more carious maxillary and mandibular incisors [8], one or more carious incisors and/or canines [44], two or more carious maxillary incisors [38], three or more carious maxillary incisors surfaces [36], eight or more carious teeth [42]. No one study reported the impact of infant formula on the permanent dentition. Seven studies reported the caries index as a continuous variable [5, 11, 16, 30, 41, 45, 51].

Covariates and adjustment for confounding: Of the 26 studies, only five reported adjustment for confounding factors [32, 39, 42, 43, 51] (Table 1).

- Water supply information: Fourteen studies provided information on fluoride levels of water supply [5, 16, 30, 34, 35, 37, 38, 41, 43, 44, 47-49, 51]. In twelve studies, a fixed level of fluoride in the water was reported, all of them suboptimally fluoridated [5, 16, 34, 35, 37, 38, 43, 44, 47-49, 51]: water-fluoride levels less than 0.1 ppm [35], less than 0.2 ppm [16], less than 0.3 ppm [43] [44] and less than 0.5 ppm [37]. Seven studies did not specify the level of fluoride in the water, but reported that the water supply was not fluoridated [5, 34, 38, 47-49, 51]. In two studies the effect of infant formula was evaluated in geographical regions with different fluoride levels [30, 41]: the contrasting fluoride levels were described as fluoridated (1.0 ppm) versus not fluoridated [30] and optimal versus suboptimal fluoridated water [41]. In these two studies where geographical variability was described, one study [30] stratified its results by city, one fluoridated and another not fluoridated, and reported a statistical significant infant formula-caries association for both cities, but showed a stronger increase of caries incidence associated to infant formula consumption in areas with lower fluoride levels. The second study reported an interaction test evaluating the association of infant feeding practices and water consumed on the prevalence of caries and showed no significant associations [41].

**Table 1a.** Descriptive summary of studies reporting on the effects of infant formula use on dental caries. General consumption of infant formula.

| Source*         | Design | Country     | Sample size analyzed (enrolled) | Age at exam (years) | Exposed group <sup>†</sup>         | Comparison group <sup>†</sup>           | Frequency of infant formula use            | Oral hygiene practices | Caries outcome                               | # confounders adjusted for <sup>††</sup> | Measure of variability             | IF versus BF and caries as primary research purpose | Study quality: # criteria met (total) |
|-----------------|--------|-------------|---------------------------------|---------------------|------------------------------------|---|--|------------------------|--|--|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Tank, 1965      | PC     | USA         | 246                             | 1-6                 | No BF (mos NR)                     | BF > 3 mos                              | NR   | NR                     | dmfs index on pr teeth (continuous)          | 0 (stratified by water fluoridation)     | p < 0.05 (considered risk factor)  | yes   | 3 (9)                                 |
| Alaluusua, 1990 | PC     | Finland     | 144 (200)                       | 5                   | BF for fewer mos                   | BF for more mos                         | Qualitative (IF+BF)                        | NR                     | dmfs index on pr teeth (continuous)          | 0  | p > 0.05                           | yes   | 3 (9)                                 |
| Wendt, 1995     | PC     | Sweden      | 593 (671)                       | 3                   | IF for 12 mos                      | No IF for 12 mos                        | Quantitative (twice a day)                 | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr teeth              | 0  | OR = 6.41 (2.83-14.49)             | no  | 6 (9)                                 |
| Marshall, 2005  | PC     | USA         | 634 (690)                       | 4.5-6.8             | IF for $\leq 12$ mos               | No IF for $\leq 12$ mos                 | Quantitative (IF+milk at meals and snacks) | NR                     | dfs $\geq 1$ on pr teeth                     | 2  | OR (adjusted) = 1.42 (0.69-2.89)   | no  | 7 (9)                                 |
| Schluter, 2007  | PC     | New Zealand | 415 (1048)                      | 4                   | IF at 0-24 mos                     | No IF at 0-24 mos                       | Qualitative (IF+milk)                      | R (NS)                 | mft $\geq 1$ on pr teeth                     | 0  | OR = 0.49 (0.30-0.78)              | no  | 5 (9)                                 |
| Forsman, 1974   | RC     | Sweden      | 256 (262)                       | 4                   | IF at 0-5 mos                      | BF for 0-5 mos                          | Qualitative (EIF)                          | NR                     | dmft index on pr teeth (continuous)          | 0  | p > 0.05                           | yes   | 7 (9)                                 |
| Juambeltz, 1993 | CC     | USA         | 60                              | 1.5-4.5             | IF (mos NR)                        | Milk (mos NR)                           | NR   | NR                     | dmfs index $\geq 3$ on pr MI                 | 0  | OR = 2.34 (0.88-6.24)              | no  | 3 (8)                                 |
| Ayhan, 1996     | CC     | Turkey      | 141 (342)                       | 2-5                 | IF at 0-48 mos                     | BF at 0-48 mos                          | NR   | R (NS)                 | "nursing caries" $\geq 1$ on pr MI           | 0  | OR = 1.98 (0.74-5.27)              | no  | 2 (8)                                 |
| Oulis, 1999     | CC     | Greece      | 260                             | 3-5                 | BF < 40 days                       | BF > 40 days                            | NR   | NR                     | "nursing caries" $\geq 2$ on pr MI           | 0  | OR = 2.76 (1.67-4.57)              | no  | 2 (8)                                 |
| Walton, 1981    | CS     | USA         | 149 (370)                       | 2-7                 | IF for 12 mos                      | IF for $\leq 12$ mos                    | NR   | NR                     | dmfs index on pr teeth (continuous)          | 0  | p < 0.005 (considered risk factor) | no  | 3 (8)                                 |
| Hallet, 2002    | CS     | Australia   | 3308 (3375)                     | 4-5.9               | IF for > 12 mos                    | No IF                                   | Qualitative (IF+milk)                      | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr teeth              | 6  | OR (adjusted) = 1.37 (1.11-1.68)   | no  | 8 (8)                                 |
| Hallet, 2006    | CS     | Australia   | 1202 (2515)                     | 4-5                 | IF (mos NR)                        | BF (mos NR)                             | NR   | R (S)                  | dmfs index $\geq 1$ on pr I/C                | 0  | OR = 1.05 (0.83-1.33)              | no  | 5 (8)                                 |
| Chan, 2002      | CS     | Hong Kong   | 90 (666)                        | 1-3                 | IF (mos NR) (older age at weaning) | No IF (mos NR) (younger age at weaning) | Qualitative (IF+BF)                        | R (S)                  | dmft index $\geq 1$ on pr teeth (continuous) | 0  | p = 0.001 (considered risk factor) | no  | 6 (8)                                 |
| Bray, 2003      | CS     | USA         | 74                              | 1-5                 | IF (mos NR)                        | No IF (mos NR)                          | NR   | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr teeth              | 0  | p = 0.719                          | no  | 4 (8)                                 |
| Jin, 2003       | CS     | Korea       | 383                             | 6 mos-5             | IF (mos NR)                        | BF (mos NR)                             | Qualitative (IF+milk)                      | NR                     | dmfs index $\geq 1$ on pr teeth              | 0  | OR = 1.14 (0.53-2.48)              | yes   | 5 (8)                                 |

|                               |    |          |           |                       |                 |                        |        |                                      |    |  |     |       |
|-------------------------------|----|----------|-----------|-----------------------|-----------------|------------------------|--------|--------------------------------------|----|--|-----|-------|
| <b>Vachirarojipisan, 2004</b> | CS | Thailand | 130 (620) | 6 mos-1.5 IF (mos NR) | BF (mos NR)     | Qualitative (IF+milk)  | R (NS) | I-ECC index on pr teeth (continuous) | 2  | p=0.018 (considered protective factor) | yes | 5 (8) |
| <b>Caplan, 2008</b>           | CS | USA      | 90 (175)  | 1-5 IF for > 12 mos   | IF for ≤ 12 mos | Qualitative (EIF)      | R (NS) | dfs ≥1 in pr teeth                   | 0  | OR= 3.76 (1.16-12.20)                  | no  | 2 (8) |
| <b>Mohebbi, 2008</b>          | CS | Iran     | 488 (504) | 1-3 IF (mos NR)       | BF (mos NR)     | Quantitative (IF+milk) | NR     | dmft index ≥1 on pr teeth            | 10 | OR (adjusted)= 2.7 (0.6-12.2)          | yes | 8 (8) |

\* Legend: PC: Prospective cohort, RC: Retrospective cohort, CC: Case-control, CS: Cross-sectional, R: Reported, NR: Not reported, BF: breastfeeding, IF: infant formula use, EIF: exclusive infant formula use, mos: months, dmft: decayed missing and filled teeth, dmfs: decayed missing and filled surface, pr: primary, i: Incisor, Mi: Maxillary Incisor, C: Canines, S: Significant at α=5%, #: number.

† When age of infant feeding practice was not reported in the study, it was assumed to be during infancy (0-24 mos).

†† Studies reported results adjusted for age at dental exam and fluoride intake (Marshall, 2005), breastfeeding, sleep with bottle, sip from bottle during the day, bottle content, start solids, start cup (Hallet, 2002), age and number of teeth (Vachirarojipisan, 2004), duration of breastfeeding, duration of bottle feeding, burden of nighttime breastfeeding, feeding at bed-time, daytime sugar intake, age, gender, parents education, family income (Mohebbi, 2008).

**Table 1b.** Descriptive summary of studies reporting on the effects of infant formula use on dental caries. Nocturnal consumption of infant formula.

| Source*                | Design | Country      | Sample size analyzed (enrolled) | Age at exam (years) | Exposed group†          | Comparison group†          | Frequency of infant formula use                 | Oral hygiene practices | Caries outcome                                  | # confounders adjusted for†† | Measure of variability          | IF versus BF and caries as primary research purpose | Study quality: # criteria met (total) |
|------------------------|--------|--------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------------|---|------------------------|---|------------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------------|
| Wendt, 1995            | PC     | Sweden       | 593 (671)                       | 3                   | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | NR  | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr teeth                 | 0                            | OR=1.36 (0.84-2.22)             | no  | 6 (9)                                 |
| King, 2003             | RC     | China        | 65 (353)                        | 1-4                 | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | Qualitative (EIF)                               | R (NS)                 | dmft index $\geq 1$ on pr MI                    | 0                            | OR=0.65 (0.24-1.79)             | no  | 5 (9)                                 |
| Bankel, 2006           | RC     | Sweden       | 221 (271)                       | 2-3                 | IF at night (mos NR)    | BF at night (mos NR)       | NR  | R (NS)                 | dmft index $\geq 1$ on pr teeth                 | 0                            | NS (values NR)                  | no  | 6 (9)                                 |
| Oulis, 1999            | CC     | Greece       | 231 (260)                       | 3-5                 | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | NR  | NR                     | "nursing caries" $\geq 2$ on pr MI              | 0                            | OR=4.05 (2.31-7.08)             | no  | 2 (8)                                 |
| Shantinath, 1996       | CC     | USA          | 200                             | 2-4.5               | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | Qualitative (IF+milk)                           | NR                     | "nursing caries" $\geq 1$ on pr MI (continuous) | 0                            | p<0.01 (considered risk factor) | no  | 2 (8)                                 |
| Kroll, 1967            | CS     | USA          | 79                              | 1-7                 | IF at night at 0-48 mos | No IF at night at 0-48 mos | Qualitative (IF+milk)                           | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr I                     | 0                            | OR=7.25 (2.44-21.57)            | no  | 2 (8)                                 |
| Al Ghanim, 1998        | CS     | Saudi Arabia | 369 (446)                       | 3-5                 | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | NR  | R† (NS)                | dmft index $\geq 8$ on pr teeth                 | 0                            | OR=2.52 (1.66-3.84)             | no  | 7 (8)                                 |
| Ramos-Gomez, 1999      | CS     | USA          | 83 (220)                        | 1-6                 | IF at night at 12 mos   | BF at night at 12 mos      | NR  | NR                     | dmfs index $\geq 1$ on pr MI                    | 0                            | OR=0.22 (0.05-0.94)             | yes   | 2 (8)                                 |
| Hallet, 2002           | CS     | Australia    | 3308 (3375)                     | 4-5.9               | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | Qualitative (IF+milk)                           | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr teeth                 | 6                            | OR (adjusted)=1.55 (1.32-1.81)  | no  | 8 (8)                                 |
| Vachirarojpisarn, 2004 | CS     | Thailand     | 130 (520)                       | 6 mos-1.5           | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | Qualitative (IF+milk)                           | R (NS)                 | I-ECC index on pr teeth (continuous)            | 2                            | p=0.661                         | yes   | 5 (8)                                 |
| Caplan, 2008           | CS     | USA          | 171 (175)                       | 1-5                 | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | Qualitative (IF+BF)                             | R (NS)                 | dfs $\geq 1$ in pr teeth                        | 0                            | OR= 1.89 (0.88-4.02)            | no  | 2 (8)                                 |
| Mohebbi, 2008          | CS     | Iran         | 488 (504)                       | 1-3                 | IF at night (mos NR)    | No IF at night (mos NR)    | Quantitative (IF+milk and # of times per night) | NR                     | dmft index $\geq 1$ on pr teeth                 | 10                           | OR (adjusted)=5.5 (2.1-14.1)    | yes   | 8 (8)                                 |

\* Legend: PC: Prospective cohort, RC: Retrospective cohort, CC: Case-control, CS: Cross-sectional, R: Reported, NR: Not reported, BF: breastfeeding, IF: infant formula use, EIF: exclusive infant formula use, mos: months, dmft: decayed missing and filled teeth; dmfs: decayed missing and filled surface, pr: primary, I: Incisor, MI: Maxillary Incisor, NS: Not significant at  $\alpha=5\%$ , #: number.  
† When age of infant feeding practice was not reported in the study, it was assumed to be during infancy (0-24 mos).  
†† Studies reported results adjusted for breastfeeding, sleep with bottle, sip from bottle during the day, bottle content, start solids, start cup (Hallet, 2002), age and number of teeth (Vachirarojpisarn, 2004), feeding method (breastfeeding versus bottle feeding), duration of breastfeeding, duration of bottle feeding, burden of nighttime breastfeeding, feeding at bed-time, daytime sugar intake, age, gender, parents education, family income (Mohebbi, 2008).  
‡ Variable "age children start toothbrushing" was included in the multivariate logistic regression model, but it was not significant.

**Table 1c.** Descriptive summary of studies reporting on the effects of infant formula use on dental caries. Infant formula consumed with sugar addition.

| Source*          | Design | Country      | Sample size analyzed (enrolled) | Age at exam (years) | Exposed group†           | Comparison group†            | Frequency of infant formula use | Oral hygiene practices | Caries outcome                      | # confounders adjusted for†† | Measure of variability                        | IF versus BF and caries as primary research purpose | Study quality: # criteria met (total) |
|------------------|--------|--------------|---------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---|---|---------------------------------------|
| Tank, 1965       | PC     | USA          | 246                             | 1-6                 | Sweetened IF (mos NR)    | No sweetened IF (mos NR)     | NR                              | NR                     | dmfs index on pr teeth (continuous) | 0                            | p>0.05  | yes   | 3 (9)                                 |
| Al Ghanim, 1998  | CS     | Saudi Arabia | 446                             | 3-5                 | Sweetened IF (mos NR)    | No sweetened IF (mos NR)     | NR                              | R‡ (NS)                | dmft index ≥8 on pr teeth           | 4                            | OR (adjusted)= 1.74 (CI not reported), p=0.04 | no  | 7 (8)                                 |
| Olmez, 2003      | CS     | Turkey       | 44 (95)                         | 9 mos-4.7           | Sweetened IF at 9-37 mos | BF at 9-37 mos               | Qualitative (IF+milk)           | R (NS)                 | dft ≥1 on pr teeth                  | 0                            | OR= 4.91 (0.55-43.53)                         | no  | 2 (8)                                 |
| Rosenblatt, 2004 | CS     | Brazil       | 468                             | 1-3                 | Sweetened IF (mos NR)    | BF+cup sugared milk (mos NR) | Qualitative (EIF)               | R (S)                  | dmft index ≥1 on pr teeth           | 0                            | OR= 0.71 (0.47-1.10)                          | yes   | 5 (8)                                 |

\* Legend: PC: Prospective cohort, CS: Cross-sectional, R: Reported, NR: Not reported, BF: breastfeeding, IF: infant formula use, EIF: exclusive infant formula use, mos: months, dmft: decayed missing and filled teeth; dmfs: decayed missing and filled surface, pr: primary, S: Significant at α=5%, NS: Not significant at α=5%, #: number.

† When age of infant feeding practice was not reported in the study, it was assumed to be during infancy (0-24 mos).

†† Studies reported results adjusted for debris index, frequency of use of soft drink, frequency of consumption of sweets and age at first dental visit (al Ghanim, 1998)

# Variable “age children start toothbrushing” was included in the multivariate logistic regression model, but it was not significant.

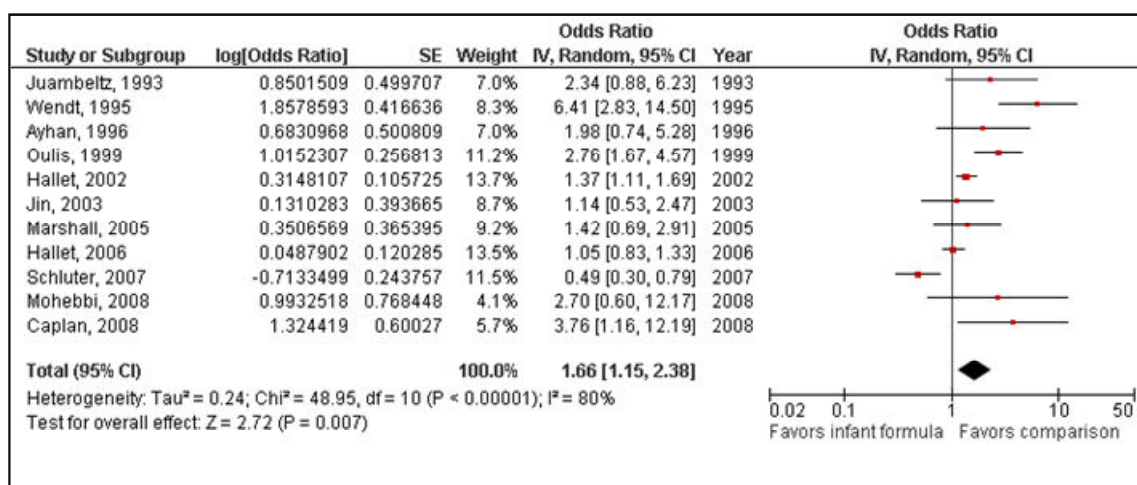
- Oral hygiene practices: Toothbrushing practices were reported in eleven studies [33-35, 37, 42, 44, 45, 48-51] (Table 1). Among them, there was an association between toothbrushing and less caries in three studies [44, 45, 49]. One study adjusted the infant formula-caries outcome association for toothbrushing [42]. In the cohort study conducted by Wendt and collaborators [29, 31] it was reported that children who remained caries-free for one or two years had good oral hygiene, no visible plaque and hadn't received nocturnal meals nor sugar-containing liquids when thirsty. However, as the variable "infant formula" was not included in the logistic regression model it was not possible to analyze the influence of such factors on the proportion of caries related to these feeding practice.

Nocturnal feeding and sugar as the cause for the infant formula-caries association: No studies employed the methods of surrogate marker evaluation to assess to what extent the period of consumption and sugar concentration in the infant formula explains significant infant formula-caries associations. Six studies reported information on general and nocturnal infant formula feeding [31, 38, 39, 43, 50, 51] and one of these publications presented results stratified by period of consumption. This study reported an association between infant formula consumption and dental caries among children who were solely bottle-fed with infant formula during the night [39]. However, results were not presented for children solely bottle-fed during the day, and comparison between both periods was not possible. Similarly, only one study reported information on general (considered without sugar) and sweetened infant formula consumption [30], but no comparison between sugar concentrations on formulas or statistical tests were carried out.

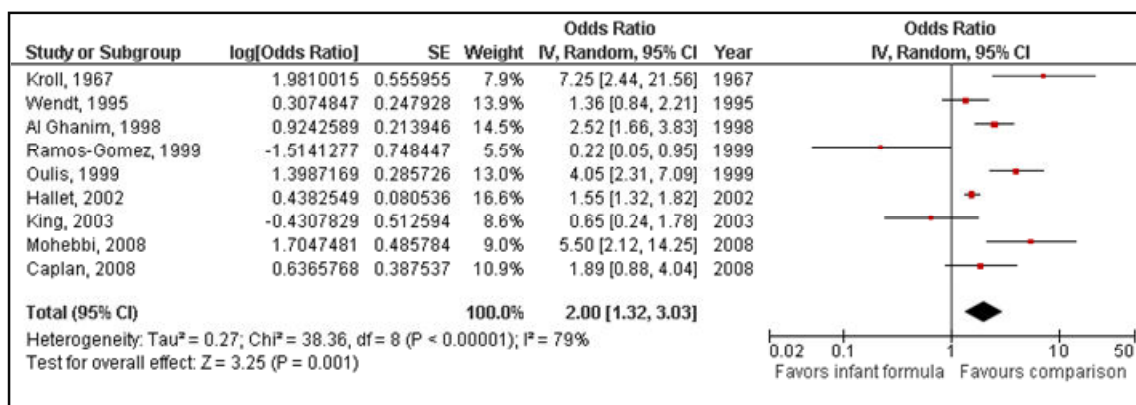
*Assessment of methodological quality:* the methodological quality varied across studies, with cohort studies generally meeting higher number of quality criteria than case-control and cross-sectional studies (Table 1). Case-control studies had the worst scores. Ascertainment of infant feeding practices, follow-up rate and reporting of results were items commonly considered adequate in the reviewed studies. Confounding variables have not been routinely analyzed; three studies [39, 42, 43] reported analysis adjusted for at least one of the following confounding factors: nocturnal feeding, sugar added to formula, toothbrushing and/or socioeconomic status. Commonly identified weaknesses were the representativeness

of groups, lack of reporting of non-response rate, lack of reporting of blinding of interviewers to case status and blinding of clinical examiners towards infant formula consumption (See Appendix 2 for detailed table of the study quality assessment).

*Synthesis of results:* The summary odds ratio relating general (Table 1a) and nocturnal (Table 1b) infant formula consumption to dental caries was 1.7 (95% confidence interval: 1.2-2.4) and 2.0 (95% confidence interval: 1.3-3.0), respectively, using a random effects model (Figure 2 and 3). Six studies from table 1a [5, 16, 30, 41, 45, 46] and three studies from table 1b [11, 35, 51] were not included in the forest plot or summary estimate because no odds ratio could be derived from the data.

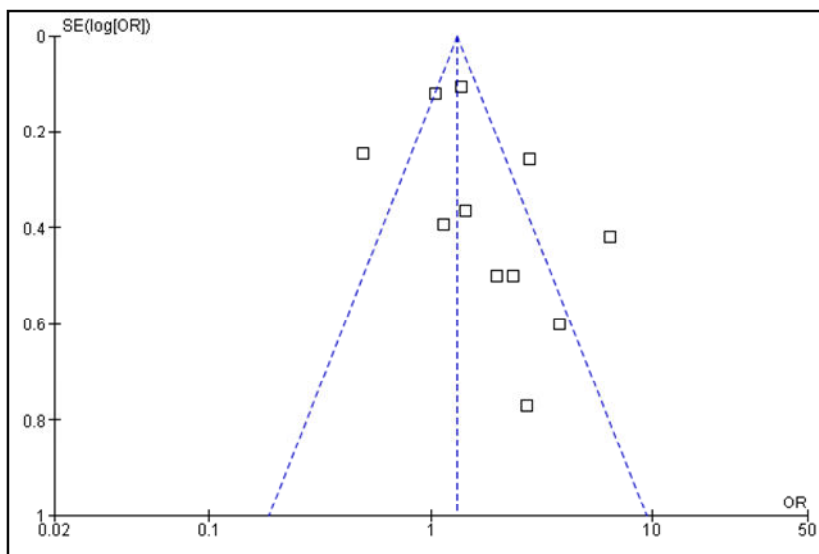


**Figure 2.** Forrest plot of the odds ratio relating general infant formula consumption to caries (Studies from table 1a). The summary estimates on the forest plot should be interpreted with caution due to the significant study heterogeneity.

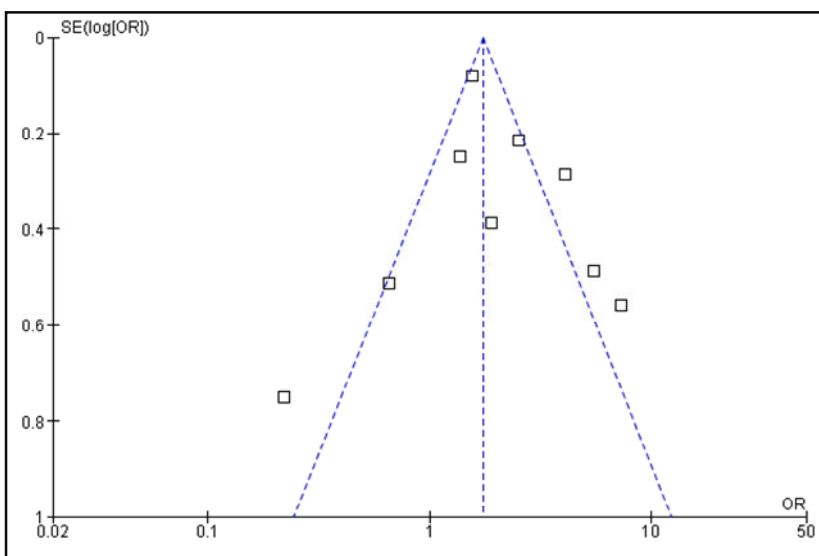


**Figure 3.** Forrest plot of the odds ratio relating nocturnal infant formula consumption to caries (Studies from table 1b). The summary estimates on the forest plot should be interpreted with caution due to the significant study heterogeneity.

A summary estimate was not obtained on sugar addition to infant formula (Table 1c) because odds ratios with confidence intervals were available only from two studies [48, 49]. There was significant heterogeneity in the magnitude of the odds ratio between studies from table 1a ( $I^2= 80\%$ ,  $p\text{-value} < 0.0001$ ) and table 1b ( $I^2= 79\%$ ,  $p\text{-value} < 0.0001$ ), suggesting that summary odds should be interpreted with caution.



**Figure 4.** Funnel plot showing small asymmetry between studies on infant formula consumption (Studies from table 1a). However, the Egger's test found no statistical publication bias.



**Figure 5.** Funnel plot showing symmetry between studies on nocturnal infant formula consumption (Studies from table 1b) and therefore no publication bias, which was confirmed by Egger's test.



A funnel plot provided small graphical evidence of publication bias (Figure 4 and 5), and the Egger's test found no statistical bias (Table 1a:  $p=0.189$ ; Table 1b:  $p=0.538$ ). In eight studies (30%) infant formula versus breastfeeding and its association with caries was the primary research purpose.

## **DISCUSSION**

This systematic review indicated that infant formula consumption during infancy can be associated with an increased risk of dental caries in the primary teeth, when compared with breastfeeding or cow milk consumption. The size of the risk increase varied substantially across studies and the comparisons of results in order to evaluate the impact of infant formula-caries association were difficult to be made, due to the heterogeneity among studies. The lack of appropriate design, analysis and control for potentially confounding factors make the validity of studies questionable. Besides this, no individual studies reported a statistical assessment whether nocturnal feeding or addition of sugar in the infant formula were responsible for the caries.

A limited number of studies were included in this review due to lack of detailed information on infant formula in studies Methods or Results sections. The selection process presented difficulties when carried out. A huge number of citations were retrieved, but the established search strategy could not be limited, since no one reference on infant formula could be missing. The uniterms "breastfeeding" is much more sensitive than "infant formula" and the majority of retrieved references were related to breastfeeding and caries. Studies reporting breastfeeding and bottle feeding practices had to be excluded if they didn't specify the use of infant formula in the bottle and many studies lack the opportunity of evaluating the effect of infant formula on dental caries by not collecting information on bottle content. The use of a bottle cannot be considered as the comparison group of breastfeeding or a representation of infant formula consumption; it may be that the children who are receiving bottles well after the recommended weaning period may receive cariogenic liquids (soft drinks, high fructose drinks), and not only milk or infant formula. Further, bottles could be given to the children at the same time the children were breastfed. Information on frequency, length and duration, brand and composition of infant formula

were often not reported in the studies evaluating the infant formula effect on caries. Moreover, only eight studies in this review addressed the association between caries and infant formula as their primary research purpose.

The majority of studies used a retrospective design which increases the recall bias in parent's reports of their children's dental health and feeding practices. In general, the quality of studies was very poor. Some studies only reach two/three of the eight/nine quality items. Information on blinding or response-rate was rarely reported. Because of lack of precise information on methods and research conduction, studies couldn't reach reasonable quality items. Also, studies were sometimes difficult to be compared since they have different objectives or investigators do not use a standard measure of exposure and outcome. The type and number of examined teeth were different among studies and there were at least eight different cut-off points of outcome measures. If a child had one carious surface, he could be in a case group in one study, or in a comparison group on another study, depending on research's methodology. Besides the outcome, the definition of exposure groups was also too diverse: infant formula, bottle with infant formula and milk, infant formula and breastfeeding, age at weaning from infant formula baby bottle, sweetened infant formula, infant formula during the night, sipping from a bottle during the day, put the child to sleep with a bottle, and others. Infant formula could be administrated in an exclusive way, mixed with breastfeeding or any type of milk, during a shorter or a longer period of time. Also, the months of use of infant formula or breastfeeding varied widely across the studies. The method and instrument of data collection used by researchers included pre-tested questionnaires, not validated and not pre-tested questionnaires, mother or guardian self-report, interview in person or by phone, mailed questionnaires, long dietary diaries or just simple files to be filled out. Thus, a complication on combining the results of epidemiological studies in the present review was the diversity of infant formula consumption and the lack of consensus on definition and classification of dental caries. Thereby, the estimate of association between infant formula and caries may be evaluated with caution, since a high degree of clinical and methodological heterogeneity was observed.

Confounding may have interfered in the association between infant formula and caries. Some factors that strongly predict caries development are consumption of candy, mother's education, sugar-containing beverages and brushing behavior [10, 53]. Prematurity

of births and illness during the early years of life appear to be causally related to the prevalence of caries in the preschool child; early childhood illness in the lower social groups may lead to frequent use of antibiotics, sweetened comforters and the greater consumption of sugary foods between meals, which may increase the caries prevalence [54]. Dental caries in preschool children can have a social gradient, more caries being seen in children from families in the lower social groups [54]. These social, behavioral and psychological factors should be taken into account in the analysis of the relationship between infant formula/breastfeeding and caries. The frequency, duration and period of bottle and breastfeeding are also important factors influencing the size and direction of the association. Bottle feeding determinants for early childhood caries presence in young children frequently reported in previous studies are sweetened bottle contents, bottle feeding beyond 12 months of age, putting a child to bed with a bottle and sipping from a bottle during the day [21, 55, 56]. As it could be observed, few studies in this review controlled for social and behavior factors [39, 42, 43] and most studies did not included variables as social class, hygiene habits and frequency and quantity of sugared nutrients consumed, which could be compared with infant formula-caries association. With so many factors acting directly on caries prevalence, it is probably that the lack of adjustment in the reviewed studies could have induced spurious association.

Most studies reported fixed fluoride levels of water supply, and therefore comparisons between fluoridated and not fluoridated communities was not possible and no conclusion on water fluoride as a potential confounder could be made. The studies reporting stratification of results by water fluoridation or interaction test of feeding practices and water fluoride supply showed that infant formula-caries association did not depend on the level of water fluoridation. A study not included in the review evaluating the incidence of caries among breastfed children, found that in the fluoridated community no significant difference was observed between the proportions of high- and zero-DMFS subjects who had had been breastfed, while a statistical difference was reported in the fluoride-deficient community [57]. In fluoridated communities, children might be protected against caries due to fluoride, and infant feeding effect on dental caries could be smaller. However, the influence of water fluoridation on the infant formula-caries association remains inconclusive, since it was not possible to conduct this kind of analysis in this review.

It seems that more important than the consumption of infant formula or breast milk are the period and frequency of consumption and presence of sweetened agents. Mothers report to use sweetened foods and drinks for different reasons, which include giving them for added taste, as pacifier or just because child likes sugar. Addition of sweetened liquids to the bottle such as juice, cordial or soft drink substantially increased caries risk [58-62]. However, when the bottle content is restricted to infant formula, the addition of sugar seems to be not enough to conduct to caries development, as it was demonstrated by the reviewed studies evaluating sweetened infant formula [30, 49, 52]. On the other hand, most infant formulas available on the worldwide market contain fermentable carbohydrates providing the potential for caries; an *in vitro* study reported that some infant formulas in North America have a similar cariogenic potential to sucrose due to the addition of corn syrup and glucose polymers [23]. In this review, the size of summary odds ratio was bigger for nocturnal consumption of infant formula than for general consumption. In one reviewed study, the comparison between infant formula in the bottle versus breastfeeding was not associated with dental caries; however the bottle given at night was a variable statistically significant in multivariate model [39]. In another situation, children who fell asleep with the nipple in the mouth had a statistically significant greater rate of decay than those who did not retain the bottle during sleeping, while the consumption of infant formula *per se* was not related to the dental disease [37]. Although the addition of sugar and the period of consumption of infant formula, especially during the night, were expected to be influential on the association between infant formula and caries, studies lacked the opportunity of evaluating to what extent such factors explains this association.

There are some limitations to this systematic review. First, the studies included in general tended to be of poor quality. Second, we were not able to evaluate 43 studies, 34 reported in another language and 9 studies from journals not found, and selection bias cannot be ruled out. Many selected studies were reported in language other than English, published in journals not easily available. Forty-nine studies were published in Chinese, Germany, Italian, Spanish, French, Polish, Portuguese, Japanese, Danish, Russian, Croatian and Czech. Fifteen studies were translated and no information was found on infant formula consumption, but 34 remaining studies published in foreign language could not be translated. Nine full text studies could not be found in our country or throughout the main

international libraries, so they were not evaluated for inclusion. At this time it was not possible to evaluate these studies, but it will be done in the update of this review. However, the probability of these studies be included is very small, since no one of them reported infant formula use in their abstract. Another limitation of this review was the inclusion of observational studies, which designs are prone to bias and confounding in ways that a randomized controlled trials would not be. However, a RCT was not a viable alternative in this case, since to determine a group of mothers to breastfed and other group to bottle fed their babies is a questionable ethical decision.

In conclusion, this systematic review indicated that the consumption of infant formula is, on average, associated with an increased risk of dental caries. Although prolonged and frequent daytime and night-time bottle feeding has been related to the development of caries in early childhood, the epidemiological evidence on cause and effect regarding infant formula is weak, as other explanations could not be ruled out. The reported associations between infant formula and caries could be likely explained by other dietary factors, not accounted for in the design of the studies. Only a specifically designed longitudinal study that accurately maps all components of infant's diet, the precise times foods/liquids are introduced, the method of delivery (i.e, in bottles/cups/spoons) and other relevant confounding variables onto an appropriately collected measure of dental health status, would be able to effectively establish a causal association. It seems clear that the factors that influence infant feeding and dietary practices are complex and may in turn be strongly associated with dental caries in young children. Appropriate advice on infant feeding, dietary practices and oral hygiene measures should be the major focus. The consumption of breast milk rather than infant formula should be encourage due to its positive effects on children' health and development.

**What this paper adds**

- This paper reviews and discusses the evidence regarding the association of infant formula and dental caries which will contribute to the debate about caries causal model and guidelines on infant feeding.

### Why this paper is important to paediatric dentists

- Dental caries is still the most prevalent disease among children and dentist should be aware about the risk factors that could have an important influence on the development of disease. Infant formulas are very popular among mothers and their children during first infancy; paediatric dentists should be able to provide appropriate evidence-based advice on infant diet.

### Acknowledgments

This research was supported by the CAPES Foundation (Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education) through a scholarship grant to one of the authors.

### REFERENCES

- [1] Brown LJ, Wall TP, Lazar V. Trends in total caries experience: permanent and primary teeth. *J Am Dent Assoc* 2000;**131**: 223-31.
- [2] Marthaler TM, O'Mullane DM, Vrbic V. The prevalence of dental caries in Europe 1990-1995. ORCA Saturday afternoon symposium 1995. *Caries Res* 1996;**30**: 237-55.
- [3] Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. *Public Health Nutr* 2001;**4**: 569-91.
- [4] Tsubouchi J, Higashi T, Shimono T, Domoto PK, Weinstein P. A study of baby bottle tooth decay and risk factors for 18-month old infants in rural Japan. *ASDC J Dent Child* 1994;**61**: 293-8.
- [5] Alaluusua S, Myllarniemi S, Kallio M, Salmenpera L, Tainio VM. Prevalence of caries and salivary levels of mutans streptococci in 5-year-old children in relation to duration of breast feeding. *Scand J Dent Res* 1990;**98**: 193-6.
- [6] Weinstein P, Smith WF, Fraser-Lee N, Shimono T, Tsubouchi J. Epidemiologic study of 19-month-old Edmonton, Alberta children: caries rates and risk factors. *ASDC J Dent Child* 1996;**63**: 426-33.
- [7] Matee M, van't Hof M, Maselle S, Mikx F, van Palenstein HW. Nursing caries, linear hypoplasia, and nursing and weaning habits in Tanzanian infants. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;**22**: 289-93.
- [8] Kroll RG, Stone JH. Nocturnal bottle-feeding as a contributory cause of rampant dental caries in the infant and young child. *J Dent Child* 1967;**34**: 454-9.
- [9] Schwartz SS, Rosivack RG, Michelotti P. A child's sleeping habit as a cause of nursing caries. *ASDC J Dent Child* 1993;**60**: 22-5.
- [10] Grindefjord M, Dahllof G, Nilsson B, Modeer T. Stepwise prediction of dental caries in children up to 3.5 years of age. *Caries Res* 1996;**30**: 256-66.
- [11] Shantinath SD, Breiger D, Williams BJ, Hasazi JE. The relationship of sleep problems and sleep-associated feeding to nursing caries. *Pediatr Dent* 1996;**18**: 375-8.
- [12] Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Breast feeding and future health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;**9**: 289-96.
- [13] Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003517.

- [14] Breastfeeding and the use of human milk. American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. *Pediatrics* 1997;**100**: 1035-9.
- [15] World Health Organization. *Global strategy for infant and young child feeding*. Geneva: WHO 2003.
- [16] Forsman B, Ericsson Y. Breastfeeding, formula feeding and dental health in low-fluoride districts in Sweden. *Community Dent Oral Epidemiol* 1974;**2**: 1-6.
- [17] Koparal E, Ertugrul F, Oztekin K. Fluoride levels in breast milk and infant foods. *J Clin Pediatr Dent* 2000;**24**: 299-302.
- [18] Pagliari AV, Moimaz SA, Saliba O, Delbem AC, Sasaki KT. Analysis of fluoride concentration in mother's milk substitutes. *Braz Oral Res* 2006;**20**: 269-74.
- [19] Weerheijm KL, Uyttendaele-Speybrouck BF, Euwe HC, Groen HJ. Prolonged demand breast-feeding and nursing caries. *Caries Res* 1998;**32**: 46-50.
- [20] White V. Breastfeeding and the risk of early childhood caries. *Evid Based Dent* 2008;**9**: 86-8.
- [21] Febres C, Echeverri EA, Keene HJ. Parental awareness, habits, and social factors and their relationship to baby bottle tooth decay. *Pediatr Dent* 1997;**19**: 22-7.
- [22] Bowen WH, Pearson SK, Rosalen PL, Miguel JC, Shih AY. Assessing the cariogenic potential of some infant formulas, milk and sugar solutions. *J Am Dent Assoc* 1997;**128**: 865-71.
- [23] Erickson PR, McClintock KL, Green N, LaFleur J. Estimation of the caries-related risk associated with infant formulas. *Pediatr Dent* 1998;**20**: 395-403.
- [24] Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;**8**: 431-40.
- [25] Wells GA, Shea B, O'Connell D et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. . Ottawa: Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa. Disponível em [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm) [Acessado em 09 mar, 2009].
- [26] Grindefjord M, Dahllof G, Nilsson B, Modeer T. Prediction of dental caries development in 1-year-old children. *Caries Res* 1995;**29**: 343-8.
- [27] Rosenblatt A, Zarzar P. The prevalence of early childhood caries in 12- to 36-month-old children in Recife, Brazil. *ASDC J Dent Child* 2002;**69**: 319-24, 236.
- [28] Hallett KB, O'Rourke PK. Social and behavioural determinants of early childhood caries. *Aust Dent J* 2003;**48**: 27-33.
- [29] Wendt LK, Hallonsten AL, Koch G, Birkhed D. Analysis of caries-related factors in infants and toddlers living in Sweden. *Acta Odontol Scand* 1996;**54**: 131-7.
- [30] Tank G, Storvick CA. Caries experience of children one to six years old in two Oregon communities (Corvallis and Albany). 3. Relation of diet to variation of dental caries. *J Am Dent Assoc* 1965;**70**: 394-403.
- [31] Wendt LK, Birkhed D. Dietary habits related to caries development and immigrant status in infants and toddlers living in Sweden. *Acta Odontol Scand* 1995;**53**: 339-44.
- [32] Marshall TA, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore J et al. The roles of meal, snack, and daily total food and beverage exposures on caries experience in young children. *J Public Health Dent* 2005;**65**: 166-73.
- [33] Schluter PJ, Durward C, Cartwright S, Paterson J. Maternal self-report of oral health in 4-year-old Pacific children from South Auckland, New Zealand: findings from the Pacific Islands Families Study. *J Public Health Dent* 2007;**67**: 69-77.

- [34] King NM, Wu II, Tsai JS. Caries prevalence and distribution, and oral health habits of zero- to four-year-old children in Macau, China. *J Dent Child (Chic)* 2003;**70**: 243-9.
- [35] Bankel M, Eriksson UC, Robertson A, Kohler B. Caries and associated factors in a group of Swedish children 2- 3 years of age. *Swed Dent J* 2006;**30**: 137-46.
- [36] Juambeltz JC, Kula K, Perman J. Nursing caries and lactose intolerance. *ASDC J Dent Child* 1993;**60**: 377-84.
- [37] Ayhan H. Influencing factors of nursing caries. *J Clin Pediatr Dent* 1996;**20**: 313-6.
- [38] Oulis CJ, Berdouses ED, Vadiakas G, Lygidakis NA. Feeding practices of Greek children with and without nursing caries. *Pediatr Dent* 1999;**21**: 409-16.
- [39] Mohebbi SZ, Virtanen JI, Vahid-Golpayegani M, Vehkalahti MM. Feeding habits as determinants of early childhood caries in a population where prolonged breastfeeding is the norm 3. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008;**36**: 363-9.
- [40] Ramos-Gomez FJ, Tomar SL, Ellison J et al. Assessment of early childhood caries and dietary habits in a population of migrant Hispanic children in Stockton, California. *ASDC J Dent Child* 1999;**66**: 395-403, 366.
- [41] Walton JL, Messer LB. Dental caries and fluorosis in breast-fed and bottle-fed children. *Caries Res* 1981;**15**: 124-37.
- [42] al Ghanim NA, Adenubi JO, Wyne AA, Khan NB. Caries prediction model in pre-school children in Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Paediatr Dent* 1998;**8**: 115-22.
- [43] Hallett KB, O'Rourke PK. Early childhood caries and infant feeding practice. *Community Dent Health* 2002;**19**: 237-42.
- [44] Hallett KB, O'Rourke PK. Pattern and severity of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006;**34**: 25-35.
- [45] Chan SC, Tsai JS, King NM. Feeding and oral hygiene habits of preschool children in Hong Kong and their caregivers' dental knowledge and attitudes. *Int J Paediatr Dent* 2002;**12**: 322-31.
- [46] Bray KK, Branson BG, Williams K. Early childhood caries in an urban health department: an exploratory study. *J Dent Hyg* 2003;**77**: 225-32.
- [47] Jin BH, Ma DS, Moon HS et al. Early childhood caries: prevalence and risk factors in Seoul, Korea. *J Public Health Dent* 2003;**63**: 183-8.
- [48] Olmez S, Uzamis M, Erdem G. Association between early childhood caries and clinical, microbiological, oral hygiene and dietary variables in rural Turkish children. *Turk J Pediatr* 2003;**45**: 231-6.
- [49] Rosenblatt A, Zarzar P. Breast-feeding and early childhood caries: an assessment among Brazilian infants. *Int J Paediatr Dent* 2004;**14**: 439-45.
- [50] Caplan LS, Erwin K, Lense E, Hicks J, Jr. The potential role of breast-feeding and other factors in helping to reduce early childhood caries. *J Public Health Dent* 2008;**68**: 238-41.
- [51] Vachirarojpisan T, Shinada K, Kawaguchi Y et al. Early childhood caries in children aged 6-19 months. *Community Dent Oral Epidemiol* 2004;**32**: 133-42.
- [52] Olmez S, Uzamis M. Risk factors of early childhood caries in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2002;**44**: 230-6.
- [53] Tsubouchi J, Tsubouchi M, Maynard RJ, Domoto PK, Weinstein P. A study of dental caries and risk factors among Native American infants. *ASDC J Dent Child* 1995;**62**: 283-7.
- [54] Winter GB, Rule DC, Mailer GP, James PM, Gordon PH. The prevalence of dental caries in pre-school children aged 1 to 4 years. 1. Etiological factors. *Br Dent J* 1971;**130**: 271-7.



- [55] Derkson GD, Ponti P. Nursing bottle syndrome; prevalence and etiology in a non-fluoridated city. *J Can Dent Assoc* 1982;**48**: 389-93.
- [56] al Dashti AA, Williams SA, Curzon ME. Breast feeding, bottle feeding and dental caries in Kuwait, a country with low-fluoride levels in the water supply. *Community Dent Health* 1995;**12**: 42-7.
- [57] Leverett DH, Featherstone JD, Proskin HM et al. Caries risk assessment by a cross-sectional discrimination model. *J Dent Res* 1993;**72**: 529-37.
- [58] Holt RD, Winter GB, Downer MC, Bellis WJ, Hay IS. Caries in pre-school children in Camden 1993/94. *Br Dent J* 1996;**181**: 405-10.
- [59] Stacey MA, Wright FA. Diet and feeding patterns in high risk pre-school children. *Aust Dent J* 1991;**36**: 421-7.
- [60] Grindefjord M, Dahllof G, Ekstrom G, Hojer B, Modeer T. Caries prevalence in 2.5-year-old children. *Caries Res* 1993;**27**: 505-10.
- [61] Silver DH. A comparison of 3-year-olds' caries experience in 1973, 1981 and 1989 in a Hertfordshire town, related to family behaviour and social class. *Br Dent J* 1992;**172**: 191-7.
- [62] Seow WK, Amaratunge A, Sim R, Wan A. Prevalence of caries in urban Australian aborigines aged 1-3.5 years. *Pediatr Dent* 1999;**21**: 91-6.
- [63] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]*. Oxford: The Cochrane Collaboration 2008. Disponível em <http://www.cochrane-handbook.org/> [Acessado em 25 maio, 2009]

**Appendix 2.** Study Quality Assessment.  
**Table 1.** Assessment of study quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Case-control and cross-sectional studies.

|  | Juambeltz<br>1993 | Ayhan<br>1996 | Oulis<br>1999 | Kroll<br>1967 | Walton<br>1981 | Shantinath<br>1996 | al Ghanim<br>1998 | Ramos-Gomez<br>1999 | Hallett<br>2002 |
|--|-------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|--------------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| <b>SELECTION</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>1) Ascertainment of caries</b>  | b                 | b             | b             | b             | a              | b                  | a                 | b                   | a               |
| a) clinical exam and inter-examiner reliability reported*  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) clinical exam and no inter-examiner reliability   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| c) clinical files  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| d) self-report   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>2) Representativeness of the individuals with caries</b>  | b                 | b             | b             | b             | b              | b                  | a                 | b                   | a               |
| a) all children with caries selected from schools, clinics, or communities or random subsampling*                      |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) children with caries selected from school, clinics, or communities without indication of a random selection process |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>3) Representativeness of the individuals without caries</b>   | b                 | b             | b             | b             | b              | b                  | a                 | b                   | a               |
| a) all children without caries selected from same schools, clinics, or communities or random subsampling*              |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) children without caries selected from either different schools, clinics, or communities                             |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>COMPARABILITY</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>1) Control for confounding variables</b>  | c                 | c             | c             | c             | c              | c                  | a/b               | c                   | a/b             |
| a) study controls for nocturnal infant feeding*  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) study controls for additional factors: sugar added to infant formula/toothbrushing/SES*                             |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| c) no adjustment for these factors   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>INFANT FORMULA ASSESSMENT</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>1) Ascertainment of infant feeding practices</b>  | b                 | b             | b             | b             | b              | b                  | b                 | b                   | b               |
| a) secure record (e.g. purchase records)*  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) structured interview with all children between ages of 2 and 7*   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| c) structured interview when child is older than or equal to 8   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>2) Blinding of interviewers/instrument to case/control status</b>   | a                 | NR            | NR            | NR            | NR             | NR                 | NR                | b                   | a               |
| a) interviewers blinded or same self-administered questionnaire for cases and controls*                                |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) NO  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>3) Non-Response rate to questionnaire and exam</b>  | NR                | NR            | NR            | NR            | NR             | NR                 | NR                | NR                  | NR              |
| a) same rate for individuals with and without caries*  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) non-response rate < 20%   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| c) response rate different and   |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>STATISTICAL ANALYSIS</b>  |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>1) Reporting of results</b>   | a                 | a             | a             | a             | a              | a                  | a                 | a                   | a               |
| a) number of observations, point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measure*      |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| b) number of observations, point estimates or measures of variability not presented for the primary outcome measure    |                   |               |               |               |                |                    |                   |                     |                 |
| <b>Overall</b>   | <b>3</b>          | <b>2</b>      | <b>2</b>      | <b>2</b>      | <b>3</b>       | <b>2</b>           | <b>7</b>          | <b>2</b>            | <b>8</b>        |

**Table 1.** Assessment of study quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Case-control and cross-sectional studies. Continuation.

|  | Hallet<br>2006 | Chan<br>2002 | Bray<br>2003 | Olmez<br>2003 | Jin<br>2003 | Rosenblatt<br>2004 | Vachirarojipisan<br>2004 | Caplan<br>2008 | Mohebbi<br>2008 |
|--|----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------------|--------------------------|----------------|-----------------|
| <b>SELECTION</b>   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>1) Ascertainment of caries</b>  | b              | a            | a            | b             | a           | a                  | a                        | b              | a               |
| a) clinical exam and inter-examiner reliability reported*  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) clinical exam and no inter-examiner reliability   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| c) clinical files  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| d) self-report   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>2) Representativeness of the individuals with caries</b>  | a              | a            | b            | b             | a           | a                  | a                        | b              | a               |
| a) all children with caries selected from schools, clinics, or communities or random subsampling*  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) children with caries selected from school, clinics, or communities without indication of a random selected process                          |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>3) Representativeness of the individuals without caries</b>   | a              | a            | b            | b             | a           | a                  | a                        | b              | a               |
| a) all children without caries selected from same schools, clinics, or communities or random subsampling*                                      |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) children without caries selected from either different schools, clinics, or communities or without indication of a random selection process |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>COMPARABILITY</b>   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>1) Control for confounding variables</b>  | c              | c            | c            | c             | c           | c                  | c                        | c              | a/b             |
| a) study controls for nocturnal infant feeding*  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) study controls for additional factors: sugar added to infant formula/toothbrushing/SES*   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| c) no adjustment for these factors   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>INFANT FORMULA ASSESSMENT</b>   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>1) Ascertainment of infant feeding practices</b>  | b              | b            | b            | b             | b           | b                  | b                        | b              | b               |
| a) secure record (e.g. purchase records)*  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) structured interview with all children between ages of 2 and 7*   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| c) structured interview when child is older than or equal to 8   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>2) Blinding of interviewers/instrument to case/control status</b>   | a              | a            | a            | NR            | NR          | NR                 | NR                       | NR             | a               |
| a) interviewers blinded or same self-administered questionnaire for cases and controls*  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) No  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>3) Non-Response rate to questionnaire and exam</b>  | NR             | NR           | NR           | NR            | NR          | NR                 | b                        | NR             | NR              |
| a) same rate for individuals with and without caries*  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) non-response rate < 20%   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| c) response rate different and   |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>STATISTICAL ANALYSIS</b>  |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>1) Reporting of results</b>   | a              | a            | a            | a             | a           | a                  | a                        | a              | a               |
| a) number of observations, point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measure*                              |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| b) number of observations, point estimates or measures of variability not presented for the primary outcome measure                            |                |              |              |               |             |                    |                          |                |                 |
| <b>Overall</b>   | 5              | 6            | 4            | 2             | 5           | 5                  | 5                        | 2              | 8               |

**Table 2.** Assessment of study quality using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: Prospective and retrospective cohort studies.

|   | Tank<br>1965 | Alaluusua<br>1990 | Wendt<br>1995 | Marshall<br>2005 | Schluter<br>2007 | Forsman<br>1974 | King<br>2003 | Bankel<br>2006 |
|---|--------------|-------------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|--------------|----------------|
| <b>SELECTION</b>  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Representativeness of the infant formula group</b>  | NR           | NR                | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) children using infant formula selected in an unbiased fashion from schools, clinics or hospitals*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) children using infant formula selected in a biased fashion from schools, clinics or hospitals  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>2) Selection of the breastfeeding/ no infant formula group</b>   | NR           | NR                | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) children using breastfeeding selected in an unbiased fashion from schools, clinics or hospitals*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) children using breastfeeding selected in a biased fashion from schools, clinics or hospitals   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>3) Ascertainment of infant feeding practices</b>   | b            | b                 | b             | b                | b                | a               | b            | b              |
| a) secure record (e.g. purchase records)*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) structured interview with all children between ages of 2 and 7*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) structured interview when child is older than or equal to 8  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>COMPARABILITY</b>  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Control for confounding variables</b>   | c            | c                 | c             | c                | c                | c               | c            | c              |
| a) study controls for nocturnal infant feeding*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) study controls for additional factors: sugar added to infant formula/toothbrushing/SES*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) no adjustment for these factors  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>CARIES</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Ascertainment of caries</b>   | b            | b                 | b             | a                | d                | b               | b            | b              |
| a) clinical exam and inter-examiner reliability reported*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) clinical exam and no inter-examiner reliability  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) clinical files   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| d) self-report  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>2) Blinding of clinical examiners to infant feeding practices</b>  | NR           | NR                | NR            | a                | b                | a               | NR           | NR             |
| a) yes (or independent record)*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) No   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>3) Was follow-up enough for outcomes to occur</b>  | a            | a                 | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) yes (1-3 years- eruption of primary dentition)*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) no   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>4) Adequacy of follow-up of cohorts</b>  | c            | c                 | b             | c                | c                | b               | c            | b              |
| a) complete follow-up/ response rate – all subjects accounted for*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) subjects lost to follow up or non-responders unlikely to introduce bias – small number lost - > 80% follow up/response, and description by group provided of these lost* |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) follow-up rate < 80% and/or no description of these lost   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>STATISTICAL ANALYSIS</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Reporting of results</b>  | a            | a                 | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) number of observations, point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measure*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) number of observations, point estimates or measures of variability not presented for the primary outcome measure   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>Overall</b>  | 3            | 3                 | 6             | 7                | 5                | 7               | 5            | 6              |
| SES=Socioeconomic status.   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |

## Apêndice I. Classificação dos 301 estudos excluídos baseada no texto completo. Capítulo 3.

|    | REFERÊNCIA  | CLASSIFICAÇÃO   |
|----|---|---|
| 1  | Wang WH, Wang WJ. [Caries-related factors for preschool children]. <i>Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi</i> 2008; 43(2):105-106.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 2  | Alm A. On dental caries and caries-related factors in children and teenagers. <i>Swed Dent J Suppl</i> 2008;(195):7-63, 1p.   | Aguardando avaliação  |
| 3  | Mohamed N, Barnes J. Characteristics of children under 6 years of age treated for early childhood caries in South Africa. <i>J Clin Pediatr Dent</i> 2008; 32(3):247-252.   | Relato de caso/ série de casos  |
| 4  | Menghini G, Steiner M, Imfeld T. [Early childhood caries--facts and prevention]. <i>Ther Umsch</i> 2008; 65(2):75-82.   | Aguardando avaliação  |
| 5  | Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Birkhed D. Oral health in preschool children with asthma. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2008; 18(4):243-250.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 6  | Qin M, Li J, Zhang S, Ma W. Risk factors for severe early childhood caries in children younger than 4 years old in Beijing, China. <i>Pediatr Dent</i> 2008; 30(2):122-128.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 7  | Peterson A, Chandler S. ILCA's inside track: Take care of your breastfed baby's teeth. <i>J Hum Lact</i> 2008; 24(2):219-220.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 8  | Whittle JG, Whitehead HF, Bishop CM. A randomised control trial of oral health education provided by a health visitor to parents of pre-school children. <i>Community Dent Health</i> 2008; 25(1):28-32.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 9  | Weber-Gasparoni K, Kanellis MJ, Levy SM, Stock J. Caries prior to age 3 and breastfeeding: a survey of La Leche League members. <i>J Dent Child (Chic)</i> 2007; 74(1):52-61.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 10 | Gudino S, Rojas N, Castro C, Rodriguez M, Vega M, Lopez LM. Colonization of mutans streptococci in Costa Rican children from a high-risk population. <i>J Dent Child (Chic)</i> 2007; 74(1):36-40.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 11 | Cartwright A. Breast is best. <i>Br Dent J</i> 2008; 204(7):351-352.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 12 | Palenstein Helderman WH, Holmgren CJ. Research into factors which might contribute to the prevalence and severity of dental caries. <i>Caries Res</i> 2008; 42(2):155-156.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 13 | Vazquez-Nava F, Vazquez RE, Saldivar GA, Beltran GF, Almeida AV, Vazquez RC. Allergic rhinitis, feeding and oral habits, toothbrushing and socioeconomic status. Effects on development of dental caries in primary dentition. <i>Caries Res</i> 2008; 42(2):141-147. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 14 | John J. Home visits for dietary advice reduce caries. <i>Evid Based Dent</i> 2008; 9(1):11.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 15 | Chu CH, Wong AW, Lo EC, Courtel F. Oral health status and behaviours of children in rural districts of Cambodia. <i>Int Dent J</i> 2008; 58(1):15-22.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 16 | Alm A, Fahraeus C, Wendt LK, Koch G, Andersson-Gare B, Birkhed D. Body adiposity status in teenagers and snacking habits in early childhood in relation to approximal caries at 15 years of age. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2008; 18(3):189-196.                      | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 17 | Kolker JL, Yuan Y, Burt BA, Sandretto AM, Sohn W, Lang SW et al.  | Ingestão de alimentos   |

|    |  |   |
|----|--|---|
|    | Dental caries and dietary patterns in low-income African American children. <i>Pediatr Dent</i> 2007; 29(6):457-464.   |   |
| 18 | Campus G, Solinas G, Sanna A, Maida C, Castiglia P. Determinants of ECC in Sardinian preschool children. <i>Community Dent Health</i> 2007; 24(4):253-256.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 19 | De Camargo MA, Antunes JL. Untreated dental caries in children with cerebral palsy in the Brazilian context. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2008; 18(2):131-138.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 20 | Wennhall I, Matsson L, Schroder U, Twetman S. Outcome of an oral health outreach programme for preschool children in a low socioeconomic multicultural area. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2008; 18(2):84-90.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 21 | Robke FJ. Effects of nursing bottle misuse on oral health. Prevalence of caries, tooth malalignments and malocclusions in North-German preschool children. <i>J Orofac Orthop</i> 2008; 69(1):5-19.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 22 | Barge K. Breast-feeding doesn't contribute to dental caries. <i>J Dent Hyg</i> 2007; 81(4):69.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 23 | Nishimura M, Oda T, Kariya N, Matsumura S, Shimono T. Using a caries activity test to predict caries risk in early childhood. <i>J Am Dent Assoc</i> 2008; 139(1):63-71.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 24 | Walker C, White VA. Home visits providing diet advice may reduce early childhood caries. Do home visits that provide new mothers with advice about breastfeeding and weaning reduce the odds of infants developing early childhood caries? <i>Evid Based Dent</i> 2007; 8(4):108-109.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 25 | Bottalico L, Valenzano A, Leone D, Mangini F, Santacroce L. [The incidence of dental caries during childhood. A clinical and epidemiologic study in Matera (Southern Italy)]. <i>Clin Ter</i> 2007; 158(5):409-419.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 26 | Marshall TA, Eichenberger-Gilmore JM, Broffitt BA, Warren JJ, Levy SM. Dental caries and childhood obesity: roles of diet and socioeconomic status. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2007; 35(6):449-458.  | Ingestão de alimentos   |
| 27 | Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solis CE, Maupome G, Pontigo-Loyola AP, Lau-Rojo L, Verdugo-Barraza L. [Dental caries in schoolchildren from a northwestern community of Mexico with mixed dentition, and some associated clinical, socioeconomic and socio-demographic variables]. <i>Rev Invest Clin</i> 2007; 59(4):256-267. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 28 | Iida H, Auinger P, Billings RJ, Weitzman M. Association between infant breastfeeding and early childhood caries in the United States. <i>Pediatrics</i> 2007; 120(4):e944-e952.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 29 | Kramer MS, Vanilovich I, Matush L, Bogdanovich N, Zhang X, Shishko G et al. The effect of prolonged and exclusive breastfeeding on dental caries in early school-age children. New evidence from a large randomized trial. <i>Caries Res</i> 2007; 41(6):484-488.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 30 | Saraiva MC, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA. Are intrauterine growth restriction and preterm birth associated with dental caries? <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2007; 35(5):364-376.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 31 | Glabska D, Sinska B, Remiszewski A. [Analysis of the dependence between milk and dairy products consumption, and dental caries observed in group of children and teenagers]. <i>Rocz Panstw Zakl Hig</i> 2007; 58(1):69-75.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 32 | Tiberia MJ, Milnes AR, Feigal RJ, Morley KR, Richardson DS, Croft WG et al. Risk factors for early childhood caries in Canadian  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá,       |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    | preschool children seeking care. <i>Pediatr Dent</i> 2007; 29(3):201-208.   | suco)   |
| 33 | Livny A, Assali R, Sgan-Cohen HD. Early Childhood Caries among a Bedouin community residing in the eastern outskirts of Jerusalem. <i>BMC Public Health</i> 2007; 7:167.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 34 | Faye M, Ba AA, Yam AA, Ba I. [Caries patterns and diet in early childhood caries]. <i>Dakar Med</i> 2006; 51(2):72-77.  | Aguardando avaliação  |
| 35 | Livny A, Sgan-Cohen HD. A review of a community program aimed at preventing early childhood caries among Jerusalem infants--a brief communication. <i>J Public Health Dent</i> 2007; 67(2):78-82.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 36 | Feldens CA, Vitolo MR, Drachler ML. A randomized trial of the effectiveness of home visits in preventing early childhood caries. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2007; 35(3):215-223.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 37 | Yonezu T, Yotsuya K, Yakushiji M. Characteristics of breast-fed children with nursing caries. <i>Bull Tokyo Dent Coll</i> 2006; 47(4):161-165.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 38 | Yonezu T, Ushida N, Yakushiji M. Longitudinal study of prolonged breast- or bottle-feeding on dental caries in Japanese children. <i>Bull Tokyo Dent Coll</i> 2006; 47(4):157-160.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 39 | Ollila P, Larmas M. A seven-year survival analysis of caries onset in primary second molars and permanent first molars in different caries risk groups determined at age two years. <i>Acta Odontol Scand</i> 2007; 65(1):29-35.              | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 40 | Ashkenazi M, Cohen R, Levin L. Self-reported compliance with preventive measures among regularly attending pediatric patients. <i>J Dent Educ</i> 2007; 71(2):287-295.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 41 | Willerhausen B, Blettner M, Kasaj A, Hohenfellner K. Association between body mass index and dental health in 1,290 children of elementary schools in a German city. <i>Clin Oral Investig</i> 2007; 11(3):195-200.                           | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 42 | Du M, Luo Y, Zeng X, Alkhatib N, Bedi R. Caries in preschool children and its risk factors in 2 provinces in China. <i>Quintessence Int</i> 2007; 38(2):143-151.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 43 | Peres MA, Peres KG, de Barros AJ, Victora CG. The relation between family socioeconomic trajectories from childhood to adolescence and dental caries and associated oral behaviours. <i>J Epidemiol Community Health</i> 2007; 61(2):141-145. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 44 | Marshall TA, Eichenberger-Gilmore JM, Larson MA, Warren JJ, Levy SM. Comparison of the intakes of sugars by young children with and without dental caries experience. <i>J Am Dent Assoc</i> 2007; 138(1):39-46.                              | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 45 | Kruger E, Dyson K, Tennant M. Pre-school child oral health in rural Western Australia. <i>Aust Dent J</i> 2005; 50(4):258-262.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 46 | Ersin NK, Eronat N, Cogulu D, Uzel A, Aksit S. Association of maternal-child characteristics as a factor in early childhood caries and salivary bacterial counts. <i>J Dent Child (Chic )</i> 2006; 73(2):105-111.                            | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 47 | Hamasha AA, Warren JJ, Levy SM, Broffitt B, Kanellis MJ. Oral health behaviors of children in low and high socioeconomic status families. <i>Pediatr Dent</i> 2006; 28(4):310-315.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 48 | Hallett KB, O'Rourke PK. Caries experience in preschool children referred for specialist dental care in hospital. <i>Aust Dent J</i> 2006; 51(2):124-129.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 49 | Martens L, Vanobbergen J, Willems S, Aps J, De Maeseneer J. Determinants of early childhood caries in a group of inner-city children. <i>Quintessence Int</i> 2006; 37(7):527-536.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |

|    |  |   |
|----|--|---|
| 50 | Sakashita R, Inoue N, Kamegai T. Can oral health promotion help develop masticatory function and prevent dental caries? <i>Community Dent Health</i> 2006; 23(2):107-115.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 51 | Oliveira AF, Chaves AM, Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. <i>Caries Res</i> 2006; 40(4):296-302. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 52 | Baginska J, Stokowska W. [Dietary habits and early childhood caries intensity among young children]. <i>Wiad Lek</i> 2006; 59(1-2):5-9.  | Aguardando avaliação  |
| 53 | Uetani M, Jimba M, Kaku T, Ota K, Wakai S. Oral health status of vulnerable groups in a village of the Central Highlands, southern Vietnam. <i>Int J Dent Hyg</i> 2006; 4(2):72-76.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 54 | Law V, Seow WK. A longitudinal controlled study of factors associated with mutans streptococci infection and caries lesion initiation in children 21 to 72 months old. <i>Pediatr Dent</i> 2006; 28(1):58-65.                  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 55 | Bringing up baby's teeth. <i>CDS Rev</i> 2005; 98(7):29.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 56 | Policy on dietary recommendations for infants, children, and adolescents. <i>Pediatr Dent</i> 2005; 27(7 Suppl):36-37.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 57 | Policy on early childhood caries (ECC): unique challenges and treatment options. <i>Pediatr Dent</i> 2005; 27(7 Suppl):34-35.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 58 | Policy on early childhood caries (ECC): classifications, consequences, and preventive strategies. <i>Pediatr Dent</i> 2005; 27(7 Suppl):31-33.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 59 | Skeie MS, Riordan PJ, Klock KS, Espelid I. Parental risk attitudes and caries-related behaviours among immigrant and western native children in Oslo. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2006; 34(2):103-113.                | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 60 | Vachirarojpisan T, Shinada K, Kawaguchi Y. The process and outcome of a programme for preventing early childhood caries in Thailand. <i>Community Dent Health</i> 2005; 22(4):253-259.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 61 | Palenstein Helderma WH, Soe W, 't Hof MA. Risk factors of early childhood caries in a Southeast Asian population. <i>J Dent Res</i> 2006; 85(1):85-88.   | Sem grupo de comparação   |
| 62 | Plotzitz B, Kneist S, Berger J, Hetzer G. Efficacy of chlorhexidine varnish applications in the prevention of early childhood caries. <i>Eur J Paediatr Dent</i> 2005; 6(3):149-154.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 63 | Vitolo MR, Bortolini GA, Feldens CA, Drachler ML. [Impacts of the 10 Steps to Healthy Feeding in Infants: a randomized field trial]. <i>Cad Saude Publica</i> 2005; 21(5):1448-1457.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 64 | Davies GM, Duxbury JT, Boothman NJ, Davies RM, Blinkhorn AS. A staged intervention dental health promotion programme to reduce early childhood caries. <i>Community Dent Health</i> 2005; 22(2):118-122.                       | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 65 | Schroth RJ, Moffatt ME. Determinants of early childhood caries (ECC) in a rural Manitoba community: a pilot study. <i>Pediatr Dent</i> 2005; 27(2):114-120.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 66 | Zeng X, Luo Y, Du M, Bedi R. Dental caries experience of preschool children from different ethnic groups in Guangxi Province in China. <i>Oral Health Prev Dent</i> 2005; 3(1):25-31.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 67 | Azevedo TD, Bezerra AC, de Toledo OA. Feeding habits and severe early childhood caries in Brazilian preschool children. <i>Pediatr Dent</i> 2005; 27(1):28-33.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |



|    |  |   |
|----|--|---|
| 68 | Sayegh A, Dini EL, Holt RD, Bedi R. Oral health, sociodemographic factors, dietary and oral hygiene practices in Jordanian children. <i>J Dent</i> 2005; 33(5):379-388.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 69 | Leroy R, Bogaerts K, Lesaffre E, Declerck D. Multivariate survival analysis for the identification of factors associated with cavity formation in permanent first molars. <i>Eur J Oral Sci</i> 2005; 113(2):145-152.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 70 | Willems S, Vanobbergen J, Martens L, De Maeseneer J. The independent impact of household- and neighborhood-based social determinants on early childhood caries: a cross-sectional study of inner-city children. <i>Fam Community Health</i> 2005; 28(2):168-175. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 71 | Mattila ML, Rautava P, Aromaa M, Ojanlatva A, Paunio P, Hyssala L et al. Behavioural and demographic factors during early childhood and poor dental health at 10 years of age. <i>Caries Res</i> 2005; 39(2):85-91.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 72 | Schroth RJ, Smith PJ, Whalen JC, Lekic C, Moffatt ME. Prevalence of caries among preschool-aged children in a northern Manitoba community. <i>J Can Dent Assoc</i> 2005; 71(1):27.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 73 | Perinetti G, Caputi S, Varvara G. Risk/prevention indicators for the prevalence of dental caries in schoolchildren: results from the Italian OHSAR Survey. <i>Caries Res</i> 2005; 39(1):9-19.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 74 | Askarizadeh N, Siyonat P. The prevalence and pattern of nursing caries in preschool children of Tehran. <i>J Indian Soc Pedod Prev Dent</i> 2004; 22(3):92-95.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 75 | Ge XJ, Zhang BS, Li B, Zhao LJ, Zhao B, Ren XY et al. [The effects of feeding methods on deciduous caries.]. <i>Shanghai Kou Qiang Yi Xue</i> 2004; 13(5):365-366.   | Aguardando avaliação  |
| 76 | Kiwanuka SN, Astrom AN, Trovik TA. Dental caries experience and its relationship to social and behavioural factors among 3-5-year-old children in Uganda. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2004; 14(5):336-346.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 77 | Davenport ES, Litenas C, Barbayiannis P, Williams CE. The effects of diet, breast-feeding and weaning on caries risk for pre-term and low birth weight children. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2004; 14(4):251-259.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 78 | Schroth RJ. When should a mother stop breast-feeding? <i>Gen Dent</i> 2003; 51(3):206.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 79 | Nainar SM, Mohammed S. Role of infant feeding practices on the dental health of children. <i>Clin Pediatr (Phila)</i> 2004; 43(2):129-133.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 80 | Al Malik MI, Holt RD, Bedi R. Prevalence and patterns of caries, rampant caries, and oral health in two- to five-year-old children in Saudi Arabia. <i>J Dent Child (Chic)</i> 2003; 70(3):235-242.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 81 | Ye W, Feng XP, Liu YL. [An epidemiological study of risk factors of rampant caries in Shanghai children]. <i>Shanghai Kou Qiang Yi Xue</i> 2001; 10(2):166-169.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 82 | Dye BA, Shenkin JD, Ogden CL, Marshall TA, Levy SM, Kanellis MJ. The relationship between healthful eating practices and dental caries in children aged 2-5 years in the United States, 1988-1994. <i>J Am Dent Assoc</i> 2004; 135(1):55-66.                    | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 83 | Ruottinen S, Karjalainen S, Pienihakkinen K, Lagstrom H, Niinikoski H, Salminen M et al. Sucrose intake since infancy and dental health in 10-year-old children. <i>Caries Res</i> 2004; 38(2):142-148.  | Ingestão de alimentos   |
| 84 | Jose B, King NM. Early childhood caries lesions in preschool children in Kerala, India. <i>Pediatr Dent</i> 2003; 25(6):594-600.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 85 | Jamieson LM, Thomson WM, McGee R. Caries prevalence and severity in urban Fijian school children. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2004; 14(1):34-40.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 86  | Curzon ME, Preston AJ. Risk groups: nursing bottle caries/caries in the elderly. <i>Caries Res</i> 2004; 38 Suppl 1:24-33.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 87  | Mizoguchi K, Kurumado K, Tango T, Minowa M. [Study on factors for caries and infant feeding characteristics in children aged 1.5-3 years in a Kanto urban area]. <i>Nippon Koshu Eisei Zasshi</i> 2003; 50(9):867-878.                                | Aguardando avaliação  |
| 88  | Droz D. [Breastfeeding and the risk of dental caries]. <i>Arch Pediatr</i> 2003; 10 Suppl 1:9s-11s.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 89  | Hardison JD, Cecil JC, White JA, Manz M, Mullins MR, Ferretti GA. The 2001 Kentucky Childrens Oral Health Survey: findings for children ages 24 to 59 months and their caregivers. <i>Pediatr Dent</i> 2003; 25(4):365-372.                           | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 90  | Allison PJ, Schwartz S. Interproximal contact points and proximal caries in posterior primary teeth. <i>Pediatr Dent</i> 2003; 25(4):334-340.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 91  | Marshall TA, Levy SM, Broffitt B, Warren JJ, Eichenberger-Gilmore JM, Burns TL et al. Dental caries and beverage consumption in young children. <i>Pediatrics</i> 2003; 112(3 Pt 1):e184-e191.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 92  | Ramezani GH, Norozi A, Valael N. The prevalence of nursing caries in 18 to 60 months old children in Qazvin. <i>J Indian Soc Pedod Prev Dent</i> 2003; 21(1):19-26.   | Aguardando avaliação  |
| 93  | MacKeown JM, Cleaton-Jones PE, Fatti P. Caries and micronutrient intake among urban South African children: a cohort study. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2003; 31(3):213-220.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 94  | Carino KM, Shinada K, Kawaguchi Y. Early childhood caries in northern Philippines. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2003; 31(2):81-89.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 95  | Wennhall I, Matsson L, Schroder U, Twetman S. Caries prevalence in 3-year-old children living in a low socio-economic multicultural urban area in southern Sweden. <i>Swed Dent J</i> 2002; 26(4):167-172.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 96  | Dasanayake AP, Caufield PW. Prevalence of dental caries in Sri Lankan aboriginal Veddha children. <i>Int Dent J</i> 2002; 52(6):438-444.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 97  | Mariri BP, Levy SM, Warren JJ, Bergus GR, Marshall TA, Broffitt B. Medically administered antibiotics, dietary habits, fluoride intake and dental caries experience in the primary dentition. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2003; 31(1):40-51. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 98  | Huntington NL, Kim IJ, Hughes CV. Caries-risk factors for Hispanic children affected by early childhood caries. <i>Pediatr Dent</i> 2002; 24(6):536-542.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 99  | For the dental patient...Eating habits that can harm teeth. <i>J Am Dent Assoc</i> 2002; 133(12):1739.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 100 | Peretz B. Early childhood caries (ECC)/baby-bottle tooth decay--a reminder. <i>Refuat Hapeh Vehashinayim</i> 2002; 19(4):92.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 101 | Rajab LD, Hamdan MA. Early childhood caries and risk factors in Jordan. <i>Community Dent Health</i> 2002; 19(4):224-229.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 102 | Olmez S, Uzamris M. Risk factors of early childhood caries in Turkish children. <i>Turk J Pediatr</i> 2002; 44(3):230-236.  | Aguardando avaliação  |
| 103 | Nobre dos SM, Melo dos SL, Francisco SB, Cury JA. Relationship among dental plaque composition, daily sugar exposure and caries in the primary dentition. <i>Caries Res</i> 2002; 36(5):347-352.  | Ingestão de alimentos   |
| 104 | Santos AP, Soviero VM. Caries prevalence and risk factors among children aged 0 to 36 months. <i>Pesqui Odontol Bras</i> 2002; 16(3):203-208.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 105 | Sayegh A, Dini EL, Holt RD, Bedi R. Caries prevalence and patterns and their relationship to social class, infant feeding and oral hygiene in 4-5-year-old children in Amman, Jordan. <i>Community Dent Health</i> 2002; 19(3):144-151.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 106 | Acs G, Ng MW. Early childhood caries and well being. <i>Pediatr Dent</i> 2002; 24(4):288.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 107 | Ngatia EM, Imungi JK, Muita JW, Nganga PM. Dietary patterns and dental caries in nursery school children in Nairobi, Kenya. <i>East Afr Med J</i> 2001; 78(12):673-677.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 108 | Sayegh A, Dini EL, Holt RD, Bedi R. Food and drink consumption, sociodemographic factors and dental caries in 4-5-year-old children in Amman, Jordan. <i>Br Dent J</i> 2002; 193(1):37-42.   | Ingestão de alimentos   |
| 109 | Awadia AK, Birkeland JM, Haugejorden O, Bjorvatn K. Caries experience and caries predictors--a study of Tanzanian children consuming drinking water with different fluoride concentrations. <i>Clin Oral Investig</i> 2002; 6(2):98-103. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 110 | For the dental patient: Diet and tooth decay. <i>J Am Dent Assoc</i> 2002; 133(4):527.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 111 | The sweet and sour of pediatric caries. <i>J Mich Dent Assoc</i> 2002; 84(4):18.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 112 | Greer MH, Tendan SL. Early childhood dental caries in Hawai'i. <i>Hawaii Dent J</i> 1998; 29(2):10, 14.  | Aguardando avaliação  |
| 113 | Vanobbergen J, Martens L, Lesaffre E, Declerck D. [Analysis of dental caries risk factors in the primary dentition]. <i>Rev Belge Med Dent</i> 2001; 56(4):258-269.  | Aguardando avaliação  |
| 114 | Ramos-Gomez FJ, Weintraub JA, Gansky SA, Hoover CI, Featherstone JD. Bacterial, behavioral and environmental factors associated with early childhood caries. <i>J Clin Pediatr Dent</i> 2002; 26(2):165-173.                             | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 115 | Erickson PR, Nickman JD. Early childhood caries: etiology, risk assessment, and prevention. <i>Northwest Dent</i> 1999; 78(6):27-32.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 116 | Mattila ML, Rautava P, Paunio P, Ojanlatva A, Hyssala L, Helenius H et al. Caries experience and caries increments at 10 years of age. <i>Caries Res</i> 2001; 35(6):435-441.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 117 | Levine RS. Caries experience and bedtime consumption of sugar-sweetened food and drinks--a survey of 600 children. <i>Community Dent Health</i> 2001; 18(4):228-231.   | Ingestão de alimentos   |
| 118 | Lulic-Dukic O, Juric H, Dukic W, Glavina D. Factors predisposing to early childhood caries (ECC) in children of pre-school age in the city of Zagreb, Croatia. <i>Coll Antropol</i> 2001; 25(1):297-302.                                 | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 119 | Vanobbergen J, Martens L, Lesaffre E, Bogaerts K, Declerck D. Assessing risk indicators for dental caries in the primary dentition. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2001; 29(6):424-434.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 120 | Al Malik MI, Holt RD, Bedi R. The relationship between erosion, caries and rampant caries and dietary habits in preschool children in Saudi Arabia. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2001; 11(6):430-439.                                      | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 121 | Fraiz FC, Walter LR. Study of the factors associated with dental caries in children who receive early dental care. <i>Pesqui Odontol Bras</i> 2001; 15(3):201-207.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 122 | Yadav RK, Das S, Kumar PR. Dental caries and dietary habits in school going children. <i>Indian J Physiol Pharmacol</i> 2001; 45(2):258-260.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 123 | Creedon MI, O'Mullane DM. Factors affecting caries levels amongst 5-year-old children in County Kerry, Ireland. <i>Community Dent Health</i> 2001; 18(2):72-78.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 124 | Behrendt A, Sziegoleit F, Muler-Lessmann V, Ipek-Ozdemir G, Wetzel WE. Nursing-bottle syndrome caused by prolonged drinking from vessels with bill-shaped extensions. <i>ASDC J Dent Child</i> 2001; 68(1):47-50, 12.                                      | Relato de caso/ série de casos  |
| 125 | Tsai AI, Johnsen DC, Lin YH, Hsu KH. A study of risk factors associated with nursing caries in Taiwanese children aged 24-48 months. <i>Int J Paediatr Dent</i> 2001; 11(2):147-149.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 126 | Arantes R, Santos RV, Coimbra CE, Jr. [Oral health among the Xavante Indians in Pimentel Barbosa, Mato Grosso, Brazil]. <i>Cad Saude Publica</i> 2001; 17(2):375-384.  | Estudo descritivo   |
| 127 | Quinonez R, Santos RG, Wilson S, Cross H. The relationship between child temperament and early childhood caries. <i>Pediatr Dent</i> 2001; 23(1):5-10.   | Sem grupo de comparação   |
| 128 | Du M, Bian Z, Guo L, Holt R, Champion J, Bedi R. Caries patterns and their relationship to infant feeding and socio-economic status in 2-4-year-old Chinese children. <i>Int Dent J</i> 2000; 50(6):385-389.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 129 | Tada A, Ando Y, Hanada N. Caries risk factors among three-year old children in Chiba, Japan. <i>Asia Pac J Public Health</i> 1999; 11(2):109-112.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 130 | Douglass JM, Tinanoff N, Tang JM, Altman DS. Dental caries patterns and oral health behaviors in Arizona infants and toddlers. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2001; 29(1):14-22.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 131 | Petti S, Cairella G, Tarsitani G. Rampant early childhood dental decay: an example from Italy. <i>J Public Health Dent</i> 2000; 60(3):159-166.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 132 | Milgrom P, Riedy CA, Weinstein P, Tanner AC, Manibusan L, Bruss J. Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6- to 36-month-old children. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2000; 28(4):295-306. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 133 | Dini EL, Holt RD, Bedi R. Caries and its association with infant feeding and oral health-related behaviours in 3-4-year-old Brazilian children. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 2000; 28(4):241-248.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 134 | Ye W, Feng XP, Liu YL. Epidemiological study of the risk factors of rampant caries in Shanghai children. <i>Chin J Dent Res</i> 1999; 2(2):58-62.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 135 | Venugopal T, Kulkarni VS, Nerurker RA, Damle SG, Patnekar PN. Epidemiological study of dental caries. <i>Indian J Pediatr</i> 1998; 65(6):883-889.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 136 | Li Y, Wang W, Caufield PW. The fidelity of mutans streptococci transmission and caries status correlate with breast-feeding experience among Chinese families. <i>Caries Res</i> 2000; 34(2):123-132.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 137 | Kowash MB, Pinfield A, Smith J, Curzon ME. Effectiveness on oral health of a long-term health education programme for mothers with young children. <i>Br Dent J</i> 2000; 188(4):201-205.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 138 | Slavkin HC. Streptococcus mutans, early childhood caries and new opportunities. <i>J Am Dent Assoc</i> 1999; 130(12):1787-1792.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 139 | Lin YT, Tsai CL. Caries prevalence and bottle-feeding practices in 2-year-old children with cleft lip, cleft palate, or both in Taiwan. <i>Cleft Palate Craniofac J</i> 1999; 36(6):522-526.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 140 | Gizani S, Vinckier F, Declerck D. Caries pattern and oral health habits in 2- to 6-year-old children exhibiting differing levels of caries. <i>Clin Oral Investig</i> 1999; 3(1):35-40.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 141 | Sinton J, Valaitis R, Passarelli C, Sheehan D, Hesch R. A systematic overview of the relationship between infant feeding caries and  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | breast-feeding. <i>Ont Dent</i> 1998; 75(9):23-27.  |   |
| 142 | Quarthey JB, Williamson DD. Prevalence of early childhood caries at Harris County clinics. <i>ASDC J Dent Child</i> 1999; 66(2):127-31, 85.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 143 | Mattila ML, Paunio P, Rautava P, Ojanlatva A, Sillanpaa M. Changes in dental health and dental health habits from 3 to 5 years of age. <i>J Public Health Dent</i> 1998; 58(4):270-274.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 144 | Hattab FN, Al Omari MA, Angmar-Mansson B, Daoud N. The prevalence of nursing caries in one-to-four-year-old children in Jordan. <i>ASDC J Dent Child</i> 1999; 66(1):53-58.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 145 | Seow WK, Amaratunge A, Sim R, Wan A. Prevalence of caries in urban Australian aborigines aged 1-3.5 years. <i>Pediatr Dent</i> 1999; 21(2):91-96.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 146 | Emanuelsson IR, Li Y, Bratthall D. Genotyping shows different strains of mutans streptococci between father and child and within parental pairs in Swedish families. <i>Oral Microbiol Immunol</i> 1998; 13(5):271-277.                                     | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 147 | Ollila P, Niemela M, Uhari M, Larmas M. Prolonged pacifier-sucking and use of a nursing bottle at night: possible risk factors for dental caries in children. <i>Acta Odontol Scand</i> 1998; 56(4):233-237.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 148 | Maupome G. An introspective qualitative report on dietary patterns and elevated levels of dental decay in a deprived urban population in northern Mexico. <i>ASDC J Dent Child</i> 1998; 65(4):276-85, 230.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 149 | Mattos-Graner RO, Zelante F, Line RC, Mayer MP. Association between caries prevalence and clinical, microbiological and dietary variables in 1.0 to 2.5-year-old Brazilian children. <i>Caries Res</i> 1998; 32(5):319-323.                                 | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 150 | Redmo E, I, Wang XM. Demonstration of identical strains of mutans streptococci within Chinese families by genotyping. <i>Eur J Oral Sci</i> 1998; 106(3):788-794.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 151 | Lopez d, V, Velazquez-Quintana Y, Weinstein P, Domoto P, Leroux B. Early childhood caries and risk factors in rural Puerto Rican children. <i>ASDC J Dent Child</i> 1998; 65(2):132-135.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 152 | Eronat N, Koparal E. Dental caries prevalence, dietary habits, tooth-brushing, and mother's education in 500 urban Turkish children. <i>J Marmara Univ Dent Fac</i> 1997; 2(4):599-604.   | Aguardando avaliação  |
| 153 | Hunter ML, Hood CA, Hunter B, Kingdon A. Reported infant feeding, oral hygiene and dental attendance patterns in children aged 5 years and under referred for extraction of teeth under general anaesthesia. <i>Int J Paediatr Dent</i> 1997; 7(4):243-248. | Relato de caso/ série de casos  |
| 154 | Freeman R, Breistein B, McQueen A, Stewart M. The dental health status of five-year-old children in north and west Belfast. <i>Community Dent Health</i> 1997; 14(4):253-257.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 155 | Weerheijm KL, Uyttendaele-Speybrouck BF, Euwe HC, Groen HJ. Prolonged demand breast-feeding and nursing caries. <i>Caries Res</i> 1998; 32(1):46-50.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 156 | Harrison R, Wong T, Ewan C, Contreras B, Phung Y. Feeding practices and dental caries in an urban Canadian population of Vietnamese preschool children. <i>ASDC J Dent Child</i> 1997; 64(2):112-117.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 157 | Cahuana CA, Capella CJ, Cerda E, I. [Polycaries in temporal dentition: a continuing problem]. <i>An Esp Pediatr</i> 1997; 46(3):229-232.  | Estudo descritivo   |
| 158 | Holt RD. Weaning and dental health. <i>Proc Nutr Soc</i> 1997;  | Revisão, artigo de opinião ou   |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | 56(1A):131-138.   | carta   |
| 159 | Serino RJ, Gold SB. Infant and early childhood oral health care. N Y State Dent J 1997; 63(2):34-35.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 160 | Febres C, Echeverri EA, Keene HJ. Parental awareness, habits, and social factors and their relationship to baby bottle tooth decay. Pediatr Dent 1997; 19(1):22-27.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 161 | Holt RD, Winter GB, Downer MC, Bellis WJ, Hay IS. Caries in pre-school children in Camden 1993/94. Br Dent J 1996; 181(11-12):405-410.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 162 | Bernshaw N. Prolonged breastfeeding and dental caries. J Hum Lact 1996; 12(4):277.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 163 | Moynihan PJ, Holt RD. The national diet and nutrition survey of 1.5 to 4.5 year old children: summary of the findings of the dental survey. Br Dent J 1996; 181(9):328-332.                                     | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 164 | Weinstein P, Smith WF, Fraser-Lee N, Shimono T, Tsubouchi J. Epidemiologic study of 19-month-old Edmonton, Alberta children: caries rates and risk factors. ASDC J Dent Child 1996; 63(6):426-433.              | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 165 | Jones S, Hussey R, Lennon MA. Dental health related behaviours in toddlers in low and high caries areas in St Helens, north west England. Br Dent J 1996; 181(1):13-17.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 166 | van Everdingen T, Eijkman MA, Hoogstraten J. Parents and nursing-bottle caries. ASDC J Dent Child 1996; 63(4):271-274.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 167 | Madigan A, Murray PA, Houpt M, Catalanotto F, Feuerman M. Caries experience and cariogenic markers in HIV-positive children and their siblings. Pediatr Dent 1996; 18(2):129-136.                               | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 168 | Godson JH, Williams SA. Oral health and health related behaviours among three-year-old children born to first and second generation Pakistani mothers in Bradford, UK. Community Dent Health 1996; 13(1):27-33. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 169 | Douglass JM, O'Sullivan DM, Tinanoff N. Temporal changes in dental caries levels and patterns in a Native American preschool population. J Public Health Dent 1996; 56(4):171-175.                              | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 170 | Muller M. Nursing-bottle syndrome: risk factors. ASDC J Dent Child 1996; 63(1):42-50.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 171 | Hicks TW, Davis-Burchat L, Fendley S, Jeffrey B. Infant feeding caries: Part I. A review and trial preventive project. Ont Dent 1995; 72(9):17-3.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 172 | Wyne AH, Adenubi JO, Shalan T, Khan N. Feeding and socioeconomic characteristics of nursing caries children in a Saudi population. Pediatr Dent 1995; 17(7):451-454.  | Relato de caso/ série de casos  |
| 173 | Roeters J, Burgersdijk R, Truin GJ, van 't HM. Dental caries and its determinants in 2-to-5-year-old children. ASDC J Dent Child 1995; 62(6):401-408.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 174 | Hallonsten AL, Wendt LK, Mejare I, Birkhed D, Hakansson C, Lindvall AM et al. Dental caries and prolonged breast-feeding in 18-month-old Swedish children. Int J Paediatr Dent 1995; 5(3):149-155.              | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 175 | Tsubouchi J, Tsubouchi M, Maynard RJ, Domoto PK, Weinstein P. A study of dental caries and risk factors among Native American infants. ASDC J Dent Child 1995; 62(4):283-287.                                   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 176 | Bian JY, Li RY, Wang WJ. Feasibility of milk fluoridation and trends in dental caries of children in China. Adv Dent Res 1995; 9(2):112-115.  | Fluoretação do leite  |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 177 | al Dashti AA, Williams SA, Curzon ME. Breast feeding, bottle feeding and dental caries in Kuwait, a country with low-fluoride levels in the water supply. <i>Community Dent Health</i> 1995; 12(1):42-47.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 178 | Pakhomov GN, Ivanova K, Moller IJ, Vrabcheva M. Dental caries-reducing effects of a milk fluoridation project in Bulgaria. <i>J Public Health Dent</i> 1995; 55(4):234-237.  | Fluoretação do leite  |
| 179 | Roeters FJ, van der Hoeven JS, Burgersdijk RC, Schaeken MJ. Lactobacilli, mutants streptococci and dental caries: a longitudinal study in 2-year-old children up to the age of 5 years. <i>Caries Res</i> 1995; 29(4):272-279.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 180 | Reisine S, Litt M, Tinanoff N. A biopsychosocial model to predict caries in preschool children. <i>Pediatr Dent</i> 1994; 16(6):413-418.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 181 | Matee M, van't Hof M, Maselle S, Mikx F, van Palenstein HW. Nursing caries, linear hypoplasia, and nursing and weaning habits in Tanzanian infants. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1994; 22(5 Pt 1):289-293.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 182 | Alaluusua S, Malmivirta R. Early plaque accumulation--a sign for caries risk in young children. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1994; 22(5 Pt 1):273-276.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 183 | Faine MP, Oberg D. Snacking and oral health habits of Washington state WIC children and their caregivers. <i>ASDC J Dent Child</i> 1994; 61(5-6):350-355.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 184 | Domoto P, Weinstein P, Leroux B, Koday M, Ogura S, Iatridi-Roberson I. White spots caries in Mexican-American toddlers and parental preference for various strategies. <i>ASDC J Dent Child</i> 1994; 61(5-6):342-346.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 185 | Todd RV, Durward CS, Chot C, So PK, Im P. The dental caries experience, oral hygiene and dietary practices of preschool children of factory workers in Phnom Penh, Cambodia. <i>Int J Paediatr Dent</i> 1994; 4(3):173-178.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 186 | Tsubouchi J, Higashi T, Shimono T, Domoto PK, Weinstein P. A study of baby bottle tooth decay and risk factors for 18-month old infants in rural Japan. <i>ASDC J Dent Child</i> 1994; 61(4):293-298.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 187 | Gratrix D, Holloway PJ. Factors of deprivation associated with dental caries in young children. <i>Community Dent Health</i> 1994; 11(2):66-70.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 188 | Roberts GJ, Cleaton-Jones PE, Fatti LP, Richardson BD, Sinwel RE, Hargreaves JA et al. Patterns of breast and bottle feeding and their association with dental caries in 1- to 4-year-old South African children. 2. A case control study of children with nursing caries. <i>Community Dent Health</i> 1994; 11(1):38-41. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 189 | Aaltonen AS, Tenovuo J. Association between mother-infant salivary contacts and caries resistance in children: a cohort study. <i>Pediatr Dent</i> 1994; 16(2):110-116.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 190 | Navia JM. Caries prevention in infants and young children: which etiologic factors should we address? <i>J Public Health Dent</i> 1994; 54(4):195-196.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 191 | Roberts GJ, Cleaton-Jones PE, Fatti LP, Richardson BD, Sinwel RE, Hargreaves JA et al. Patterns of breast and bottle feeding and their association with dental caries in 1- to 4-year-old South African children. 1. Dental caries prevalence and experience. <i>Community Dent Health</i> 1993; 10(4):405-413.            | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 192 | McMahon J, Parnell WR, Spears GF. Diet and dental caries in preschool children. <i>Eur J Clin Nutr</i> 1993; 47(11):794-802.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     |   | suco)   |
| 193 | Serwint JR, Mungo R, Negrete VF, Duggan AK, Korsch BM. Child-rearing practices and nursing caries. <i>Pediatrics</i> 1993; 92(2):233-237.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 194 | Reisine S, Litt M. Social and psychological theories and their use for dental practice. <i>Int Dent J</i> 1993; 43(3 Suppl 1):279-287.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 195 | Degano MP, Degano RA. Breastfeeding and oral health. A primer for the dental practitioner. <i>N Y State Dent J</i> 1993; 59(2):30-32.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 196 | Leverett DH, Featherstone JD, Proskin HM, Adair SM, Eisenberg AD, Mundorff-Shrestha SA et al. Caries risk assessment by a cross-sectional discrimination model. <i>J Dent Res</i> 1993; 72(2):529-537.                                      | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 197 | Riordan PJ. Dental fluorosis, dental caries and fluoride exposure among 7-year-olds. <i>Caries Res</i> 1993; 27(1):71-77.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 198 | Schwartz SS, Rosivack RG, Michelotti P. A child's sleeping habit as a cause of nursing caries. <i>ASDC J Dent Child</i> 1993; 60(1):22-25.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 199 | Janson S, Fakhouri H. Dental health in suburban Jordanian preschool children. <i>Swed Dent J</i> 1993; 17(3):123-127.   | Estudo descritivo   |
| 200 | Grindefjord M, Dahllof G, Ekstrom G, Hojer B, Modeer T. Caries prevalence in 2.5-year-old children. <i>Caries Res</i> 1993; 27(6):505-510.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 201 | Wetzel WE, Hanisch S, Sziegoleit A. [The germ colonization of the oral cavity in small children with the nursing bottle syndrome]. <i>Schweiz Monatsschr Zahnmed</i> 1993; 103(9):1107-1112.  | Aguardando avaliação  |
| 202 | O'Sullivan DM, Tinanoff N. Social and biological factors contributing to caries of the maxillary anterior teeth. <i>Pediatr Dent</i> 1993; 15(1):41-44.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 203 | Vignarajah S, Williams GA. Prevalence of dental caries and enamel defects in the primary dentition of Antiguan pre-school children aged 3-4 years including an assessment of their habits. <i>Community Dent Health</i> 1992; 9(4):349-360. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 204 | Kovesi T, Levison H. The "companion bottle": a useful predictor of children at risk for the development of nursing bottle caries. <i>Pediatrics</i> 1992; 89(5 Pt 1):976-977.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 205 | Barnes GP, Parker WA, Lyon TC, Jr., Drum MA, Coleman GC. Ethnicity, location, age, and fluoridation factors in baby bottle tooth decay and caries prevalence of Head Start children. <i>Public Health Rep</i> 1992; 107(2):167-173.         | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 206 | Silver DH. A comparison of 3-year-olds' caries experience in 1973, 1981 and 1989 in a Hertfordshire town, related to family behaviour and social class. <i>Br Dent J</i> 1992; 172(5):191-197.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 207 | Nielsen LA, Esmark L. [Caries in 2-3 year old children in relation to feeding habits and nationality]. <i>Tandlaegernes Tidsskr</i> 1992;(2):44-49.   | Aguardando avaliação  |
| 208 | Eronat N, Eden E. A comparative study of some influencing factors of rampant or nursing caries in preschool children. <i>J Clin Pediatr Dent</i> 1992; 16(4):275-279.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 209 | Randell DM, Harth S, Seow WK. Preventive dental health practices of non-institutionalized Down syndrome children: a controlled study. <i>J Clin Pediatr Dent</i> 1992; 16(3):225-229.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 210 | Kawaguchi Y. [Study on availability of dental health services for children in health center--correlation between attendance of 3-year-old children at dental health services and caries prevalence].  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |



|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | Kokubyo Gakkai Zasshi 1991; 58(4):650-669.  |   |
| 211 | Stacey MA, Wright FA. Diet and feeding patterns in high risk pre-school children. Aust Dent J 1991; 36(6):421-427.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 212 | Mangskau K. Baby bottle tooth decay: a problem affecting young children in North Dakota. Northwest Dent 1991; 70(6):25.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 213 | Ostos Garrido MJ, Gonzalez RE, Manrique MC. [Nursing caries. Therapeutic needs]. Av Odontostomatol 1991; 7(3):197-203.  | Aguardando avaliação  |
| 214 | Neiderud J, Birkhed D, Neiderud AM. Dental health and dietary habits in Greek immigrant children in southern Sweden compared with Swedish and rural Greek children. Swed Dent J 1991; 15(4):187-196.                | Ingestão de alimentos   |
| 215 | Aaltonen AS. The frequency of mother-infant salivary close contacts and maternal caries activity affect caries occurrence in 4-year-old children. Proc Finn Dent Soc 1991; 87(3):373-382.                           | Ingestão de alimentos   |
| 216 | Houde G, Gagnon PF, St Germain M. A descriptive study of early caries and oral health habits of Inuit pre-schoolers: preliminary results. Arctic Med Res 1991; Suppl:683-684.                                       | Aguardando avaliação  |
| 217 | Williams SA, Hargreaves JA. An inquiry into the effects of health related behaviour on dental health among young Asian children resident in a fluoridated city in Canada. Community Dent Health 1990; 7(4):413-420. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 218 | Szczepanska J, Sakowska D. [Quantitative and qualitative characteristics of the bacterial flora of saliva and dental plaque in artificially fed children]. Czas Stomatol 1990; 43(11-12):666-671.                   | Aguardando avaliação  |
| 219 | Normando AD, de Araujo IC. [Prevalence of dental caries in a school population of the Amazonian region]. Rev Saude Publica 1990; 24(4):294-299.   | Estudo descritivo   |
| 220 | Kurth A. [Nursing bottle caries]. Rev Dent Chile 1990; 81(1):10-14.   | Aguardando avaliação  |
| 221 | Smoliar NI, Ketsman IN, Kolesnichenko AV, Solon'ko GM. [Dental caries in preschoolers living in a rural locality]. Stomatologiya (Mosk) 1990; 69(2):58-59.  | Aguardando avaliação  |
| 222 | Todd R, Gelbier S. Dental caries prevalence in Vietnamese children and teenagers in three London boroughs. Br Dent J 1990; 168(1):24-26.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 223 | Babeely K, Kaste LM, Husain J, Behbehani J, al Za'abi F, Maher TC et al. Severity of nursing-bottle syndrome and feeding patterns in Kuwait. Community Dent Oral Epidemiol 1989; 17(5):237-239.                     | Sem grupo de comparação   |
| 224 | Buhl S, Wetzel WE, Bodeker RH. [Studies on the incidence of caries in 6- to 48-month old infants]. Dtsch Zahnarztl Z 1989; 44(9):673-677.   | Aguardando avaliação  |
| 225 | Marino RV, Bomze K, Scholl TO, Anhalt H. Nursing bottle caries: characteristics of children at risk. Clin Pediatr (Phila) 1989; 28(3):129-131.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 226 | Amaratunge A. Rampant dental caries in Papua New Guinean children. Odontostomatol Trop 1989; 12(1):14-16.   | Relato de caso/ série de casos  |
| 227 | Vidal OP, Schroder U. Dental health status in Latin-American preschool children in Malmo. Swed Dent J 1989; 13(3):103-109.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 228 | Srkoc O, Bajan M, Stilinovic D. [Etiology of nursing caries]. Acta Stomatol Croat 1989; 23(2):159-165.  | Aguardando avaliação  |
| 229 | Takeda Y, Horiuchi N, Nakata M. [An odontological study on Down's syndrome. Part 3: Dental caries of the deciduous teeth]. Shoni Shikagaku Zasshi 1989; 27(1):85-91.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |

|     |  |   |
|-----|--|---|
| 230 | Kanou N, Koseki A, Yamada K, Sakurai S, Ohnishi N, Mayanagi H et al. [Investigation into the actual condition of outpatients. II. Correlation between the daily habits of eating and toothbrushing and the prevalence of dental caries incidence]. Shoni Shikagaku Zasshi 1989; 27(2):467-474. | Aguardando avaliação  |
| 231 | Wetzel WE. ["Nursing bottle syndrome" in young children. Dental findings, incidence and family environment]. Monatsschr Kinderheilkd 1988; 136(10):673-679.  | Aguardando avaliação  |
| 232 | Albert RJ, Cantin RY, Cross HG, Castaldi CR. Nursing caries in the Inuit children of the Keewatin. J Can Dent Assoc 1988; 54(10):751-758.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 233 | Sbordone L, Di Martino L, Ciaglia RN, Pettoello MM, Lenci F, Di Cosmo A et al. [Dental caries in childhood. A cross-sectional epidemiologic study and correlation with a breast-feeding program]. Minerva Stomatol 1988; 37(8):655-657.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 234 | Jackson-Herrerias G, Angeles-Mendoza A. [Conditioning and determining factors in the incidence of the "baby-bottle syndrome"]. Bol Med Hosp Infant Mex 1988; 45(4):240-244.  | Relato de caso/ série de casos  |
| 235 | Ekman A, Holm AK. Dental health and dental health behaviour in 8-year-old Finnish immigrant children in the north of Sweden. Swed Dent J 1988; 12(6):233-240.  | Ingestão de alimentos   |
| 236 | Silver DH. A longitudinal study of infant feeding practice, diet and caries, related to social class in children aged 3 and 8-10 years. Br Dent J 1987; 163(9):296-300.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 237 | Tee JH. Some characteristics of 5-year-old children with a dmf of six or more in Gloucestershire, England. Community Dent Health 1987; 4(2):121-128.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 238 | Kelly M, Bruerd B. The prevalence of baby bottle tooth decay among two native American populations. J Public Health Dent 1987; 47(2):94-97.  | Estudo descritivo   |
| 239 | Stabouli. [Caries and breast feeding]. Arch Odonto Estomatol 1986; 2 Spec No:86-87.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 240 | Hashida S, Mihara J, Hashida K, Sumi N, Rakugi M, Ooshima T et al. [Clinical and statistical survey of the children at the Pedodontic Clinic of the Osaka University Dental Hospital]. Osaka Daigaku Shigaku Zasshi 1985; 30(2):336-344.   | Aguardando avaliação  |
| 241 | Gordon Y, Reddy J. Prevalence of dental caries, patterns of sugar consumption and oral hygiene practices in infancy in S. Africa. Community Dent Oral Epidemiol 1985; 13(6):310-314.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 242 | Haq ME, Begum K, Muttalib MA, Shahidullah M. Prevalence of caries in urban children and its relation to feeding pattern. Bangladesh Med Res Coun Bull 1985; 11(2):55-63.   | Aguardando avaliação  |
| 243 | Storhaug K. Caries experience in disabled pre-school children. Acta Odontol Scand 1985; 43(4):241-248.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 244 | Lo GL. The use of comforters and dental caries in the Singaporean preschool children. Singapore Dent J 1985; 10(1):21-24.  | Aguardando avaliação  |
| 245 | Salako NO. Infant feeding profile and dental caries status of urban Nigerian children. Acta Odontol Pediatr 1985; 6(1):13-17.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 246 | Gupta KS. Infant bottle feeding and dental caries among small children in Dar es Salaam-Tanzania. Odontostomatol Trop 1985; 8(2):111-112.  | Sem grupo de comparação   |
| 247 | Ishii K, Niwa M. [Multivariate analysis of diets and dental caries among 3-year-old children]. Shigaku 1985; 72(6):1293-1304.  | Aguardando avaliação  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 248 | Menghini GD, Marthaler TM. [Incidence and causes of dental caries in young children--results of a survey in German-speaking Switzerland]. <i>Schweiz Monatsschr Zahnmed</i> 1985; 95(2):124-139.  | Aguardando avaliação  |
| 249 | Persson LA, Holm AK, Arvidsson S, Samuelson G. Infant feeding and dental caries--a longitudinal study of Swedish children. <i>Swed Dent J</i> 1985; 9(5):201-206.   | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 250 | Janicha J, Szpringer-Nodzak M. [Natural feeding and caries in the deciduous teeth of children up to 3 years of age]. <i>Czas Stomatol</i> 1984; 37(9):629-631.  | Aguardando avaliação  |
| 251 | Amaratunge A, Ekanayake SL. Rampant caries in Sri Lankan children. A pilot study. <i>Odontostomatol Trop</i> 1984; 7(3):133-138.  | Relato de caso/ série de casos  |
| 252 | Weyers H. [Deciduous tooth caries in the early teeth and lengthy nursing]. <i>Zahnarztl Mitt</i> 1984; 74(15):1654-1657.  | Aguardando avaliação  |
| 253 | Gagnon PF. [Dietary habits in early childhood and the appearance of rampant caries]. <i>J Dent Que</i> 1984; 21:119-122.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 254 | Johnsen DC, Gerstenmaier JH, Schwartz E, Michal BC, Parrish S. Background comparisons of pre-31/2-year-old children with nursing caries in four practice settings. <i>Pediatr Dent</i> 1984; 6(1):50-54.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 255 | Ishikawa M, Watanabe K, Kimura K, Kikuchi J. [Relation between daily habits and caries incidence in the dental health examination of 1 1/2-year-old infants. A comparison with a survey taken 7 years previously]. <i>Shoni Shikagaku Zasshi</i> 1984; 22(4):846-853. | Aguardando avaliação  |
| 256 | Arai M. [Dental caries prevalence in deciduous teeth surveyed by feeding methods and histological observations]. <i>Tsurumi Shigaku</i> 1984; 10(1):229-258.  | Aguardando avaliação  |
| 257 | Kleemola-Kujala E. Dental caries in children in relation to its determinants. An epidemiological study of Finnish rural children. <i>Proc Finn Dent Soc</i> 1984; 80 Suppl 6:1-81.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 258 | Schroder U, Granath L. Dietary habits and oral hygiene as predictors of caries in 3-year-old children. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1983; 11(5):308-311.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 259 | Weyers H. [Findings in "nursing-bottle caries"]. <i>Dtsch Zahnarztl Z</i> 1983; 38(7):722-726.  | Aguardando avaliação  |
| 260 | Roberts GJ. Is breast feeding a possible cause of dental caries? <i>J Dent</i> 1982; 10(4):346-352.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 261 | Holm AK, Andersson R. Enamel mineralization disturbances in 12-year-old children with known early exposure to fluorides. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1982; 10(6):335-339.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 262 | Niwa M, Niikura M, Kim H, Seino Y, Kaneko S. [Dietary patterns of 3-year-old children with high caries experiences]. <i>Shigaku</i> 1982; 70(3):428-433.  | Aguardando avaliação  |
| 263 | Silver DH. Improvements in the dental health of 3-year-old Hertfordshire children after 8 years. The relationship to social class. <i>Br Dent J</i> 1982; 153(5):179-183.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 264 | Johnsen DC. Characteristics and backgrounds of children with "nursing caries". <i>Pediatr Dent</i> 1982; 4(3):218-224.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 265 | Holt RD, Joels D, Winter GB. Caries in pre-school children. The Camden study. <i>Br Dent J</i> 1982; 153(3):107-109.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 266 | Derkson GD, Ponti P. Nursing bottle syndrome; prevalence and etiology in a non-fluoridated city. <i>J Can Dent Assoc</i> 1982; 48(6):389-393.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| 267 | Rak D. [Epidemiology of dental caries in the schoolchildren of Brac in correlation to nutrition and dietary status]. <i>Stomatol Glas Srb</i> 1982; 29(3):159-171.  | Aguardando avaliação  |
| 268 | Blinkhorn AS. The caries experience and dietary habits of Edinburgh nursery school children. <i>Br Dent J</i> 1982; 152(7):227-230.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 269 | Richardson BD, Cleaton-Jones PE, McInnes PM, Rantscho JM. Infant feeding practices and nursing bottle caries. <i>ASDC J Dent Child</i> 1981; 48(6):423-429.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 270 | Thies PA, Jeris LS. Infant feeding practices and dental health. Part 2: breastfeeding and dental caries. <i>Bull Mich Dent Hyg Assoc</i> 1981; 11(1):6-7, 20.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 271 | Nagasawa S, Kishimoto E, Nara Y, Hatada N, Morita E, Kawano K et al. [The relationship between dental caries in 3-year-old children and feeding methods, between-meal eating habits, use of feeding bottles, and drinking of acidophilus beverages]. <i>Koku Eisei Gakkai Zasshi</i> 1981; 30(5):423-431. | Aguardando avaliação  |
| 272 | Dilley GJ, Dilley DH, Machen JB. Prolonged nursing habit: a profile of patients and their families. <i>ASDC J Dent Child</i> 1980; 47(2):102-108.   | Relato de caso/ série de casos  |
| 273 | Aldy D, Siregar Z, Siregar H, Liwijaya SG, Tanyati S. A comparative study of caries formation in breast-fed and bottle-fed children. <i>Paediatr Indones</i> 1979; 19(11-12):308-312.   | Aguardando avaliação  |
| 274 | Abbey LM. Is breast feeding a likely cause of dental caries in young children? <i>J Am Dent Assoc</i> 1979; 98(1):21-23.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 275 | Hardy NR. The effect of breast feeding in infancy on the D.M.F. ratio of deciduous canine and molar teeth in children below seven years of age. <i>Apex</i> 1978; 10(2):7-8.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 276 | [Food habits of infants and their relationship to dental caries]. <i>Nippon Shika Ishikai Zasshi</i> 1978; 30(12):1345-1367.  | Aguardando avaliação  |
| 277 | [Relationship between the dietary habits of infants and dental caries (1)]. <i>Nippon Shika Ishikai Zasshi</i> 1977; 30(7):733-745.   | Aguardando avaliação  |
| 278 | [Dietary habits and dental caries of infants]. <i>Nippon Shika Ishikai Zasshi</i> 1977; 30(7):711-725.  | Aguardando avaliação  |
| 279 | Kamoda H. [The relationship between carious changes of deciduous teeth and food intake in 3-year-old children]. <i>Koku Eisei Gakkai Zasshi</i> 1976; 26(3):206-233.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 280 | Forsman B. Dental fluorosis and caries in high-fluoride districts in Sweden. <i>Community Dent Oral Epidemiol</i> 1974; 2(3):132-148.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 281 | Miller JB. Rampant caries as a result of latent bottle feeding in young children. <i>J Okla State Dent Assoc</i> 1973; 63(4):9-11.  | Revisão, artigo de opinião ou carta                                     |
| 282 | Winter GB, Rule DC, Mailer GP, James PM, Gordon PH. The prevalence of dental caries in pre-school children aged 1 to 4 years. 1. Etiological factors. <i>Br Dent J</i> 1971; 130(7):271-277.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 283 | Palmer JD. Dietary habits at bedtime in relation to dental caries in children. <i>Br Dent J</i> 1971; 130(7):288-293.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 284 | Crone, Lichtenberg AS, Kisling E. [Caries status in 3-year-old children in Copenhagen in relation to eating habits]. <i>Nor Tannlaegeforen Tid</i> 1970; 80(3):141-152.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 285 | Picton DC, Wiltshier PJ. A comparison of the effects of early feeding habits on the caries prevalence of deciduous teeth. <i>Dent Pract Dent Rec</i> 1970; 20(5):170-172.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco) |
| 286 | Goose DH. Infant feeding and caries of the incisors: an   | Fórmula infantil não citada ou  |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | epidemiological approach. <i>Caries Res</i> 1967; 1(2):166-173.   | descrita com outros líquidos (chá, suco)                                  |
| 287 | Novak S, Mecir M, Mrklas L. [Dental caries in children who were breast-fed and those who were artificially fed during the 1 <sup>st</sup> month of their life.]. <i>Cesk Stomatol</i> 1965; 65:91-97.                             | Aguardando avaliação  |
| 288 | Tonello G. [Dentition and dental caries in relation to the type of nursing. (Clinico-statistical research on elementary school pupils of Sacile)]. <i>Friuli Med</i> 1962; 17:739-747.  | Aguardando avaliação  |
| 289 | Babeely K, Husain J, Behbehani J, Alzaabi F, Maher T, Tavares M et al. The Relationship Between Severity of Nursing Bottle Caries and Feeding Patterns . <i>Journal of Dental Research</i> 1987; 66:327.                          | Sem grupo de comparação   |
| 290 | Carrasco M, Arriagada C, Gomez S. Early childhood caries and prolonged night breast feeding. <i>Journal of Dental Research</i> 2003; 82:302.  | Sem grupo de comparação   |
| 291 | Del Valle LL, Velazquez-Quintana Y, Weinstein P, Domoto P, Leroux B. Early childhood caries and risk factors in rural Puerto Rican children. <i>Journal of Dentistry for Children</i> 1998; 65(2):132-+.                          | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 292 | Olojugba OO, Hardwick JL. Relationship of Breast-Feeding and Bottle-Feeding During Infancy to Caries Experience in Nigerian Children. <i>Caries Research</i> 1979; 13(2):101-102.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 293 | Rule JT, Gunsolley JJ, Miller SE, Abrams RG, Gilner MP, Rubin JD et al. Relationship Between Caries and Bottle-Feeding Patterns . <i>Journal of Dental Research</i> 1995; 74:192.   | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 294 | Shiboski CH, Gansky SA, Ramos-Gomez F, Ngo L, Isman R, Pollick HF. The association of early childhood caries and race/ethnicity among California preschool children. <i>Journal of Public Health Dentistry</i> 2003; 63(1):38-46. | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 295 | Walton J, Messer LB. Dental-Caries and Fluorosis in Breast-Fed Vs Formula-Fed Infants in A Fluoridated Community. <i>Journal of Dental Research</i> 1977; 56:B103.  | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 296 | Aaltonen AS, Suhonen JT, Tenovuo J, Inkilä S, I. Efficacy of a slow-release device containing fluoride, xylitol and sorbitol in preventing infant caries. <i>Acta Odontol.Scand.</i> 58[6], 285-292. 2000.                        | Fórmula infantil não citada ou descrita com outros líquidos (chá, suco)   |
| 297 | Harrison R, Benton T, Everson SS, Weinstein P. Effect of motivational interviewing on rates of early childhood caries: a randomized trial. <i>Pediatric dentistry</i> 2007; 29(1):16-22.  | Informação sobre fórmula infantil/aleitamento, mas sem avaliação da cárie |
| 298 | White V. Breastfeeding and the risk of early childhood caries. <i>Evid Based Dent</i> 2008; 9(3):86-88.   | Revisão, artigo de opinião ou carta                                       |
| 299 | [Food habits and their relationship to dental caries among infants]. <i>Nippon Shika Ishikai Zasshi</i> 1978; 30(10):1099-1105.   | Aguardando avaliação  |
| 300 | [Dietary habits of infants and dental caries--2]. <i>Nippon Shika Ishikai Zasshi</i> 1977; 30(9):977-991.   | Aguardando avaliação  |
| 301 | Carrasco MFC, Arriagada CR, Gómez Soler SS. Caries de inicio precoz de la niñez por amamantamiento nocturno en niños entre 1 y medio año y 2 y medio año. <i>Rev.Fac.Odontol.Univ.Valparaiso</i> 2[5], 361-369. 2008.             | Sem grupo de comparação   |

## Apêndice J. Formulário para extração dos dados. Capítulo 3.

Data: \_\_\_/\_\_\_/2008 Revisor: \_\_\_\_\_

|   |  |
|---|--|
| <b>Identificação do estudo</b>  |  |
| # de identificação:   |  |
| Título:   |  |
| Autores:  |  |
| Revista:  |  |
| Volume, número e ano:   |  |
| <b>Características do estudo</b>  |  |
| <b>Classificação do estudo</b>  |  |
| Coorte prospectivo  |  |
| Coorte retrospectivo  |  |
| Caso-controle   |  |
| Transversal   |  |
| País  |  |
| Idioma de publicação  |  |
| Local de recrutamento dos participantes   |  |
| <b>Fluoretação da água de abastecimento público:</b> cidade fluoretada ou não e quantidade em ppm   |  |
| <b>Número de participantes:</b> no total e na análise   |  |
| <b>Meio de coleta da informação:</b>  |  |
| Questionário; Entrevista; Outros  |  |
| Idade durante exame bucal   |  |
| <b>Idade durante exposição à fórmula infantil ou aleitamento</b>  |  |
| <b>Grupo de exposição:</b> exposição e duração em meses (exemplo: fórmula infantil durante 13-24 meses)   |  |
| <b>Grupo de comparação:</b> comparação e duração em meses (exemplo: aleitamento durante 13-24 meses)  |  |
| <b>Frequência de consumo da fórmula infantil/aleitamento:</b>   |  |
| <b>Exclusivo:</b> fórmula infantil exclusiva comparada com aleitamento exclusivo  |  |
| <b>Misto 1:</b> fórmula infantil não exclusiva (fórmula + aleitamento + outros) comparada com aleitamento exclusivo   |  |
| <b>Misto 2:</b> fórmula infantil exclusiva comparada com aleitamento não exclusivo (aleitamento + fórmula + outros)   |  |
| <b>Misto 3:</b> fórmula infantil não exclusiva (fórmula + aleitamento + outros) comparada com aleitamento não exclusivo (aleitamento + fórmula + outros)    |  |
| Específico: fração do uso de fórmula infantil em uma escala contínua (0% a 100%) ou em uma escala discreta (nenhum, ocasionalmente, frequentemente, sempre) |  |
| <b>FI inespecífica:</b> fórmula infantil <i>sim</i> ou <i>não</i> . Sem definição de grupo de comparação  |  |
| <b>AM inespecífico:</b> aleitamento <i>sim</i> ou <i>não</i> . Sem definição de grupo de comparação   |  |
| Misto (indicar os alimentos envolvidos)   |  |

|  |  |
|--|--|
| Quantidade de consumo de fórmula infantil  |  |
| <b>Tipo de fórmula infantil:</b><br>Líquida concentrada; Líquida pronta para beber; Pó<br>À base de soja; à base de leite de vaca  |  |
| Marca da fórmula infantil  |  |
| <b>Período de consumo de fórmula infantil</b><br>Durante à noite; Durante o dia  |  |
| <b>Açúcar adicionado à fórmula:</b><br>sim (especificar o tipo de açúcar e a quantidade); não  |  |
| <b>Concentração de flúor na fórmula infantil</b><br>Relatada<br>Estimativa histórica: avaliado muitos anos depois da fórmula ter sido consumida<br>Não relatada  |  |
| <b>Concentração de flúor na água:</b><br>Fixa: sem variação entre os participantes<br>Variabilidade geográfica: participantes morando em áreas com diferentes níveis de flúor na água<br>Variabilidade secular: nível de flúor mudou com o passar dos anos<br>Inespecífico ou não relatado             |  |
| <b>Escovação bucal:</b><br>Relatado o hábito de escovação; Não relatado  |  |
| <b>Medidas de desfecho</b>   |  |
| Medida de cárie  |  |
| Ponto de corte da medida de cárie  |  |
| <b>Dentição</b><br>Decídua; Permanente; Mista  |  |
| Dentes examinados  |  |
| <b>Análise:</b><br>Variável discreta: binária/politômica com modelos de regressão logística<br>Variável contínua: com modelos de regressão linear  |  |
| <b>Açúcar como causa da associação</b><br>Relatado: informação sobre o açúcar adicionado à FI determina qual porcentagem do efeito da FI na cárie é estimada para ser relacionada com o açúcar; ou estratificação dos dados; ou teste para interação estatística<br>Não relatado                       |  |
| <b>Mamadeira noturna como causa da associação</b><br>Relatado: informação sobre período de consumo da FI determina qual porcentagem do efeito da FI na cárie é estimada para ser relacionada com o período (noturno); ou estratificação dos dados; ou teste para interação estatística<br>Não relatado |  |
| <b>Ajuste para confundimento:</b> nenhum; ou listar variáveis  |  |
| <b>Ajuste para conteúdo de açúcar na fórmula:</b> sim; não   |  |
| <b>Ajuste para período de consumo da fórmula:</b> sim; não   |  |
| Fatores de risco adicionais avaliados no estudo  |  |
| <b>Medida de variabilidade</b><br>OR e intervalo de confiança=<br>Valor de p=<br>Diferença entre médias=   |  |

|   |  |
|---|--|
| <p><i>Quando a medida de risco não é apresentada, extrair os seguintes dados</i></p> <p><u>Se variável discreta:</u><br/> Número total na análise=<br/> <br/> Uso de fórmula infantil<br/>   número de participantes no grupo cárie=<br/>   número de participantes no grupo sem cárie=<br/> <br/> Uso de leite materno e/ou outro<br/>   número de participantes no grupo cárie=<br/>   número de participantes no grupo sem cárie=</p> <p><u>Se variável contínua:</u><br/> Número total na análise=<br/> <br/> Uso de fórmula infantil<br/>   Número de participantes=<br/>   Média de cárie e desvio-padrão=<br/> <br/> Uso de leite materno e/ou outro<br/>   Número de participantes=<br/>   Média de cárie e desvio-padrão=</p> <p>Obs: Outras medidas</p> |  |
| <p><b>FI versus AM – objetivo primário da pesquisa: sim; não</b></p>  |  |



## Apêndice K. Avaliação da qualidade dos estudos. Capítulo 3.

K1. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa): estudos de caso-controle e transversais.

|  | Juambeltz<br>1993 | Ayhan<br>1996 | Oulis<br>1999 | Kroll<br>1967 | Walton<br>1981 | Shantinath<br>1996 | al<br>Ghanim<br>1998 | Ramos-<br>Gomez<br>1999 | Hallet<br>2002 |
|--|-------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|--------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| <b>SELEÇÃO</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>1) Exame da cárie</b>   | b                 | b             | b             | b             | a              | b                  | a                    | b                       | a              |
| a) exame clínico e concordância inter-examinador relatada*   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) exame clínico e sem concordância inter-examinador   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| c) prontuários clínicos  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| d) auto-relato   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>2) Representatividade dos indivíduos com cárie</b>  | b                 | b             | b             | b             | b              | b                  | a                    | b                       | a              |
| a) todas as crianças com cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                                  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) crianças com cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória            |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>3) Representatividade dos indivíduos sem cárie</b>  | b                 | b             | b             | b             | b              | b                  | a                    | b                       | A              |
| a) todas as crianças sem cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                                  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) crianças sem cárie selecionadas em escolas diferentes, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>COMPARABILIDADE</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>1) Controle para fatores de confundimento</b>   | c                 | c             | c             | c             | c              | c                  | a/b                  | c                       | a/b            |
| a) estudos controlam para alimentação infantil noturna*  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) estudos controlam para fatores adicionais: açúcar adicionado à mamadeira/escovação dentária/condição socioeconômica*                |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| c) Sem ajuste para estes fatores   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>AVALIAÇÃO DA FÓRMULA INFANTIL</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>1) Avaliação das práticas de alimentação infantil</b>   | b                 | b             | b             | b             | b              | b                  | b                    | b                       | B              |
| a) prontuários e registros seguros (por exemplo, prontuários de clínica)*  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) entrevista estruturada com todas as crianças entre as idades de 2 e 7*  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| c) entrevista estruturada quando a criança é mais velha ou igual a 8   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>2) Mascaramento dos entrevistadores quanto à condição de caso/controle</b>  | a                 | NR            | NR            | NR            | NR             | NR                 | NR                   | b                       | A              |
| a) entrevistadores cegos ou mesmo questionário auto-aplicável para casos e controles*  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) não   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>3) Taxa de não-resposta ao questionário e exame</b>   | NR                | NR            | NR            | NR            | NR             | NR                 | NR                   | NR                      | NR             |
| a) mesma taxa para indivíduos com o sem cárie*   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) taxa de não resposta < 20%  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| c) taxa de resposta diferente  |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>1) Descrição dos resultados</b>   | a                 | a             | a             | a             | a              | a                  | a                    | a                       | a              |
| a) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade presentes para as medidas de desfecho primário*                   |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| b) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade ausentes para as medidas de desfecho primário                     |                   |               |               |               |                |                    |                      |                         |                |
| <b>GERAL</b>   | <b>3</b>          | <b>2</b>      | <b>2</b>      | <b>2</b>      | <b>3</b>       | <b>2</b>           | <b>7</b>             | <b>2</b>                | <b>8</b>       |

## Apêndice K. Avaliação da qualidade dos estudos. Capítulo 3.

K1. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa): estudos de caso-controle e transversais. Continuação.

|   | Hallet<br>2006 | Chan<br>2002 | Bray<br>2003 | Olmez<br>2003 | Jin<br>2003 | Rosenblatt<br>2004 | Vachirarojipan<br>2004 | Caplan<br>2008 | Mohebbi<br>2008 |
|---|----------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------------|------------------------|----------------|-----------------|
| <b>SELEÇÃO</b>  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>1) Exame da cárie</b>  | b              | a            | a            | b             | a           | a                  | a                      | b              | a               |
| a) exame clínico e concordância inter-examinador relatada*  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) exame clínico e sem concordância inter-examinador  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| c) prontuários clínicos   |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| d) auto-relato  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>2) Representatividade dos indivíduos com cárie</b>   | a              | a            | b            | b             | a           | a                  | a                      | b              | a               |
| a) todas as crianças com cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                       |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) crianças com cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>3) Representatividade dos indivíduos sem cárie</b>   | a              | a            | b            | b             | a           | a                  | a                      | b              | a               |
| a) todas as crianças sem cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades or amostra aleatória*                       |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) crianças sem cárie selecionadas em escolas, clínicas ou comunidades sem indicação de um processo de amostragem aleatória |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>COMPARABILIDADE</b>  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>1) Controle para fatores de confundimento</b>  | c              | c            | c            | c             | c           | c                  | c                      | c              | a/b             |
| a) estudos controlam para alimentação infantil noturna*   |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) estudos controlam para fatores adicionais: açúcar adicionado à mamadeira/escovação dentária/condição socioeconômica*     |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| c) Sem ajuste para estes fatores  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>AVALIAÇÃO DA FÓRMULA INFANTIL</b>  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>1) Avaliação das práticas de alimentação infantil</b>  | b              | b            | b            | b             | b           | b                  | b                      | b              | b               |
| a) prontuários e registros seguros (por exemplo prontuários de clínica)*  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) entrevista estruturada com todas as crianças entre as idades de 2 e 7*   |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| c) entrevista estruturada quando a criança é mais velha ou igual a 8  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>2) Mascaramento dos entrevistadores quanto à condição de caso/controle</b>   | a              | a            | a            | NR            | NR          | NR                 | NR                     | NR             | a               |
| a) entrevistadores cegos ou mesmo questionário suto-aplicável para casos e controles*                                       |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) não  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>3) Taxa de não-resposta ao questionário e exame</b>  | NR             | NR           | NR           | NR            | NR          | NR                 | b                      | NR             | NR              |
| a) mesma taxa para indivíduos com o sem cárie*  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) taxa de não resposta < 20%   |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| c) taxa de resposta diferente   |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>  |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>1) Descrição dos resultados</b>  | a              | a            | a            | a             | a           | a                  | a                      | a              | a               |
| a) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade presentes para as medidas de desfecho primário*        |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| b) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade ausentes para as medidas de desfecho primário          |                |              |              |               |             |                    |                        |                |                 |
| <b>GERAL</b>  | 5              | 6            | 4            | 2             | 5           | 5                  | 5                      | 2              | 8               |

## Apêndice K. Avaliação da qualidade dos estudos. Capítulo 3.

K2. Avaliação da qualidade dos estudos (Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa): estudos de coorte prospectivos e retrospectivos.

|  | Tank<br>1965 | Alaluusua<br>1990 | Wendt<br>1995 | Marshall<br>2005 | Schluter<br>2007 | Forsman<br>1974 | King<br>2003 | Bankel<br>2006 |
|--|--------------|-------------------|---------------|------------------|------------------|-----------------|--------------|----------------|
| <b>SELEÇÃO</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Representatividade do grupo Fórmula Infantil</b>   | NR           | NR                | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) crianças usando fórmula infantil selecionadas sem viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) crianças usando fórmula infantil selecionadas com viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>2) Seleção do grupo aleitamento materno/não Fórmula Infantil</b>  | NR           | NR                | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) crianças amamentadas selecionadas sem viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) crianças amamentadas selecionadas com viés de locais como escolas, clínicas ou hospitais  | b            | b                 | b             | b                | b                | a               | b            | b              |
| <b>3) Avaliação das práticas de alimentação infantil</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| a) prontuários e registros seguros (por exemplo prontuários de clínica)*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) entrevista estruturada com todas as crianças entre as idades de 2 e 7*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) entrevista estruturada quando a criança é mais velha ou igual a 8   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>COMPARABILIDADE</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Controle para fatores de confundimento</b>   | c            | c                 | c             | c                | c                | c               | c            | c              |
| a) estudos controlam para alimentação infantil noturna*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) estudos controlam para fatores adicionais: açúcar adicionado à mamadeira/escovação dentária/condição socioeconômica*  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) Sem ajuste para estes fatores   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>CÁRIE</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Exame da cárie</b>   | b            | b                 | b             | a                | d                | b               | b            | b              |
| a) exame clínico e concordância inter-examinador relatada*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) exame clínico e sem concordância inter-examinador   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) prontuários clínicos  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| d) auto-relato   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>2) Mascaramento dos entrevistadores quanto às práticas de alimentação infantil</b>  | NR           | NR                | NR            | a                | b                | a               | NR           | NR             |
| a) sim (ou registros independentes)*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) não   | a            | a                 | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| <b>3) O acompanhamento foi suficiente para o desfecho ocorrer</b>  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| a) sim (1-3 anos – erupção da dentição decídua)*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) não   | c            | c                 | b             | c                | c                | b               | c            | b              |
| <b>4) Adequação do acompanhamento das coortes</b>  |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| a) completo acompanhamento/ taxa de resposta – todos os sujeitos levados em conta*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) sujeitos perdidos durante acompanhamento ou não-respondentes sem chance de introduzir viés – número perdido pequeno -> 80% acompanhamento/resposta, e descrição das perdas por grupo* |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| c) taxa de acompanhamento < 80% e /ou sem descrição das perdas   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>1) Descrição dos resultados</b>   | a            | a                 | a             | a                | a                | a               | a            | a              |
| a) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade presentes para as medidas de desfecho primário*   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| b) # de observações, estimativas de ponto e medidas de variabilidade ausentes para as medidas de desfecho primário   |              |                   |               |                  |                  |                 |              |                |
| <b>GERAL</b>   | 3            | 3                 | 6             | 7                | 5                | 7               | 5            | 6              |

Autorizo a reprodução deste trabalho, desde que citada a fonte.  
Araçatuba, 25 de junho de 2009.

*Lívia Guimarães Zina*