

**CRONOLOGIA DE ERUPÇÃO DENTÁRIA  
DECÍDUA EM QUATRO COORTES BRASILEIRAS  
(BRISA)**

**SÃO LUÍS, MA  
NOVEMBRO – 2019**

**RAFIZA FELIX MARÃO MARTINS**

**CRONOLOGIA DE ERUPÇÃO DENTÁRIA DECÍDUA EM QUATRO  
COORTES DE NASCIMENTO BRASILEIRAS (BRISA)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Erika Barbara Abreu  
Fonseca Thomaz

**SÃO LUÍS, MA  
NOVEMBRO – 2019**

**CRONOLOGIA DE ERUPÇÃO DENTÁRIA DECÍDUA EM QUATRO  
COORTES DE NASCIMENTO BRASILEIRAS (BRISA)**

Rafiza Felix Marão Martins

Tese aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ pela banca examinadora  
constituída dos seguintes membros:

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dra. Erika Barbara Abreu Fonseca Thomaz  
Orientadora  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dra. Ana Estela Haddad  
Examinadora Externa à PGSC  
Universidade de São Paulo

---

Prof. Dra. Maria da Conceição Pereira Saraiva  
Examinadora Externa à PGSC  
Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto

---

Prof. Dr. Fernando Lamy Filho  
Examinador Interno  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro  
Examinadora Interna  
Universidade Federal do Maranhão

Dedico este trabalho aos meus pais,  
Eliezer do Carmo Martins Filho e  
Cristina Felix Marão Martins.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, nosso Senhor, toda a honra e toda a glória. As minhas vitórias serão sempre dedicadas a Ele.

À minha mãe, Cristina, pelas orações, por todo amor, carinho, cuidado e incentivo. Ela foi a minha principal motivação nessa reta final. Sem o amor que sentimos uma pela outra, eu não conseguiria!

Ao meu pai, Eliezer, pelo exemplo, carinho, amor, força, presença constante e cuidado. A ambos, por terem dedicado suas vidas para formação pessoal e profissional de suas filhas. Sem os ensinamentos de vocês, nunca chegaria até aqui. Amo-os sem medida!

À minha irmã Gabriela, pelo carinho, compreensão e companheirismo. Amo-a demais!

À minha orientadora Erika Thomaz, por todos esses oito anos de orientação. Quantos aprendizados nesse período! Com ela eu escrevi meu primeiro resumo de trabalho científico, apresentei os primeiros trabalhos, escrevi os primeiros projetos, primeira coleta de dados, etc. Foi ela que me apresentou à vida acadêmica e me incentivou a trilhar por esse caminho. Meu espelho de profissional dedicada, apaixonada e cuidadosa. Professora-amiga, compreensiva, mãezona, acolhedora, sensível. Quantos momentos vivemos juntas, né? Obrigada por tudo! Nunca serei capaz de agradecer o tanto que você merece!

Às minhas amigas Eduarda Boga e Elisa Costa. Assim que saiu o edital para a prova, eu corri para elas. Sabia que poderia contar com o apoio de vocês. Compartilhamos resumos, estudamos juntas, demos força uma a outra. Eu e Duda sonhávamos em ser da mesma turma novamente, tal qual o mestrado. Só consegui comemorar de verdade após o resultado final, quando vi o nome das três. Espero poder contar com essas amigas a vida toda!

À minha querida Francelena de Sousa, que sempre muito disponível e prestativa, ajudou todas as vezes que precisei. Compartilhar conhecimento é uma virtude dos mais sábios!

Às minhas primas-irmãs, por sempre estarem presentes nos melhores (e piores) momentos da minha vida. Obrigada por tornarem a caminhada mais leve no momento mais difícil da minha vida!

À minha turma 2016/2020, pelo convívio e aprendizagem. Um agradecimento todo especial às queridas Eduarda Gomes, Francelena de Sousa e Maylla Luana, pela importante parceria nesses anos de doutorado. Pelas conversas, risadas e companheirismo ao partilhar momentos bons e outros difíceis. Obrigada pelas amizades sólidas para uma vida inteira. Amo-as!

À professora Alcione Miranda, que tem trabalhado conosco desde 2016 no ajuste do modelo. Ela abraçou o trabalho como se fosse dela (e é!), debruçou-se sobre ele, mesmo com tantas demandas a cumprir. Não hesitou em sanar dúvidas quando precisei. Também vou sentir saudade das nossas conversas nos dias de reuniões.

À professora Maria da Conceição Saraiva, por todo o apoio durante o período que estive em Ribeirão Preto-SP, pela ajuda na digitação das fichas e pelos conhecimentos compartilhados. Parabéns pela sua entrega à ciência!

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão. Obrigada por tanto conhecimento compartilhado e por despertar em mim o amor pela Saúde Coletiva!

À Ana Basília dos Reis Oliveira (Aninha), por todos esses anos de amizade, por todo o apoio e auxílio sempre que precisei, desde a época da bolsa BATI, mestrado e doutorado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento do estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES  
Ao Projeto BRISA, incluindo coordenadores, supervisores de campo, coletadores e digitadores.

Às gestantes e seus filhos, pela disponibilidade em constituir os objetos de pesquisa.

À Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão, especialmente às funcionárias Sônia e Leila.

“Buscai, antes, o reino de Deus, e todas estas coisas vos serão acrescentadas.”  
Lucas 12:31

## LISTA DE FIGURAS

### TESE

Figura 1 – Fluxograma amostral da coorte de pré-natal do projeto BRISA em São Luís-MA, Brasil, 2010-2013.....	104
Figura 2 - Fluxograma amostral da coorte de pré-natal do projeto BRISA em Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2010-2013 .....	105
Figura 3 - Fluxograma amostral da coorte de nascimentos do projeto BRISA em São Luís-MA, Brasil, 2010-2013 .....	106
Figura 4 - Fluxograma amostral da coorte de nascimentos do projeto BRISA em Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2010-2013 .....	107
Figura 5- Modelo teórico causal para o efeito do nascimento pré-termo na CEDD.....	108

### ARTIGO 1

Figura 1 – Gráfico box plot para o número de dentes erupcionados por idade. São Luís-MA e Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2013-2014 .....	62
Figura 2 – Curva de referência do número de dentes erupcionados por idade em uma população brasileira. São Luís-MA e Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2013-2014 .....	63

### ARTIGO 2

Gráfico 1 - Média do número de dentes erupcionados por faixa etária em crianças de 12 a 36 meses em São Luís-MA, Brasil, 2010-2013 .....	92
--	----



## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1:

Tabela 1 – Frequência de crianças com cada elemento dentários erupcionado e média de dentes erupcionados por sexo. São Luis and Ribeirao Preto, 2013-2015.....	70
Tabela 2 – Estimação do número de dentes erupcionados por percentis. São Luís-MA, Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2013-2014 .....	71

### ARTIGO 2:

Tabela 1 – Presença de elementos decíduos erupcionados por grupo de idade estudado. São Luís-MA, Brasil, 2010-2013 .....	93
Tabela 2 – Características da amostra estudada de acordo com as variáveis independentes do estudo. São Luís-MA, Brasil, 2010-2013 .....	94
Tabela 3 – Análises ajustada e não ajustada do número de dentes presentes em relação às co-variáveis de três grupos hierárquicos. São Luís-MA, Brasil. 2013-2014.....	95
Tabela 4 – Análises ajustada e não ajustada do número de dentes presentes em relação às co-variáveis de três grupos hierárquico, com correção da idade das crianças. São Luís-MA, Brasil. 2013-2014.....	96

### TESE:

Tabela 1 – Distribuição das crianças por faixa etária do projeto BRISA. São Luís-MA e Ribeirão Preto-SP, 2010-2013.....	110
---	-----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	- Associação Brasileira de Estudos Populacionais
AME	- Aleitamento Materno Exclusivo
BCCG	- Box-Cox Cole & Green distribution
BCPE	- Box-Cox power exponencial
BCT	- Box-Cox-t
BPN	- Baixo peso ao nascer
BRISA	- Etiologic factors of preterm birth and consequences of perinatal factors on child health: birth cohorts in two Brazilian cities – BRISA
CEDD	- Cronologia de Erupção Dentária Decídua
DEC	- Deciduous Eruption Chronology
IG	- Idade gestacional
IR	- Incidence Ratio
NPT	- Nascimento pré-termo
PTB	- Preterm Birth

## LISTA DE SÍMBOLOS

- $\mu$  - Mediana
- $\Sigma$  - Variabilidade
- $N$  - Assimetria
- $T$  - Curtose
- $E$  - Transformação de potência de idade

,

MARTINS, Rafiza, **Cronologia de erupção dentária decídua em quatro coortes de nascimento brasileiras (BRISA)**, 2019, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 137p.

## RESUMO

**Introdução:** A tabela da “cronologia de erupção dentária decídua humana” de Logan (1935), modificada por McCall e Schour (1949), é aceita mundialmente como padrão desde então, apesar de seus resultados estarem baseados em uma metodologia imprecisa bem como na avaliação de crianças de regiões com alto nível de desenvolvimento socioeconômico. A erupção dentária decídua é um fenômeno que segue um ritmo cronológico e pode sofrer influência de uma série de fatores ambientais, além dos genéticos. Dentre eles, é possível que o nascimento pré-termo (NPT) esteja relacionado com o atraso na cronologia de erupção. **Objetivos:** Elaborar uma curva de referência de cronologia de erupção dentária decídua, bem como avaliar o efeito do NPT na cronologia de erupção dentária decídua. **Métodos:** No primeiro artigo, utilizou-se uma amostra de 3.733 crianças, entre 12 e 36 meses, provenientes das quatro coortes que compõem o BRISA. O delineamento do estudo foi transversal aninhado a esta coorte. Elaborou-se uma curva de referência com o número de dentes erupcionados por idade, utilizando o método *Generalized Additive Models for Location, Scale, and Shape* (GAMLSS). A variável explicativa foi a idade da criança corrigida e a variável dependente foi o número de dentes erupcionados. No segundo artigo, realizou-se um estudo longitudinal, na cidade de São Luís-MA, com 1.769 crianças, avaliadas ao nascimento e no segundo ano de vida. As variáveis de exposição foram sexo, classe econômica, cor da pele, idade corrigida ou cronológica e NPT. O desfecho foi a cronologia, avaliada por meio do número de dentes decíduos irrompidos no seguimento do segundo/terceiro ano em T2. A associação entre NPT e o número de dentes irrompidos foi avaliada por regressão binomial negativa, com análise hierarquizada. **Resultados:** De acordo com a curva de referência elaborada, aos 12 meses de idade, 25% das crianças apresentavam até quatro dentes irrompidos, enquanto 75% possuíam até sete. Aos 24 meses de idade, 5% tinham menos de 12 dentes, enquanto 75% tinham 18 ou mais. Aos 36 meses, cerca de 50% da população estudada possuía a dentição decídua completa (20 dentes). Na análise com a idade cronológica, a maior idade e a cor de pele parda foram associadas ao maior número de dentes irrompidos, enquanto o NPT associou-se ao menor número. Quando a idade das crianças foi corrigida,

o NPT não permaneceu associado ao número de dentes irrompidos. **Conclusões:** uma vantagem de termos utilizado uma curva de referência para o número de dentes erupcionados por idade é que esse método estatístico sofisticado pode descrever a evolução do desenvolvimento de uma criança com padrões comparativos, auxilia na assistência pediátrica, na estimativa da idade das crianças, na avaliação do crescimento e desenvolvimento somático, além de identificar um sinal de patologias adjacentes. Não houve associação entre o sexo e a cronologia de erupção. Delay in eruption chronology is related to children's age, but not necessarily to BTB.

**Palavras-chave:** Erupção dentária; Técnicas de Estimação; Nascimento Prematuro.

MARTINS, Rafiza, **Cronologia de erupção dentária decídua em quatro coortes de nascimento brasileiras (BRISA)**, 2019, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 137p.

## ABSTRACT

**Introduction:** Logan's (1935) "human deciduous tooth eruption chronology" table, modified by McCall and Schour (1949), has long been accepted worldwide as a standard, although its results are based on an inaccurate methodology as well as evaluation of children from regions with a high level of socioeconomic development. Deciduous tooth eruption is a phenomenon that follows a chronological rhythm and can be influenced by some environmental factors besides genetic ones. Among them, it is possible that preterm birth (PTB) is related to the delay in eruption chronology. **Objectives:** To develop a reference curve for deciduous tooth eruption as well as to evaluate the effect of preterm birth on deciduous tooth eruption chronology. **Methods:** In the first article, a sample of 3,733 children, aged 12 to 36 months, from the four cohorts that make up the BRISA was used. The study design was cross-sectional. A reference curve was drawn with the number of erupted teeth by age using the *Generalized Additive Models for Location, Scale, and Shape* (GAMLSS) method. The explanatory variable was the corrected child's age and the dependent variable was the number of erupted teeth. In the second article, a longitudinal study was conducted in the city of São Luís-MA, with 1,769 children evaluated at birth and in the second year of life. Exposure variables were gender, economic class, skin color, corrected or chronological age and PTB. The outcome was chronology, assessed by the number of deciduous teeth erupted at T2. The association between PTB and the number of erupted teeth was evaluated by a negative binomial regression with hierarchical analysis. **Results:** According to the elaborated reference curve, at 12 months of age, 25% of children had four or less erupted teeth, while 75% had seven or fewer. At 24 months of age, 5% had less than 12 teeth, while 75% had 18 or more. At 36 months, about 50% of the study population had complete deciduous dentition (20 teeth). In the analysis with chronological age, older age and brown skin color were associated with the largest number of erupted teeth, while PTB was associated with the smaller number. When the age of the children was corrected, preterm birth did not remain associated with the number of erupted teeth. **Conclusions:** An advantage of using a reference curve for the number of erupted teeth by age is that this sophisticated statistical

method can describe the developmental evolution of a child with comparative patterns, assists pediatric care, estimates children's ages, assesses of somatic growth and development, and identify a sign of adjacent pathologies. There was no association between sex and eruption chronology. The association between PTB and delayed eruption chronology seems to be related only to the age of children, and not necessarily to PTB.

**Keywords:** Tooth eruption; Estimation techniques; Premature birth.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>OBJETO DE ESTUDO</b> .....	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>24</b>
<b>5</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Considerações iniciais</b> .....	<b>25</b>
<b>5.2</b>	<b>Cronologia de erupção dentária decídua</b> .....	<b>26</b>
<b>5.3</b>	<b>Fatores associados à cronologia de erupção dentária decídua</b> .....	<b>32</b>
<b>5.4</b>	<b>Associação entre NPT e cronologia de erupção dentária decídua</b> .....	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>40</b>
<b>6.1</b>	<b>Delineamento do estudo</b> .....	<b>40</b>
<b>6.1.1</b>	<b>Coortes de pré-natal</b> .....	<b>40</b>
<b>6.1.2</b>	<b>Coortes de nascimento</b> .....	<b>41</b>
<b>6.2</b>	<b>Local do estudo</b> .....	<b>41</b>
<b>6.3</b>	<b>Definição da população do estudo</b> .....	<b>42</b>
<b>6.3.1</b>	<b>Amostra das coortes de pré-natal</b> .....	<b>42</b>
<b>6.3.3</b>	<b>Crterios de inclusão, não inclusão e exclusão</b> .....	<b>45</b>
<b>6.4</b>	<b>Procedimentos de Coleta dos Dados e Variáveis do Estudo</b> .....	<b>45</b>
<b>6.4.1</b>	<b>Variáveis independentes</b> .....	<b>46</b>
<b>6.4.2</b>	<b>Variáveis dependentes:</b> .....	<b>47</b>
<b>6.5</b>	<b>Estratégias para a redução de vieses</b> .....	<b>48</b>
<b>6.6</b>	<b>Análise Estatística</b> .....	<b>49</b>
<b>6.7</b>	<b>Aspectos Éticos:</b> .....	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>55</b>
<b>7.1</b>	<b>Artigo 1</b> .....	<b>55</b>
<b>7.2</b>	<b>Artigo 2</b> .....	<b>75</b>
<b>8</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>97</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>98</b>
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>104</b>



<b>ANEXOS.....</b>	<b>111</b>
--------------------	------------

## 1 INTRODUÇÃO

A erupção dentária compreende uma série de eventos que culminam com o aparecimento da coroa dentária no rebordo gengival dos indivíduos. Durante a erupção, o dente migra da sua posição intraóssea até sua posição funcional, ou seja, em oclusão. Devido à regularidade com que os dentes emergem na boca, costuma-se considerar o processo de erupção dentária como um indicador do crescimento e desenvolvimento infantil (BASTOS et al., 2007; KOUSSOULAKOU; MARGARITIS; KOUSSOULAKOS, 2009) e fornece bases para compreensão da atividade funcional do indivíduo (FERREIRA, L. et al., 2015; FOLAYAN et al., 2007; HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005).

O conhecimento sobre a cronologia de erupção dentária decídua (CEDD), ou seja, o tempo ou a idade média em que cada dente decíduo surge na cavidade oral de crianças, é de interesse tanto para os pesquisadores e profissionais, quanto para os pais, pois quando este fenômeno não segue uma evolução considerada natural, há mudanças no padrão de mastigação da criança e alterações no crescimento dos dentes e da boca (LIVERSIDGE; MOLLESON, 2004; PATRIANOVA; KROLL; BÉRZIN, 2010).

Há certos intervalos normais na sequência de erupção decídua. Geralmente inicia-se com a erupção dos incisivos centrais, seguido dos laterais, primeiros molares, caninos e segundos molares, sendo que, de maneira geral, os inferiores antecedem os superiores, o que é favorável para o desenvolvimento correto da oclusão (AFFAN; EID, 2014; HU et al., 2014). Entretanto, mesmo que a erupção dos dentes decíduos siga um ritmo cronológico, esta pode sofrer influência de uma série de fatores ambientais, além dos genéticos (BOCKMANN; HUGHES; TOWNSEND, 2010; HUGHES et al., 2007).

A tabela da “Cronologia de erupção dentária decídua humana” de Logan (1935) foi o primeiro relato científico do desenvolvimento dentário e eruptivo. Ela foi modificada por McCall e Schour (1949) e aceita mundialmente como padrão por muito tempo, apesar de seus resultados estarem baseados em uma amostra pequena, com metodologia imprecisa e utilizando crianças de regiões com alto nível de desenvolvimento socioeconômico (LOGAN, 1953; MCCALL; SCHOUR, 1949). Esta classificação ainda

aparece em livros de odontologia e medicina, embora outros pesquisadores tenham apontado que a erupção ocorria pelo menos dois meses mais tarde (LUNT e LAW, 1974).

Mais recentemente, estudos realizados na Europa (BURGUENO TORRES; MOURELLE MARTINEZ; DE NOVA GARCIA, 2015; PSOTER et al., 2003; WOODROFFE et al., 2010), Ásia (CHOI; YANG, 2001; EL-BATRAN; ABOU-ZEID; SOLIMAN, 2002; GUPTA et al., 2007; KOHLI et al., 2014; PRAKASH BARAL et al., 2014), África (FOLAYAN et al., 2007; OZIEGBE et al., 2008) e América (NANDA, 1960) evidenciaram que o momento em que os dentes emergem na cavidade oral e a sequência fisiológica variam em relação ao local do estudo.

No Brasil, foram identificados apenas cinco estudos sobre essa temática (BRANDÃO; ROCHA, 2004; FERREIRA et al., 2015; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; PATRIANOVA et al., 2010; TAMBURÚS; CONRADO; CAMPOS, 1977). A maioria concentra-se no Sul/Sudeste (FERREIRA et al., 2015; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; PATRIANOVA et al., 2010; TAMBURÚS et al., 1977) e possui delineamento transversal (BRANDÃO; ROCHA, 2004; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; PATRIANOVA et al., 2010). Além disso, alguns apresentam amostras pequenas (TAMBURÚS et al., 1977; FERREIRA et al., 2015) e de conveniência. (PATRIANOVA et al., 2010; FERREIRA et al., 2015).

Há indícios de que fatores como etnia (WARREN et al., 2016), sexo (AKTOREN et al., 2010; BRANDÃO; ROCHA, 2004; CORREA-FARIA et al., 2013; PATRIANOVA et al., 2010), nascimento pré-termo (NPT), baixo peso ao nascer (BPN) (AKTOREN et al., 2010; BASTOS et al., 2007; NTANI et al., 2015; PAVICIN et al., 2016) e estado nutricional infantil (BASTOS et al., 2007; HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005) estejam relacionados com as diferenças entre os momentos de erupção dentária. Não está bem estabelecido se a erupção dentária varia de acordo com o nível de desenvolvimento socioeconômico local e situação socioeconômica do indivíduo (OZIEGBE et al., 2009).

Em Ribeirão Preto, Sudeste do Brasil, região com altos indicadores socioeconômicos, um estudo longitudinal com 70 crianças identificou o início da erupção dos dentes decíduos aos nove meses. Os incisivos centrais inferiores foram os primeiros dentes a erupcionar, enquanto os últimos dentes foram os segundos molares, aos 27 meses (TAMBURÚS et al., 1977).

Em Salvador, no Nordeste brasileiro, o início da erupção na dentição decídua ocorreu aos 7,23 meses (BRANDÃO et al., 2004), mais cedo, portanto, que em Ribeirão Preto (TAMBURÚS et al., 1977). Este dado discorda das evidências de que o nível de desenvolvimento socioeconômico local mais alto pode estar associado a padrões de erupção mais precoce (FOLAYAN et al., 2007; OZIEGBE et al., 2009). Não há estudos que tenham avaliado a cronologia de erupção dentária em São Luís, capital do Maranhão, um dos estados mais pobres do Brasil.

Outro aspecto ainda controverso na etiologia de alterações da CEDD é o possível efeito do NPT. Como esse fenômeno está relacionado ao desenvolvimento físico, crianças com menor idade gestacional, menor peso ao nascer e mais problemas sistêmicos tenderiam a ter uma erupção tardia dos dentes decíduos (AHMAD; BISTER; COBOURNE, 2006; DE SOUZA; MANJU; HEGDE, 2018; VISCARDI; ROMBERG; ABRAMS, 1994). Ganho diário de peso, idade, amamentação, inclusão de suplementos vitamínicos, períodos de intubação e presença de apneia do NPT são fatores que poderiam interferir na erupção dos dentes decíduos, pois essas situações estão associadas ao desenvolvimento da criança (LI; HU, 2017; NETO; FALCAO, 2014; NUNN; MURRAY; SANDLER, 2011; VISCARDI et al., 1994).

Portanto, estudos apontam que a erupção dentária decídua pode ser atrasada em crianças com NPT. Ramos et al. (2006), Aktoren et al. (2010), Neto et al. (2014) e Ntani et al. (2015) demonstraram um ligeiro atraso no desenvolvimento da dentição em crianças pré-termo. Em outros trabalhos, esta associação já não aparece (AKTOREN et al., 2010; BASTOS et al., 2007).

Porém, estudos sobre o crescimento e desenvolvimento de crianças com NPT e BPN indicam que, embora algumas complicações possam estar presentes, no crescimento físico algum tempo após o nascimento, elas geralmente são corrigidas pelo *catch-up* de crescimento (FENTON et al., 2017).

Apenas dois destes trabalhos realizam correção para a idade gestacional de crianças (NETO; FALCAO, 2014; PAVICIN et al., 2016). Em ambos, a associação com o NPT não permaneceu. No entanto, não foram realizados ajustes para raça e condição socioeconômica.

O estudo da erupção dentária decídua e permanente reveste-se da mesma importância, todavia a quantidade de trabalhos publicados sobre o último seja muito mais

expressiva (PATRIANOVA et al., 2010). Há poucos estudos sobre a cronologia de erupção dentária decídua no Brasil, bem como poucos trabalhos sobre a associação entre NPT e cronologia de erupção. A maioria apresenta amostra pequena e realiza apenas análises univariadas para verificar esta associação, bem como não ajustam estas análises para importantes variáveis socioeconômicas e demográficas, como raça, a renda e sexo.

Assim, diante das lacunas ainda existentes na compreensão dos fatores relacionados e de uma referência de cronologia de erupção dentária da população brasileira, justifica-se a realização da presente investigação que pretende descrever a CEDD em crianças de quatro coortes brasileiras; elaborar uma curva de número de dentes presentes de acordo com a idade, e ainda estudar o efeito do NPT na CEDD, comparando os resultados das análises com e sem idade gestacional corrigida para NPT, em uma amostra representativa.

## 2 JUSTIFICATIVA

A estimação da cronologia de erupção dentária decídua é uma importante ferramenta para o cuidado infantil, permitindo o melhor acompanhamento do desenvolvimento das mesmas, auxiliando no diagnóstico de alterações relacionadas ao desenvolvimento de más oclusões, bem como na elaboração de planos de tratamento ortodôntico e odontopediátrico (BASTOS et al., 2007).

A presença dos elementos decíduos está relacionada com o desenvolvimento de funções importantes, como a mastigação, auxiliam no crescimento e desenvolvimento dos ossos e músculos da face, na fala, no alinhamento, localização e oclusão dos dentes permanentes, além de auxiliar na transição para uma alimentação pastosa (BASTOS et al., 2007; SAJJADIAN et al., 2010).

A cronologia de erupção dentária pode ser um importante indicador de crescimento e desenvolvimento infantil (BASTOS et al., 2007; DE ANGELIS et al., 2014), pois está relacionada a de uma série de ocorrências biológicas de crescimento somático, influenciadas por fatores genéticos e ambientais (DE SOUZA et al., 2018; FATEMIFAR; EVANS; TOBIAS, 2014).

Ademais, a identificação de alterações na cronologia pode indicar a presença de patologias subjacentes, como anodontias e impacções dentárias, bem como algumas síndromes, como a síndrome de Down, displasia ectodérmica, displasia cleidocraniana, ou, ainda, alterações hormonais (CHANDNA; BATHLA, 2011).

O estudo da erupção dentária decídua e permanente possui a mesma importância. Todavia, a quantidade de trabalhos publicados sobre a dentição decídua é muito mais expressiva. Talvez pela dificuldade na coleta de dados de crianças pequenas (PATRIANOVA et al., 2010).

Estudos com comparações da CEDD em diferentes populações demonstram resultados divergentes. No entanto, as comparações realizadas devem ser interpretadas com cautela, uma vez que os trabalhos utilizam dados de estudos publicados anteriormente, com abordagens metodológicas bastante diferentes (FERREIRA, L. et al., 2015; FOLAYAN et al., 2007; GUPTA et al., 2007; WOODROFFE et al., 2010).

Nessa perspectiva, é oportuna a elaboração de uma curva de referência de erupção dentária decídua, incluindo populações de duas cidades brasileiras com situações socioeconômicas contrastantes, Ribeirão Preto-SP e São Luís-MA, cujos dados tenham sido coletados no mesmo momento e ambos advindos de amostras representativas da população.

Alguns fatores têm sido associados às alterações na cronologia de erupção dentária, dentre eles, o NPT. Os resultados dos estudos que testam esta hipótese são divergentes. Além disso, a maioria destes estudos são transversais, o que implica em uma baixa força da evidência.

### **3 OBJETO DE ESTUDO**

Cronologia de erupção dentária decídua em crianças de até 36 meses em Ribeirão Preto/SP e em São Luís/MA e sua relação com o NPT;

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 Geral**

Avaliar a cronologia de erupção dentária decídua em crianças brasileiras.

#### **4.2 Específicos**

##### **Artigo 1:**

- Desenvolver curvas de referência de cronologia de erupção dentária decídua para crianças de duas cidades brasileiras, com correção para a idade gestacional;
- Analisar os elementos dentários presentes na dentição de crianças de 12 a 36 meses de idade em quatro coortes brasileiras;
- Comparar a cronologia de erupção dentária decídua entre os sexos masculino e feminino.

##### **Artigo 2:**

- Avaliar a frequência de cada elemento dentário decíduo por faixa etária estudada;
- Avaliar o efeito do nascimento pré-termo na CEDD, com e sem a idade corrigida.



## 5 REFERENCIAL TEÓRICO

### 5.1 Considerações iniciais

O desenvolvimento da dentição decídua humana tem início no período intrauterino, aproximadamente no final da quinta semana de gestação. Antes de emergirem na cavidade oral, os dentes já apresentam a formação e mineralização da coroa completas, enquanto a raiz continua sua formação por mais alguns meses após o nascimento, dependendo do elemento dentário (AHMAD et al., 2006; KOUSSOULAKOU et al., 2009).

Já a erupção dentária compreende uma série de movimentos que o dente produz desde a sua fase de germe, a partir do osso alveolar, até a cavidade oral. No entanto, ela tem sido limitada ao momento de erupção clínica, que é considerada uma parte deste processo. A erupção clínica consiste na primeira evidência de um dente através da gengiva, passando a pertencer ao ambiente bucal (FOLAYAN et al., 2007; KOUSSOULAKOU et al., 2009; LIVERSIDGE; MOLLESON, 2004).

A erupção dentária manifesta-se como um dos fenômenos que fazem parte do crescimento e desenvolvimento infantil e tem sido amplamente utilizada como um marcador de crescimento e desenvolvimento em crianças, sendo indicador apropriado de eventos biológicos que acompanham a criança em diferentes fases de sua vida, como o crescimento somático. Portanto, tem sido utilizada como uma forma de estimação da idade de crianças em populações onde não há registro de nascimento, bem como para avaliação do crescimento somático de crianças (DE ANGELIS et al., 2014; MANJUNATHA; SONI, 2014; SOLIMAN et al., 2012).

Ao longo do tempo, alguns estudos foram desenvolvidos com a finalidade de estabelecer a cronologia de erupção, ou seja, a época em que os dentes emergem na cavidade bucal e a sequência de erupção, que é a ordem na qual os dentes irrompem (BURGUENO TORRES et al., 2015; CATALA PIZARRO; CANUT BRUSOLA; PLASENCIA ALCINA, 1986; DUQUE et al., 2004; FERREIRA, L. et al., 2015; HU et al., 2014; LIVERSIDGE; MOLLESON, 2004; LUNT; LAW, 1974; OZIEGBE et al., 2008; PRAKASH BARAL et al., 2014; ROBERTO TAMBURUS, 1968; VONO et al., 1972; YAM et al., 2001). No entanto, nestes trabalhos os padrões de erupção não são suficientemente estabelecidos. A maioria destes resultados é obtida por meio de estudos

transversais, com pouco rigor metodológico. Além disso, os resultados apresentados por diferentes autores costumam ser bastante discordantes, de acordo com características da população estudada, como os fatores socioeconômicos e demográficos, origem étnica, bem como outros fatores ambientais. Ademais, os trabalhos que permitem classificar a cronologia de erupção como adequada, atrasada ou adiantada, são em geral, advindas de estudos realizados em diferentes períodos do tempo e populações.

## **5.2 Cronologia de erupção dentária decídua**

Em 1933, Logan; Kronfeld (1939), dissecaram maxilares humanos de recém-nascidos até 15 anos de idade e elaboraram uma tabela de cronologia de mineralização e erupção com base nesse estudo. McCall; Schour (1949) realizaram uma modificação desta tabela, que ainda hoje é considerada como um padrão, sendo citada na literatura médica atual. No entanto, além de ser um trabalho antigo, seus resultados estão baseados em uma amostra pequena e com metodologia imprecisa. Apesar disso, ela ainda aparece em livros de odontologia e medicina, mesmo após Lunt; Law (1974) reproduzirem um estudo semelhante e demonstrarem que a erupção ocorria pelo menos dois meses mais tarde.

É possível que o padrão de erupção dentária decídua seja influenciado por uma série de fatores hereditários e ambientais (AKTOREN et al., 2010; AL-BATAYNEH; SHAWEESH; ALSOREEKY, 2015; CORREA-FARIA et al., 2013; HU et al., 2014). Portanto, seria mais adequado que esses padrões sempre fossem obtidos da própria população na qual seriam aplicados, além da necessidade de uma amostragem mais precisa e incluindo grupos de risco para atrasos de erupção.

A literatura aponta que o período de erupção dos dentes decíduos na cavidade oral possui uma ampla variação, iniciando em média entre 4 e 10 meses após o nascimento. Aproximadamente no trigésimo mês de vida, a erupção dos 20 dentes decíduos na cavidade oral está quase completa. O primeiro dente a erupcionar é o incisivo central inferior. No entanto, há algumas variações em relação ao período de emergência e cada elemento dentário decíduo (BURGUENO TORRES et al., 2015; FERREIRA, L. et al., 2015; OZIEGBE et al., 2009; PRAKASH BARAL et al., 2014; SOLIMAN et al., 2011).

Com o objetivo de determinar o início, fim, o tempo médio da erupção dentária decídua e a cronologia, Rajic et al. (1999) realizaram um estudo com uma amostra de 1288 crianças da Croácia. A erupção dos dentes iniciou, em média, a partir de 4,2 meses, continuando até 41,5 meses, isto é, durante um período de 37,3 meses. Cada dente particular tem sua própria dinâmica de erupção. O tempo de erupção foi de 35,6 meses em meninos e 38,9 meses em meninas (RAJIC; RAJIC MESTROVIC; VUKUSIC, 1999).

Hulland et al. (2000) acompanharam o processo de erupção decídua, com o objetivo de determinar sua cronologia. Participaram do estudo 21 crianças que frequentavam creches em uma cidade da Austrália. Realizaram-se exames clínicos bucais diariamente durante sete meses. Os primeiros dentes a erupcionarem foram os incisivos centrais inferiores, em média aos nove meses e meio. O último dente foi o segundo molar superior, aproximadamente aos 24,4 meses.

No estudo realizado por El-Batran et al. (2002) com crianças do Egito, o início da erupção ocorreu, em média, aos seis meses de idade, o que corresponde a dois meses antes do período médio encontrado por Soliman et al. (2011), com crianças do mesmo país. Em ambos os estudos, o incisivo lateral e o canino emergiram primeiro na maxila e depois na mandíbula, enquanto os outros dentes iniciaram a erupção pelo osso mandibular.

No estudo de Soliman et al. (2011), a cronologia de erupção dos dentes decíduos das 1132 crianças egípcias avaliadas foi a seguinte: os incisivos centrais inferiores foram os primeiros dentes a surgir em uma média de oito meses em meninos e 7,9 meses em meninas. O tempo médio de surgimento do primeiro ao último dente foi de 17,8 meses na mandíbula e 15,8 meses na maxila para meninos e 22,1 e 20,1 meses, respectivamente para as meninas. O último dente a erupcionar foi o segundo molar decíduo superior, com 28,9.

Buscando esclarecer o tempo e a sequência de erupção dos dentes decíduos na Nigéria, foram avaliadas 1657 crianças entre três e 40 meses de idade, selecionadas aleatoriamente. O período entre a erupção do primeiro e o último dentes foi de 16,73 meses na mandíbula e 14,92 na maxila. Comparou-se, ainda, a cronologia de erupção encontrada com outros estudos de objetivo semelhante, realizados no Iraque (BAGHDADY; GHOSE, 1981), Arábia Saudita (AL-JASSER; BELLO, 2003), Estados Unidos (NANDA, 1960) e Irlanda (MAGNUSSON, 1982). Não houve diferenças entre as sequências de erupção. Algumas diferenças na cronologia foram significativas. Os

dentes inferiores 73 e 83 e os superiores 53 e 63 erupcionaram mais tarde do que em um país europeu, porém mais cedo do que no Iraque (BAGHDADY; GHOSE, 1981) e na Irlanda (MAGNUSSON, 1982). Os tempos de erupção foram semelhantes aos da Arábia Saudita (AL-JASSER; BELLO, 2003) e Estados Unidos (NANDA, 1960). A diferença no período em que estes estudos foram realizados pode estar interferindo nas diferenças encontradas, conforme Quadro 1 (FOLAYAN et al., 2007).

**Quadro 1:** Comparação da idade média de erupção dos dentes decíduos em crianças de diferentes países.

<b>Mandíbula</b>	<b>Nigéria</b>	<b>Irlanda</b>	<b>Iraque</b>	<b>Arábia Saudita</b>	<b>EUA</b>
Incisivo central	8.39 ± 2.93	6.89 ± 2.16	8.4 ± 2.2	8.49 ± 2.81	7.68
Incisivo lateral	13.42 ± 3.63	11.75 ± 2.63	14.3 ± 3.2	14.61 ± 3.60	13.32
Canino	19.75 ± 4.16	18.14 ± 2.28	20.3 ± 4.0	21.10 ± 3.73	20.52
Primeiro molar decíduo	16.08 ± 3.04	15.43 ± 2.47	17.0 ± 2.8	17.13 ± 2.73	16.44
Segundo molar decíduo	25.22 ± 4.98	23.74 ± 4.14	25.1 ± 5.3	27.97 ± 4.06	29.52
<b>Maxilla</b>					
Incisivo central	10.46 ± 3.32	9.21 ± 2.63	10.7 ± 2.7	11.20 ± 1.90	8.76
Incisivo lateral	13.19 ± 3.74	10.16 ± 3.08	11.4 ± 3.8	13.31 ± 2.72	11.76
Canino	19.55 ± 4.32	17.98 ± 2.87	19.9 ± 3.6	21.03 ± 3.66	20.76
Primeiro molar decíduo	16.35 ± 3.23	14.95 ± 2.05	17.4 ± 2.6	16.90 ± 3.36	16.32
Segundo molar decíduo	25.63 ± 5.45	25.11 ± 5.23	27.0 ± 5.3	28.25 ± 4.19	31.44

Fonte: FOLAYAN (2007).

Oziegbe et al. (2009), contudo, observaram diferenças ao estudarem a erupção nas crianças nigerianas de 4 a 36 meses. Os primeiros dentes erupcionaram aos seis meses, sendo os incisivos centrais inferiores, seguido do incisivo lateral inferior direito. Os incisivos centrais superiores erupcionaram aos nove meses seguido dos incisivos laterais superiores e incisivo lateral inferior esquerdo aos 12 meses; os primeiros molares superiores e inferiores aos 18 meses; os caninos superiores e inferiores entre 18 e 24 meses; os segundos molares entre 24 e 36 meses.

Em 2007, Gupta et al. (2007) avaliaram a cronologia de erupção de crianças nepalesas entre três e 60 anos de idades e compararam com estudos realizados na Arábia Saudita (AL-JASSER; BELLO, 2003), no Iraque (BAGHDADY; GHOSE, 1981), na Irlanda (MAGNÚSSON, 1982) e nos Estados Unidos (MUGONZIBWA et al., 2002). A ordem de erupção dos dentes decíduos mostrou que os incisivos inferiores irromperam mais cedo do que os incisivos superiores em ambos os sexos. A erupção do canino, primeiro e segundo molares superiores ocorreu mais cedo do que os seus homólogos inferiores em meninas, enquanto que em meninos todos os dentes inferiores erupcionaram antes, exceto os caninos. A erupção dos incisivos mostrou ligeiro atraso em crianças do sexo masculino quando comparada com crianças das outras nacionalidades.

Ao comparar o resultado do seu estudo (WOODROFFE et al., 2010) com o de três outros realizados anteriormente na Austrália (GOTJAMANOS; ORTON, 2003; HITCHCOCK et al., 1984; ROCHE; BARKLA; MARITZ, 1964), os autores concluíram que poderia haver uma tendência temporal de retardo na erupção dos dentes anteriores decíduos de crianças australianas. Porém, o período de emergência dos dentes posteriores estaria constante. Ou seja, o período até completar a erupção de toda a dentição decídua estaria diminuindo (WOODROFFE et al., 2010). Descobertas similares têm sido relatadas para a dentição permanente, com tempos de emergência de dentes, em geral, mais tarde do que os anteriormente relatados para crianças australianas (DIAMANTI; TOWNSEND, 2003). Existem, obviamente, limitações ao fazer estas comparações entre os estudos, pois há variações relativas à forma de obtenção dos dados, análise e desenho amostral.

Zadzinska et al. (2013) produziram dados sobre cronologia e sequência de surgimento dos dentes decíduos em crianças polacas com idades entre três e 36 meses de idades. A ordem típica do surgimento dos dentes - incisivo central, incisivo lateral, primeiro molar, canino, segundo molar - foi observada em 86,36% dos meninos e em 89,47% das meninas. O primeiro dente emergiu, em média: em meninos, aos 6,24 meses e em meninas, aos 7,07; mais cedo do que os períodos encontrados em alguns países com diferentes situações socioeconômicas (AL-BATAYNEH et al., 2015; GUPTA et al., 2007; OZIEGBE et al., 2008; SOLIMAN et al., 2011).

Na Coreia, uma amostra aleatória composta por 1070 crianças com idades entre quatro e 36 meses foi examinada para calcular as médias de tempo de erupção dos dentes decíduos. Os dentes decíduos nos meninos erupcionaram antes do que os das meninas,

enquanto os mandibulares erupcionaram mais cedo do que os homólogos maxilares (CHOI; YANG, 2001).

Warren et al. (2016) compararam o número de dentes presentes aos 12 meses de idade entre grupos de indianos e brancos/negros em uma amostra de 543 americanos. Os resultados demonstraram que os indianos apresentaram significativamente um maior número de dentes presentes que os brancos e negros americanos, em consonância com os estudos realizados anteriormente (PHIPPS; RICKS; BLAHUT, 2013; STEGGERDA; HILL, 1942). No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, pois nenhum destes estudos utilizou amostras representativas da população. Os autores comentam que a erupção dentária precoce, associada às baixas condições socioeconômicas, pode favorecer o desenvolvimento de cárie precoce na infância, porém não está claro o porquê a erupção dentária decídua parece acontecer mais cedo do que nas crianças indígenas americanas. Mesmo que as diferenças raciais na CEDD tenham sido reportadas anteriormente, existe uma lacuna na literatura em relação às explicações para estas diferenças.

No Brasil, há poucos estudos sobre a erupção dos dentes decíduos (BRANDÃO; ROCHA, 2004; FERREIRA, L. et al., 2015; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; PATRIANOVA et al., 2010; TAMBURÚS et al., 1977). A maioria concentra-se no Sul/Sudeste e todos possuem delineamento transversal (BRANDÃO; ROCHA, 2004; FERREIRA, L. et al., 2015; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; PATRIANOVA et al., 2010; TAMBURÚS et al., 1977). Além disso, alguns desses estudos são antigos e possuem amostras pequenas e sem representatividade (FERREIRA, L. et al., 2015; TAMBURÚS et al., 1977).

Tamburus et al. (1977) selecionaram 70 crianças que nasceram no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, a fim de estabelecer a idade média e sequência de erupção dos dentes decíduos utilizando um delineamento longitudinal. De acordo com os resultados, a erupção dos incisivos centrais inferiores ocorre aos nove meses; os incisivos centrais superiores aos 11 meses, seguido dos incisivos laterais superiores aos 12 meses e os inferiores aos 13 meses; os primeiros molares superiores aos 16 meses e os inferiores aos 17 meses; os caninos superiores aos 18 meses e os inferiores aos 19 meses; os segundos molares inferiores aos 26 meses e os superiores aos 27 meses.

Haddad et al. (1997), ao verificarem a cronologia e sequência de erupção dos dentes decíduos em 774 crianças, na faixa etária de 0 a 36 meses de idade, em Guarulhos, São Paulo, obtiveram a seguinte ordem eruptiva: incisivos centrais inferiores aos oito meses; incisivos centrais superiores aos dez meses; incisivos laterais superiores aos 12 meses e os inferiores aos 14 meses; os primeiros molares superiores e inferiores aos 16 meses; os caninos superiores e inferiores com 20 meses; os segundos molares inferiores com 27 meses e os superiores com 28 meses.

Brandão et al. (2004) realizaram um estudo transversal com o objetivo de avaliar a cronologia e a sequência de erupção dos dentes decíduos em crianças de ambos os sexos, de zero a 42 meses de idade, que nasceram em Salvador, Bahia. Foram examinadas, a partir de uma amostra aleatória, 2.434 crianças saudáveis, que se apresentaram para durante a Campanha Nacional de Multivacinação do ano 2000. Realizou-se exame odontológico para verificar a presença das unidades dentárias. Foi calculado o tempo médio de erupção de cada dente decíduo. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na idade média de erupção entre os dentes homólogos. A sequência e a cronologia média de erupção encontradas, em meses, foram: elemento 71 (7,23); 81 (7,39); 61 (9,43); 51 (9,56); 62 (11,31); 52 (11,49); 72 (12,87) ± 82 (13,06); 64 (15,78); 54 (15,90); 74 (15,93); 84 (16,20); 63 (18,78); 53 (19,17); 73 (19,59); 83 (19,73); 75 (25,79); 85 (26,18); 55 (27,42); 65 (27,77). Estes resultados demonstraram uma precocidade na erupção dos dentes em relação aos outros achados de estudos anteriores realizados no Brasil.

Em 2014, no município de Itajaí, Santa Catarina, Brasil, realizou-se um estudo transversal com 1.297 crianças, com o objetivo de verificar a cronologia e a sequência de erupção dentária decídua (PATRIANOVA et al., 2010). O início da erupção ocorreu, em média, aos 10,6 meses, com o elemento 61, e finalizou com o 65, aos 30,9 meses. O tempo médio de erupção foi de 20,3 meses.

Ferreira et al. (2015) verificaram a concordância entre a cronologia de erupção encontrada por eles nas crianças de Vitória, Espírito Santo, e a de autores que consideraram clássicos (LOGAN, 1953; LUNT; LAW, 1974; MINOT, 1873; SCHOUR; MASSLER, 1944)). Utilizou-se uma amostra de conveniência composta por 86 crianças de até 36 meses de idade, residentes em áreas com baixos indicadores socioeconômicos. O início da erupção ocorreu, em média, aos 8,3 meses. Houve uma alta

proporção de concordância para erupção dos elementos 52/62 com os encontrados por Minot (1873) e Shour; Masler (1944). Altos níveis de discordância foram encontrados para CEDD do 51/61, 72/82 e 75, sendo que geralmente os dentes erupcionaram mais tarde neste trabalho do que naqueles de autores clássicos. Por exemplo, quando compararam a cronologia de erupção com os achados de Shour; Massler (1944), encontraram diferenças de até seis meses no período de erupção. Os autores argumentam que as diferenças encontradas podem ser justificadas pela influência de fatores hereditários, sistêmicos e ambientais na cronologia e sequência de erupção e que as diferenças nas funções mastigatórias podem levar a alterações oclusais e morfológicas na face. Acrescentaram, ainda, que as comparações foram realizadas com autores considerados clássicos, que são referências na academia, autores de muitos livros e artigos, cujos resultados são considerados padrões ou referências, mesmo que sejam resultados sejam diferentes entre si, baseados em metodologias particulares e em diferentes momentos da história. Ainda, estas diferenças podem ser influenciadas pelo fato deste estudo referir-se a um grupo populacional bem particular, com baixa condição socioeconômica (FERREIRA et al., 2015).

No estudo realizado por Shaveesh et al. (2018), a dentição decídua emergiu entre 7,9–31,5, 7,8–29,6 e 6,3–26,5 meses nas crianças com baixo peso, com excesso de peso e normal, respectivamente. Nos grupos de altura, os intervalos foram de 9,0 a 31,3, 7,4 a 27,0 e 6,7 a 24,3 nas crianças pequenas, normais e altas, respectivamente.

Ainda neste ano, em um trabalho realizado com crianças de Mysore, na Índia, o primeiro dente decíduo a entrar em erupção foi o incisivo central inferior, aos  $10,24 \pm 2,47$  meses, seguido pelo incisivo central superior aos  $11,06 \pm 2,65$  meses. A duração da erupção dos dentes decíduos foi de 17,89 e 18,32 meses no sexo masculino, 18,54 meses e 18,32 meses no sexo feminino, para maxila e mandíbula, respectivamente. Os autores concluíram que a CEDD é atrasada entre as crianças de Mysore, em comparação com a tabela de erupção padrão (INDIRA; BHOJRAJ; NARAYANAPPA, 2018).

### **5.3 Fatores associados à cronologia de erupção dentária decídua**

Alguns fatores que podem estar relacionados às diferenças na cronologia de erupção entre as populações têm sido estudados. Dentre eles, destacam-se, o sexo



(CORREA-FARIA et al., 2013; FOLAYAN et al., 2007; HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005; KOHLI et al., 2014; NETO; FALCAO, 2014; WARREN et al., 2016), a amamentação (AFFAN; EID, 2014; FOLAYAN et al., 2007; HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005; KOHLI et al., 2014; MORIO et al., 1988), o nível socioeconômico (FERREIRA, L. et al., 2015; FOLAYAN et al., 2007; NTANI et al., 2015; OZIEGBE et al., 2009; SOLIMAN et al., 2011), fatores neonatais, como NPT e BPN (AKTOREN et al., 2010; NETO; FALCAO, 2014; NTANI et al., 2015; PAVICIN et al., 2016; RAMOS et al., 2006); raça/cor (WARREN et al., 2016); síndrome de Down (MUSSIG; HICKEL; ZSCHIESCHE, 1990; ONDARZA et al., 1997; PAVICIN et al., 2016) e estado nutricional infantil (ELAMIN; LIVERSIDGE, 2013; MUST et al., 2012). Porém, poucas são as evidências em relação à influência que eles exercem na alteração da cronologia de erupção dentária.

Alguns autores têm estudado a associação entre o sexo e a CEDD. Uns apontam um padrão de aparecimento mais cedo no sexo feminino (CHOI; YANG, 2001; KOHLI et al., 2014; TAMBURÚS et al., 1977), enquanto outros têm observado uma tendência de emergência mais precoce no sexo masculino (AKTOREN et al., 2010; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; PATRIANOVA et al., 2010; RAMOS et al., 2006). Há, ainda, os que não encontram associação significativa (BRANDÃO; ROCHA, 2004; FOLAYAN et al., 2007; HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005; SOLIMAN et al., 2011).

Alguns trabalhos têm demonstrado um ligeiro atraso no tempo de erupção dentária em crianças com NPT e/ou BPN (AKTOREN et al., 2010; NTANI et al., 2015; PAVICIN et al., 2016). Alguns procedimentos, como a laringoscopia e a intubação orotraqueal, realizados frequentemente em bebês prematuros e/ou de baixo peso internados, têm sido descritos como causas para distúrbios de crescimento/desenvolvimento, como alterações na erupção dentária.

Além disso, períodos de carência vitamínica durante a formação e erupção dentária podem determinar maior suscetibilidade à cárie dentária e atraso na formação e erupção dos dentes (AKTOREN et al., 2010; NTANI et al., 2015; RAMOS et al., 2006).

Em outros estudos, no entanto, ao corrigir as idades gestacionais, não houve impacto do NPT nas alterações de cronologia (NETO; FALCAO, 2014; RAMOS et al., 2006).

Folayan et al. (2007) demonstraram uma diferença significativa no tempo de erupção dos caninos superiores, que foi muito superior em crianças de alto nível socioeconômico quando comparadas ao grupo com condições econômicas inferiores. Singh et al. (2000) encontraram resultados semelhantes.

No entanto, no estudo de Ntani et al. (2015), a precocidade na cronologia de erupção dentária foi em favor dos filhos de mães com piores indicadores socioeconômicos. O mecanismo desta associação ainda não está bem esclarecido.

Oziegbe et al. (2009) demonstraram como as variáveis socioeconômicas podem estar associadas com o número de dentes decíduos irrompidos das crianças de uma região da Nigéria. Houve diferença significativa no número de dentes irrompidos em crianças de nível socioeconômico alto, que apresentavam um número maior de dentes, quando comparadas com os de nível socioeconômico baixo.

Atrasos na erupção dentária podem estar relacionados com algumas patologias crônicas. Condições sistêmicas como Síndrome de Down têm podem levar ao atraso no irrompimento da dentição decídua. Um estudo realizado com 255 portadores de Síndrome de Down enfatizou atrasos na erupção de dentes decíduos (ONDARZA et al., 1997; PAVICIN et al., 2016).

Altura e peso são características físicas que refletem fortemente o grau de desenvolvimento de células e tecidos, bem como o estado nutricional da criança. A maioria dos trabalhos encontra associação positiva entre a altura da criança e o número de dentes erupcionados (BASTOS et al., 2007; CORREA-FARIA et al., 2013; HADDAD; PIRES CORREA, 2005; HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005; SOLIMAN et al., 2012). Estudos realizados por Infant; Owen (1973) e Haddad; Correa (2005) demonstraram que a altura atual pode ser um forte preditor do número de dentes erupcionados em crianças. Uma correlação positiva com o número de dentes decíduos presentes é esperada, porque ambos representam o mesmo fenômeno de crescimento somático.

Um estudo transversal realizado em Minas Gerais, Brasil, comparou o número de dentes presentes entre crianças de diferentes estados nutricionais. Não houve associação significativa com o estado nutricional. No entanto, o peso corporal e a altura apresentaram

associação positiva com o número de dentes decíduos erupcionados (CORREA-FARIA et al., 2013).

No Japão, crianças com piores estados nutricionais apresentaram atraso no surgimento de todos os dentes decíduos, com efeitos que variaram de 14 a 29% de aumento nos tempos médios de emergência (HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005).

Na dentição permanente, crianças menores do que 49 centímetros, que apresentaram déficit de altura para a idade aos seis meses, em média, apresentaram menos pares de dentes emergidos (BASTOS et al., 2007). No entanto, no estudo realizado por Neto et al. (2014), o estado nutricional ao nascer não alterou a CEDD.

Há alguns estudos publicados na literatura que demonstram o efeito da amamentação na CEDD de crianças. Holman; Yamaguchi (2005) realizaram um estudo longitudinal, no qual foram incluídas 114 crianças japonesas, que nasceram entre os anos de 1914 e 1924. As crianças foram examinadas mensalmente, até completarem o desenvolvimento da dentição decídua e então, estratificadas como: totalmente amamentadas (42 casos), parcialmente amamentadas (52 casos), ou não amamentadas (20 casos). O método estatístico utilizado para testar a hipótese do estudo foi a análise de sobrevivência. Os autores observaram que as crianças que nunca haviam sido amamentadas apresentaram atrasos no surgimento dos incisivos superiores, bem como o surgimento acelerado dos segundos molares superiores. A amamentação parcial não interferiu nos resultados.

Segundo estes autores, pode-se inferir que a amamentação pode levar ao atraso no início da erupção dentária. No entanto, não é possível determinar se o atraso nas crianças não-amamentadas reflete, por exemplo, diferenças no teor nutricional entre o leite materno e substitutos, ou outros efeitos como o aumento da prevalência de doenças diarréicas em crianças não amamentadas (HOLMAN; YAMAGUCHI, 2005).

Folayan et al. (2007) conduziram um estudo de desenho transversal, cuja amostra foi composta por crianças que visitaram as clínicas de um dos centros de Atenção Primária de uma cidade da Nigéria, ao longo de um período de dois anos. Todas as crianças que compuseram a amostra foram amamentadas. No entanto, elas foram classificadas como exclusivamente amamentadas ou não exclusivamente amamentadas. No primeiro grupo, estavam as crianças que foram alimentadas apenas com leite materno

durante os primeiros seis meses de vida. Já as crianças que tivessem recebido alguma forma de alimentação suplementar, além do leite materno, em qualquer momento durante os primeiros seis meses de vida, foram classificadas como “não alimentadas exclusivamente”. Utilizou-se regressão logística de efeitos múltiplos, ajustando a análise para sexo e condição socioeconômica. Não foram encontradas diferenças no tempo de erupção dos dentes entre os dois grupos. Os autores argumentam que os dados produzidos sobre amamentação são limitados, pois estudam o padrão de amamentação de forma incompleta. Não foi avaliado o tempo de amamentação, por exemplo. Portanto, seriam necessários mais estudos que pudessem testar esta hipótese de forma mais robusta.

Patrianova; Kroll; Bérzin (2010) verificaram um relativo retardo na época de erupção dos dentes decíduos em relação à média geral em crianças que foram aleitadas (no peito ou mamadeira) por mais de seis meses de vida, com ausência de alimentação fibrosa nesse período. No entanto, este resultado não foi significativo. O objetivo era identificar, não necessariamente a via de administração láctea, mas a não presença de alimentação fibrosa, com proteínas animais e outras que são necessárias às crianças a partir dos seis meses, refletindo então uma alimentação estimulante local ou não do aparelho estomatognático. Os autores argumentam que a partir do sexto mês de vida, as crianças devem experimentar uma alimentação que estimule o crescimento e desenvolvimento estomatognático, sendo o tipo de dieta de fundamental importância para desencadear o processo de erupção da dentição decídua. No entanto, a falta deste tipo de alimentação, neste estudo, não alterou o tempo de erupção dos dentes decíduos. Além disso, argumentam que o tempo total de erupção dental e a sequência são provavelmente definidos por influência genética. O método estatístico utilizado não considerou outras covariáveis no ajuste da análise.

Kohli et al. (2014) conduziram um estudo transversal realizado entre os anos de 2010 e 2012 em um hospital privado da Índia. 265 mães participaram do estudo. Elas foram questionadas a respeito da duração do aleitamento materno exclusivo, duração e frequência do aleitamento materno complementar, ingestão de alimentos com leite com ajuda de colher, bem como a ingestão de alimentos semi-sólidos pela criança. Somente a frequência de amamentação teve impacto significativo sobre a cronologia de erupção, de modo que crianças amamentadas por mais vezes durante o dia apresentaram um relativo atraso em relação às que eram amamentadas com menor frequência.

Em 2016, realizou-se um estudo com amostra composta por 294 (49,66%) crianças croatas amamentadas, 200 (33,78%) lactentes alimentados pela combinação da amamentação e mamadeira e 98 (16,55%) das crianças que foram exclusivamente alimentados com mamadeira. Crianças que foram amamentadas exclusivamente no peito apresentaram a erupção do primeiro dente decíduo precocemente, em comparação com o grupo alimentado exclusivamente com mamadeira e com os alimentados pela combinação da amamentação e mamadeira. Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos que utilizaram mamadeira ( $p > 0,05$ ). A hipótese dos autores é a que a amamentação no seio materno e o aleitamento em mamadeiras envolvem diferentes mecanismos de atividades dos músculos orofaciais, o que poderia ser uma possível razão para as diferenças na erupção dentária (PAVICIN et al., 2016).

#### **5.4 Associação entre NPT e cronologia de erupção dentária decídua**

Alguns estudos têm apontado que o NPT pode estar relacionado com atraso na CEDD. Como essa situação relaciona-se ao menor desenvolvimento físico, crianças com menor idade gestacional ao nascer, menor peso e mais problemas sistêmicos tenderiam a apresentar atraso na erupção dos primeiros dentes decíduos (ALNEMER et al., 2017; VISCARDI et al., 1994).

Em decorrência da precocidade do nascimento, estes recém-nascidos deixariam de receber nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento por não estarem no útero, além de ser o grupo que, em geral, necessitaria de maior tempo de internação (CAIXETA; CORREA, 2005). Ou seja, este atraso não ocorreria somente como resultado do próprio NPT, mas de várias complicações associadas a ela (VISCARDI et al., 1994). Além disso, a evolução de crianças nascidas pré-termo diferencia-se da evolução da população normal em dois aspectos fundamentais: o padrão de crescimento e o desenvolvimento pós-natal (RUGOLO, 2005).

Viscardi, Romberg e Abrams (1995) apontam a ausência de estudos quanto ao impacto dos fatores neonatais sobre a erupção dental decídua. Num estudo de 14 crianças pré-termo, observaram a erupção dental do primeiro dente decíduo abaixo dos dez meses; e num segundo grupo de 21 crianças pré-termo, a erupção dentária decídua acima de dez meses. A sequência de erupção não sofreu alterações. O peso abaixo de 1000 gramas e a

idade gestacional igual ou menor a trinta semanas foram fatores relacionados com as erupções mais tardias (do grupo pré-termo de 14 crianças). Cinco fatores neonatais, incluindo a duração da intubação oral, o peso ao nascer, a idade gestacional (IG), a alimentação enteral e a apneia, explicaram 44% da variabilidade na idade de erupção.

Em um trabalho realizado em 2010, os tempos médios de erupção do primeiro elemento decíduo para lactentes com menos de 34 semanas de idade gestacional, 34 a 37 semanas e superior a 37 semanas foram  $8,00 \pm 2$ ,  $8,29 \pm 2,97$ , e  $6,93 \pm 1,87$  meses de idade, respectivamente. Uma diferença significativa foi encontrada tempo de erupção tardia entre o grupo de 34 a 37 semanas gestação e o grupo com mais de 37 semanas de gestação. A erupção tardia foi vista 3,67 vezes mais em bebês que nasceram com menos de 37 semanas de gestação (AKTOREN et al., 2010).

No ano de 2014, com o objetivo de descrever a cronologia de erupção dos primeiros dentes decíduos em crianças prematuras com peso de nascimento menor que 1500g, mesmo ao corrigir a idade das crianças para o NPT, houve atraso na erupção quando se compara com a média de erupção de outros estudos brasileiros em crianças nascidas a termo (9,6 versus 8,3 meses) (NETO; FALCAO, 2014).

Autores conduziram um estudo com 2629 crianças, considerando três diferentes desfechos: o primeiro foi a idade da primeira erupção; o segundo considerou o número de dentes erupcionados com um ano de vida, e o último com três anos. Todas as análises foram ajustadas para o sexo das crianças. Houve forte correlação entre a idade gestacional e a idade da primeira erupção e o número de dentes erupcionados com um ano de vida. Bebês de gestação prolongada e com maior tamanho ao nascer tiveram a erupção de seu primeiro elemento decíduo mais cedo, apresentaram mais dentes presentes com um ano de idade e eram mais propensos a apresentar mais de 16 dentes aos dois anos de idade (NTANI et al., 2015).

De acordo com Caixeta; Corrêa (2005), o processo de erupção em crianças prematuras ocorre em um período semelhante ao de outras crianças da população. A conclusão foi a partir de um estudo realizado com 100 crianças prematuras, entre seis meses a seis anos de idade em acompanhamento no Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP. Cerca de 42% das crianças tiveram dentes irrompidos entre seis e 10 meses, período considerado normal. No entanto, o número total de dentes até os 36 meses foi menor do que os encontrados em crianças nascidas a termo (CAIXETA; CORREA,

2005). Neste trabalho, não foi realizado o ajuste das análises para outras variáveis importantes.

Em estudo longitudinal com 46 crianças pré-termo e de muito baixo peso ao nascer, a erupção do(s) primeiro(s) dente(s) ocorreu, em média, com  $11,0 \pm 2,1$  meses de idade cronológica e com  $9,6 \pm 1,9$  meses de idade corrigida para o NPT. Os autores optaram pelo acompanhamento do grupo em vários momentos, em intervalos de tempo determinados, até a erupção de cada dente. Não houve diferenças na erupção entre os sexos feminino e masculino. O primeiro dente a erupcionar foi incisivo central inferior na maioria das crianças. Neste trabalho só haviam crianças pré-termo. Ao comparar os resultados com os de outros estudos brasileiros, os autores consideraram este período atrasado em relação à média encontrada por outros trabalhos (NETO; FALCAO, 2014).

Ramos, Gugisch e Fraiz (2006) também constataram que as crianças nascidas com tempo inferior à idade gestacional de 38 semanas e com peso ao nascer menor do que 1.500g (gramas) apresentam retardo na erupção, com diferença de aproximadamente cinco meses na época de erupção dos primeiros dentes decíduos em relação às nascidas entre 38 a 42 semanas e com peso ao nascer igual ou superior a 2.500g. Realizaram-se registros da idade de erupção do primeiro dente decíduo de 146 bebês – 77 pré-termo e 69 a termo, com idades entre 5 e 36 meses, de ambos os sexos, sob cuidados no Ambulatório Pediátrico do Hospital Universitário Evangélico em Curitiba - Paraná. (RAMOS et al., 2006).

Pavicin et al. (2015), encontraram o tempo médio de erupção do primeiro dente de  $7,55 \pm 2,67$  meses, quando a idade cronológica foi considerada. Houve uma diferença significativa no momento de erupção do primeiro dente entre os grupos pré-termo e a termo quando a idade cronológica foi considerada ( $p < 0,05$ ). No entanto, nenhuma diferença foi encontrada quando a idade foi ajustada ( $p > 0,05$ ). A análise do período da primeira erupção apontou para uma correlação negativa significativa com a idade gestacional dos bebês ( $r = -0,358$ ,  $p < 0,05$ ). Em conclusão, o estudo indica que menores idades gestacionais e peso ao nascer muito baixo são fatores associados com a erupção retardada do primeiro elemento decíduo. No entanto, é necessário um cálculo mais preciso da idade de crianças pré-termo quando houver evidência de desvio do intervalo normal de erupção (PAVICIN et al., 2016).

Com o objetivo de analisar a idade de erupção do primeiro dente decíduo de lactentes nascidos pré-termo, Dadalto et al. (2018), ao considerar a idade cronológica, apenas um lactente apresentou incisivos inferiores erupcionados aos seis meses. Constatou-se atraso na erupção (60%), quando comparado com padrão da literatura. Porém, ao analisar com a idade corrigida para NPT, este atraso foi menos frequente (32%). A maior frequência de atraso na erupção com a idade corrigida ocorreu nos casos em que o recém-nascido foi avaliado como pequeno para a idade gestacional. Neste trabalho, realizou-se um estudo longitudinal prospectivo com lactentes provenientes de unidades de terapia intensiva neonatal (n=215). Os autores concluíram que a idade de erupção do primeiro dente decíduo em lactentes pré-termo apresentou-se com atraso, quando avaliada pela idade cronológica. Porém, não houve atraso quando utilizada a idade corrigida para NPT (DADALTO et al., 2018).

## **6 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1 Delineamento do estudo**

Para responder às perguntas desta pesquisa foram utilizados dois desenhos de estudo: um transversal aninhado às coortes prospectivas para elaboração da curva de CEDD (artigo 1); e um longitudinal prospectivo com dados de duas coortes para estudar a associação entre NPT e atraso na CEDD (artigo 2). As coortes originais referem-se ao projeto temático intitulado “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras – BRISA”, desenvolvido pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e pela Universidade de São Paulo (USP). Este recorte utilizará dados das quatro coortes que compõem o projeto BRISA: duas coortes de nascimento, uma em São Luís-MA (SL) e outra em Ribeirão Preto-SP (RP), e duas coortes de pré-natal, nas mesmas cidades.

#### **6.1.1 Coortes de pré-natal**

Nas duas coortes de pré-natal (SL e RP) foram realizadas três avaliações: durante o pré-natal (baseline ou T1), no nascimento do bebê (T2) e quando os mesmos se encontravam no segundo ano de vida (T3). Em SL, os dados da coorte de pré-natal foram



coletados de 02/2010 a 06/2011 (T1); de 05/2010 a 11/2011 (T2); e os do T3, de 09/2011 a 03/2013. Em RP, os dados do T1 foram coletados de 02/2010 a 02/2011 (T1).

### 6.1.2 Coortes de nascimento

Nas coortes do nascimento, as avaliações foram realizadas em dois momentos: no nascimento das crianças (*baseline* ou T1) e quando as crianças estavam no segundo/terceiro anos de vida (T2). Tanto em RP quanto em SL, os dados da coorte de nascimento foram coletados de 01/2010 a 12/2010 (T1), enquanto o T2 foi coletado de 04/2011 a 01/2013 em SL e de 04/2011 a 10/2013 em RP, quando foram realizados os exames odontológicos.

Para o primeiro artigo, foram consideradas variáveis do seguimento do segundo/terceiro ano das coortes (T3 na coorte de pré-natal e T2 na coorte de nascimento). Para o segundo artigo, a exposição, representada pelo nascimento pré-termo, foi coletada no nascimento das crianças (T2 nas coortes de pré-natal e T1 nas coortes de nascimento), enquanto o desfecho, número de elementos dentários decíduos erupcionados, foi coletado no seguimento do segundo/terceiro ano de vida, embora algumas as variáveis consideradas no ajuste (sexo, cor da criança, classe econômica da família) tenham sido coletadas no nascimento.

## 6.2 Local do estudo

Este trabalho utilizará dados provenientes de crianças residentes em São Luís-MA e Ribeirão Preto-SP, cidades brasileiras com situações socioeconômicas contrastantes.

A cidade de São Luís, capital do Maranhão, situa-se em uma ilha localizada no litoral norte do Estado, região Nordeste do país. Seu IDH foi 0,768 em 2010, ocupando o primeiro lugar no Maranhão e o 249º no Brasil. Sua população em 2010 foi de 1.014.837 habitantes. Localiza-se em uma das regiões mais pobres do país. Apenas 79% das residências do município estavam ligadas à rede de esgotos e 75% recebiam água encanada. Sua atividade econômica está ligada à siderurgia do alumínio, exportação de minério da serra de Carajás e da produção estadual da soja, além de comércio e serviços.

O PIB per capita foi de R\$ 18.017,61, enquanto a taxa de analfabetismo de pessoas de 15 anos ou mais era de 4,7%.

Já Ribeirão Preto, localiza-se na região Nordeste do Estado de São Paulo, região Sudeste do país. O IDH foi 0,8 em 2010, ocupando 22º lugar no estado de São Paulo e o 40º no Brasil. Sua população no mesmo ano foi de 604.682 habitantes. Em 2010, 99,93% dos domicílios do município eram atendidos pelo serviço de rede de esgoto e 98,76% dos domicílios eram atendidos pela rede geral de abastecimento de água. A prestação de serviços e o comércio constituem a maior fonte geradora do PIB em Ribeirão Preto. A maior parte da área agrícola do município e da região é utilizada para o cultivo de lavoura temporárias, principalmente da cana-de-açúcar. O destaque na cidade é para os setores de produção de alimentos e bebidas; indústrias da área de educação, saúde, papel, papelão e gráfica, metalúrgica, têxtil e vestuário. O PIB per capita foi de R\$ 28.993,93 em 2010, enquanto a taxa de analfabetismo de pessoas de 15 anos ou mais era 2,9%, bem menor que em São Luís.

### **6.3 Definição da população do estudo**

A população deste estudo compreendeu os filhos de mulheres que participaram das coortes de pré-natal e de nascimento do projeto BRISA em SL e em RP, que foram acompanhados no seguimento do segundo ano de vida e que realizaram exame odontológico (T3 na coorte de pré-natal e T2 na coorte de nascimento).

#### **6.3.1 Amostra das coortes de pré-natal**

A amostra das coortes de pré-natal foi de conveniência. Os critérios de inclusão foram ter realizado o primeiro exame de ultrassom com menos de 20 semanas de idade gestacional (IG), ser avaliada no estudo quando estivesse entre 22 e 25 semanas de IG e ter a intenção de dar à luz em uma das maternidades no município onde a entrevista pré-natal foi realizada. A gestação múltipla foi critério de não inclusão.

Para que se chegasse ao número da amostra, inicialmente foi feito um cálculo amostral pelos pesquisadores responsáveis, considerando que as prevalências relatadas das variáveis explanatórias da pesquisa variavam de 10 a 50%. O estudo BRISA teve como objetivo geral avaliar novos fatores associados à NPT. Desta forma, considerando-se uma

taxa de NPT de 12%, foram recrutadas 3000 mulheres (1500 em cada cidade), o que levaria a um total de 360 casos.

Em SL, as mulheres foram recrutadas em três maternidades públicas e um Centro de Saúde por ocasião de uma consulta pré-natal realizada entre 22 e 25 semanas de idade gestacional. Participaram do estudo 1447 gestantes, avaliadas no Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Uma mulher foi excluída por não preencher o questionário auto aplicado, resultando em 1.446 casos para análise. Após a exclusão das não residentes no município, perdas na própria maternidade e dos natimortos e óbitos infantis, a amostra que permaneceu para o seguimento do nascimento foi de 1381 (95,4%), que foram reavaliadas por ocasião do parto (T2). Os filhos destas mulheres foram novamente avaliados a partir do segundo ano de vida, totalizando 1160 crianças em São Luís (T3). Muitos questionários do segundo ano foram realizados na residência das mães, como estratégia para reduzir as perdas. Porém, para realizar o exame odontológico foi necessário o retorno das mães para Hospital Universitário Unidade Materno Infantil (HUUMI), onde os exames odontológicos foram realizados em 865 (62,6% da coorte original no baseline) crianças (Figura 1).

Em RP, as mulheres foram recrutadas a partir de um cadastro de gestantes existente no município. A amostra foi constituída por 1400 gestantes (T1). Destas, 1.370 (96,7%) foram reavaliadas no T2, enquanto 1.077 retornaram com seus filhos no T3. 943 crianças realizaram exame odontológico (Figura 2).

### 6.3.2 Amostra das coortes de nascimento

Em SL, a amostra foi probabilística estratificada com sorteio sistemático, sendo selecionado um a cada três nascimentos, totalizando 5162. A coorte do nascimento foi composta por mulheres que tiveram partos hospitalares nas unidades selecionadas para a pesquisa – com mais de 100 partos/ano. Para seleção dos hospitais, realizou-se um levantamento dos dados registrados no Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) e Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) do Ministério da Saúde, no ano de 2008.

A amostra do estudo foi estratificada por maternidade com quota proporcional ao número de partos. Foram excluídas do estudo as maternidades onde ocorreram menos de

100 partos por ano, correspondendo a 3,3% de todos os partos hospitalares da cidade de São Luís. Restaram 10 unidades hospitalares, que foram incluídas no estudo, as quais: Hospital Universitário Materno-Infantil, Maternidade Benedito Leite, Maternidade Marly Sarney, Santa Casa de Misericórdia do Maranhão, Maternidade Maria do Amparo, Maternidade Nossa Senhora da Penha, Clínica São Marcos, Clínica Luiza Coelho, Hospital Aliança e Clínica São José, num total de 10 unidades hospitalares.

Na maternidade, a amostragem foi sistemática. Elaborou-se uma listagem de todos os nascimentos ocorridos em cada unidade hospitalar por ordem de nascimento. De 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2010, todos os nascidos vivos ou mortos, de partos únicos ou múltiplos, cujas mães fossem residentes no município de São Luís, foram catalogados através de uma ficha de controle de nascimento. O estudo pretendia analisar 1/3 de todos os nascimentos ocorridos em 2010, o que correspondeu a aproximadamente 6.000 nascimentos, segundo os dados do levantamento realizado no SINASC. Sorteou-se um início casual entre um e três para cada hospital ou maternidade. Somando-se o início casual ao valor do intervalo amostral (três), sortearam-se de forma aleatória todos os nascimentos da pesquisa. Assim, um a cada três nascimentos foi escolhido aleatoriamente para entrevista. Perdas por recusa ou alta precoce representaram 4.6%. Todas as crianças cujas mães foram entrevistadas no nascimento foram convidadas a responder o questionário no seguimento do segundo ano de vida.

O tamanho mínimo da amostra ao nascimento foi fixado em 5000 nascimentos. Com este tamanho de amostra seria possível estimar prevalências por volta de 50% com uma precisão de 2% e nível de confiança de 99%. Também possibilitaria comparar duas proporções, considerando probabilidade de erro tipo I de 5% e poder do estudo de 80%, trabalhando-se com o produto máximo de  $p \times q$  (proporção do evento de 50%) e fixando-se em 4% a diferença mínima a ser detectada como significativa. Para prevalências inferiores a 50% seria possível detectar diferenças menores.

Nas unidades selecionadas ocorreram 21.401 nascimentos, dos quais foi sorteado 1/3 (7.133). Destes, 5.475 eram residentes no município há pelo menos três meses e, portanto, elegíveis. A amostra final foi de 5.236 puérperas. Após a exclusão de 70 natimortos a amostra final deste estudo foi de 5166 nascimentos. Destes, 3306 continuaram no seguimento (segundo ano de vida). As outras 1860 (36%) que não

continuaram no estudo representaram a perda de seguimento, por recusa ou impossibilidade de contato/mudança de endereço.

Todas as crianças foram recrutadas para reavaliação quando completaram um ano de idade (entre 13 e 30 meses) (T2). Houve perdas por recusa de participação ou dificuldade de contato. Portanto, em SL, foram realizados 3.304 acompanhamentos dos lactentes. Retornaram para o exame odontológico 1004 crianças em SL (Figura 3).

Em RP, foram incluídos todos os nascimentos ocorridos em oito instituições, hospitais e maternidades, de caráter público, conveniado e/ou privado, que prestaram assistência ao parto e ao recém-nascido de residentes em Ribeirão Preto no ano de 2010. Do total de 8103 nascimentos, foram excluídos 42 natimortos e 95 recém-nascidos múltiplos. O percentual de perda foi de 3,8%, resultando em 7566 mães de nativos e com partos únicos (T1). No T2, foram reavaliadas 3105 crianças (Figura 3). Destas, 1040 realizaram exame odontológico (T3) (Figura 4).

A amostra deste estudo deveria ser de, pelo menos, 1.269 crianças em cada cidade (SL e RP). Esse tamanho amostral tem poder de 89,27% para identificar razões de prevalência significantes de 1,5, considerando a prevalência de alterações na CEDD de 10%, razão de 1:1 entre expostos e não expostos e nível de significância bicaudal de 5%.

### 6.3.3 Critérios de inclusão, não inclusão e exclusão

Foram incluídas crianças cujas mães fizeram parte das coortes de pré-natal e de nascimento em SL e em RP; que realizaram exame odontológico no seguimento das coortes; aquelas cujos pais/responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação na pesquisa. Não foram incluídas as crianças gemelares. Foram excluídas da amostra as crianças que apresentem problemas de saúde congênitos, tais como Síndrome de Down, Displasia Cleidocraniana e Síndrome de Turner, ou outras que sabidamente interferem na CEDD.

## 6.4 Procedimentos de Coleta dos Dados e Variáveis do Estudo

Os dados foram coletados por equipes treinadas compostas por entrevistadores, examinadores de saúde bucal (cirurgiões dentistas) e anotadores dos exames. Havia ainda supervisores de campo e coordenadores do estudo.

As seguintes técnicas de coleta de dados foram utilizadas: entrevistas diretas com as mães dos bebês, utilizando-se questionários semiestruturados; exame clínico odontológico dos bebês, registrado em fichas individuais; e consulta aos prontuários das mães e dos bebês sobre dados do nascimento.

#### 6.4.1 Variáveis independentes

Artigo 1:

- **Idade da criança, em meses** (momento do seguimento do 2º/3º ano de vida): variável quantitativa contínua. Foi calculada por meio das variáveis: “data de nascimento” (coletada no nascimento do bebê – T2 nas coortes de pré-natal e T1 nas de nascimento) e “data da entrevista” (coletada por ocasião do seguimento do segundo/terceiro ano do bebê – T3 nas coortes de pré-natal e T2 nas de nascimento);
- **Idade corrigida da criança, em meses:** A "idade corrigida" é a idade ajustada ao NPT ou a idade que o bebê teria se tivesse nascido de 40 semanas. Para calcular, subtraiu-se a idade cronológica do tempo que faltou para a criança completar 40 semanas de idade gestacional.

Artigo 2:

- **Idade da criança, em meses** (momento do seguimento do 2º/3º ano de vida): variável quantitativa contínua. Foi calculada por meio das variáveis: “data de nascimento” (coletada no nascimento do bebê – T2 nas coortes de pré-natal e T1 nas de nascimento) e “data da entrevista” (coletada por ocasião do seguimento do segundo/terceiro ano do bebê – T3 nas coortes de pré-natal e T2 nas de nascimento).
- **Idade corrigida da criança, em meses:** A "idade corrigida" é a idade ajustada ao NPT. Ou seja, a idade que o bebê teria se tivesse nascido de 40

semanas. Para calcular, nós subtraímos a idade cronológica do tempo que faltou para a criança completar 40 semanas de idade gestacional.

- **Sexo da criança:** questionário do recém-nascimento – nascimento (Anexo A): variável categórica nominal – masculino ou feminino, coletada do prontuário do bebê por ocasião do nascimento.
- **Raça/Cor:** questionário do recém-nascido - nascimento: variável categórica nominal – branca, parda ou preta, referida pela mãe por meio de entrevista por ocasião do nascimento do bebê.
- **Classe econômica da família:** questionário da mãe – nascimento (Anexo B): variável construída a partir de oito itens de bens de posse (televisão em cores, rádio, banheiro, automóvel, máquina de lavar, videocassete ou DVD, geladeira e freezer), além da posse de empregada mensalista e da escolaridade do chefe da família, segundo a Associação Brasileira de Estudos e Pesquisas (ABEP, 2010). A variável é ordinal, categorizada em A/B (mais alta), C (intermediária) ou D/E (mais baixa). Considerada do questionário de entrevista com a mãe do bebê por ocasião do *baseline*.
- **Nascimento pré-termo:** sim: nascimento ocorreu com menos de 37 semanas de idade gestacional; não: com 37 semanas ou mais.

#### 6.4.2 Variáveis dependentes:

A variável resposta foi coletada durante o seguimento do segundo/terceiro ano de idade do bebê, mediante exame odontológico e preenchimento de uma ficha específica (Anexo D). Os exames odontológicos nas crianças foram realizados por cinco examinadores cirurgiões-dentistas treinados em São Luís e por dois examinadores em Ribeirão Preto. Cada criança foi examinada em uma cadeira odontológica portátil, sob luz artificial, após secagem dos dentes com jatos de ar, utilizando-se sonda exploradora nº 5 e espelho bucal, previamente esterilizados e acondicionados individualmente.

Cada elemento dentário decíduo foi considerado presente quando qualquer porção de sua coroa tivesse rompido a gengiva e estivesse visível na cavidade oral.

- **Número de dentes presentes:** contagem do número de elementos erupcionados - variável quantitativa discreta.

## 6.5 Estratégias para a redução de vieses

Vários cuidados metodológicos foram adotados para minimizar potenciais vieses:

### 6.5.1 Viés de aferição

- Treinamento da equipe e cálculo de concordâncias intra e inter-examinadores (reprodutibilidade).
- Um manual com instruções para a coleta de dados foi elaborado para as equipes de campo e um piloto foi realizado durante as primeiras 24 horas.
- As equipes eram acompanhadas por grupos de supervisores e coordenadores.
- Padronização e calibração dos equipamentos e instrumentos e técnicas.
- Alguns dados no nascimento foram obtidos por meio de consulta aos prontuários da mãe e do bebê, ao invés de questionar as mães.
- Foi realizado estudo piloto com simulação de todas as etapas da pesquisa em todas as unidades hospitalares por 24 horas para checagem e ajustes técnicos.
- A idade gestacional das mulheres foi calculada por diferentes estratégias: Data da última menstruação (D.U.M) e ultrassonografia obstétrica.
- Digitação dos questionários em duplicata para reduzir erro de digitação.

### 6.5.2 Viés de memória

- Para avaliar a cronologia de erupção dentária, ao invés de perguntar para as mães quando o dente erupcionou, realizou-se exame clínico objetivo por cirurgiões-dentistas previamente treinados.

### 6.5.3 Viés de confundimento

- A maior parte dos hospitais e unidades de saúde de onde foram recrutadas as mulheres nas coortes de pré-natal pertencia ao sistema público de saúde, atendendo predominantemente à população de rendas média e baixa. Contudo, a maior homogeneidade socioeconômica da população entrevistada representa uma vantagem para o estudo, por diminuir a probabilidade de confundimento por fatores socioeconômicos.



#### 6.5.4 Viés de seleção

- As coortes de nascimento são de base populacional. Em RP, ela representou censo dos nascimentos ocorridos no ano. Nas coortes de pré-natal, cuja amostra foi de conveniência, houve estratégias de divulgação em veículos de amplo alcance (rádio/televisão/redes sociais), para abranger indivíduos de características variadas.
- As análises foram multivariáveis e corrigidas para perda de seguimento.

### 6.6 Análise Estatística

Utilizou-se os programas Stata 14.0 (Stata Corp., College Station, United States) para as análises descritivas do primeiro e para o segundo artigo. O programa R, versão 2.7.2 (R Development Core Team 2010) foi utilizado no primeiro artigo para a análise de predição e construção da curva de referência.

Devido às perdas amostrais, em algumas análises, as amostras foram ponderadas pelo inverso da probabilidade de comparecimento ao seguimento. Inicialmente, estimaram-se os percentuais de participação no seguimento, sendo que foram consideradas preditoras desta participação, as variáveis associadas com a participação no estudo, cujo  $p$  valor  $< 0,05$ . Posteriormente, foram estimadas as probabilidades de participação no estudo, em modelo logístico, em função das variáveis preditoras do comparecimento ao seguimento.

Estimaram-se frequências absolutas e relativas para as variáveis de exposição e de ajuste, assim como percentuais de incompletude do exame odontológico, bem como para o NPT.

#### **Artigo 1:**

Foram realizadas análises descritivas, calculando-se frequências absolutas, percentuais, médias, desvios-padrão, medianas e desvios interquartílicos.

As curvas de cronologia de erupção foram construídas com metodologia semelhante à empregada nas curvas de referência de crescimento de crianças. Uma curva

de crescimento é um modelo empírico de evolução de uma quantidade de sujeitos ao longo do tempo, e evoca a imagem de uma curva sigmoide. É importante destacar a diferença entre padrões e referências de crescimento (BUUREN; FREDRIKS, 2001; COLE, 1988; FERREIRA, A. A., 2013; GUERRA, 2006; VICTORA; ARAÚJO; DE ONIS, 2010; ZEFERINO et al., 2003).

Um padrão de crescimento mostra como as crianças devem crescer, em vez de como elas crescem (COLE, 2012). Um padrão indicaria uma trajetória recomendável ou prescritiva de crescimento ideal que todas as crianças deveriam almejar (VICTORA et al., 2010). Logo, a amostra de referência subjacente deve ser selecionada em termos de saúde.

Já uma referência de crescimento é um resumo estatístico de antropometria em um grupo referencial de indivíduos, normalmente apresentado como uma distribuição de frequências em diferentes idades. Referências são consideradas mais descritivas, por documentarem de que modo cresce uma determinada população (COLE, 2012). O uso de referências de crescimento permite comparar populações distintas, em que as distribuições das crianças conforme sexo e idade são diversas (VICTORA et al., 2010).

As estatísticas de resumo, tais como média, mediana, desvio-padrão, escores-z e percentis da distribuição são utilizadas para esse propósito (COLE, 2012). Nessa pesquisa, ao invés das medidas de tamanho, foram estimadas as médias do número de dentes presentes nas crianças, de acordo com o sexo e faixa etária.

Realizou-se uma curva de referência para o número de dentes decíduos erupcionados para cada uma das idades avaliadas. O resumo estatístico envolveu média e desvio-padrão. Para comparar a frequência de dentes erupcionados entre os sexos, utilizou-se o teste t de Student. Elaboraram-se gráficos box-plot para representar a variação do número de dentes por meio de quartis, para cada uma das idades avaliadas, bem como para avaliação da variabilidade dos dados.

Para modelar a distribuição da erupção decídua como uma função suave de uma variável explicativa única (idade corrigida), utilizamos o modelo *Generalized Additive Models for Location, Scale, and Shape* (GAMLSS). O modelo GAMLSS permite criar curvas de percentis que variam em função da variável explicativa (STASINOPOULOS, D. MIKIS; RIGBY, 2007). É uma generalização do método LMS (COLE et al., 2009),

um procedimento padrão para curvas de referência pediátrica. Dada a variável explicativa, a variável resposta  $Y$  é modelada como uma variável aleatória com uma função de densidade  $D(\mu, \sigma, \nu, \tau)$ , onde cada parâmetro  $(\mu, \sigma, \nu, \tau)$  da variável resposta de distribuição (erupção decídua) pode ser modelado como uma função de variáveis explicativas.

$$Y \sim D(\mu, \sigma, \nu, \tau)$$

$$g1(\mu) = h1(x)$$

$$g2(\sigma) = h2(x)$$

$$g3(\nu) = h3(x)$$

$$g4(\tau) = h4(x)$$

$$x = \text{age}^\xi$$

Onde  $\mu$ ,  $\sigma$ ,  $\nu$  e  $\tau$  representam respectivamente os parâmetros de mediana, variabilidade, assimetria e curtose da distribuição. As funções  $g()$  representam funções de link apropriadas, o  $h()$  são funções de suavização não paramétricas e  $\xi$  é uma transformação de potência de idade. A relação entre esses quatro parâmetros e a idade pode assumir diferentes formas. Uma ampla variedade de formas de distribuição está disponível para a variável de resposta  $Y$  (STASINOPOULOS, M. D. et al., 2017).

Utilizamos duas distribuições como possíveis modelos para representar a erupção decídua: distribuição Box-Cox Cole & Green (BCCG) e Box-Cox-t (BCT). Consideramos as B-splines (P-splines) penalizadas com a média (mediana)  $\mu$ , variabilidade  $\sigma$ , assimetria  $\nu$  e curtose  $\tau$  (EILERS; MARX, 1996). O GAMLSS foi adaptado usando o pacote GAMLSS (STASINOPOULOS, D. M.; RIGBY; AKANTZILIOTOU, 2006) no R (CORE TEAM, 2013).

O critério geral de informação de Akaike (GAIC) foi utilizado como critério de seleção de modelos. O GAIC para um dado modelo é  $GAIC(b) = -2L(\mu, \sigma, \nu, \tau) + b \cdot edf$  com  $b > 0$ ,  $L$  é a função de verossimilhança e  $edf$  é o total de graus de liberdade efetivos para um dado modelo. Uma escolha de  $b = 2$  é equivalente a usar AIC, e  $b = \log(n)$  com  $n$  igual ao número de observações é equivalente ao Bayesian Information Criterion (BIC).

Selecionamos o modelo com o menor valor de critério (STASINOPOULOS, D. MIKIS; RIGBY, 2007).

Quando um modelo GAMLSS é instalado, é importante avaliar a adequação do modelo ajustado examinando os resíduos do modelo. Os diagnósticos residuais foram realizados por gráficos de vermes e estatísticas Q (ROYSTON; WRIGHT, 2000).

O gráfico de worm é um gráfico Q-Q normal tridimensional dos resíduos. A inadequação do modelo é indicada quando muitos pontos plotados estão fora das faixas de confiança de 95% (pontuadas).

Na curva, serão descritos os percentis selecionados, condicionados à idade da criança. Os percentis dividem a população em 100 partes iguais e indicam a posição relativa do indivíduo, ou seja, o percentual de indivíduos acima ou abaixo de determinado valor, permitindo verificar quão típica é a medida daquele indivíduo.

## **Artigo 2:**

Para as variáveis quantitativas, realizou-se a estatística descritiva dos dados por meio de médias e desvio-padrão. As variáveis categóricas foram sumarizadas por frequências absolutas e percentuais.

Utilizou-se o teste *T de Student* para avaliar diferenças no número de dentes presentes de acordo com as variáveis independentes de interesse. Nesse caso, NPT e variáveis potencialmente confundidoras. O nível de significância de 5% foi adotado para todas as análises ( $p < 0.05$ ).

Para avaliar associações entre o número de dentes presentes com as variáveis independentes, estimaram-se as Razões de Incidência (RI) e respectivos Intervalos de Confiança a 95% (IC95%) em análises de regressão binomial negativa, com modelagem hierarquizada, onde o efeito de cada variável sobre o desfecho foi controlado por aquelas que estavam no mesmo nível ou nos níveis anteriores.

A hierarquização das variáveis independentes foi estabelecida no marco conceitual e mantida durante a análise dos dados, permitindo a seleção daquelas mais fortemente associadas com o desfecho de interesse.

O modelo teórico proposto foi elaborado a partir da revisão de literatura (BURGUENO TORRES et al., 2015; FERREIRA, L. et al., 2015; HU et al., 2014; IRURITA et al., 2014; NETO; FALCAO, 2014; OZIEGBE et al., 2008; PRAKASH BARAL et al., 2014). Foram incorporados fatores de risco tradicionalmente associados a este desfecho, como os socioeconômicos e outros que vêm sendo recentemente estudados, como NPT. Questões mais estruturais relacionadas aos fatores socioeconômicos localizam-se mais distalmente, pois os efeitos sobre o desfecho não se dão imediatamente e nem diretamente.

O critério para inclusão das variáveis de cada bloco no modelo multivariável foi o valor de “p” menor que 20%. Foram mantidas no modelo ajustado as variáveis cujo valor de “p” tenha sido inferior a 10%. As variáveis do primeiro bloco foram ajustadas simultaneamente para o próximo. Considerou-se o nível de significância de cada variável no momento de entrada no modelo multivariável de seu respectivo bloco ( $p < 5\%$ ).

## **6.7 Aspectos Éticos:**

O Projeto BRISA foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU/UFMA (parecer nº 223/2009) (Anexo E) pelo CEP do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em Ribeirão Preto (protocolo nº 4116/2008).

Os responsáveis pelas crianças foram informados sobre a pesquisa e após os esclarecimentos sobre o trabalho para os responsáveis, as crianças foram convidadas a participar. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi requerido antes do início da coleta dos dados, sendo facultada a desistência sem qualquer prejuízo para as crianças

ou suas mães. Todos os exames foram efetuados de acordo com as normas de biossegurança.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Artigo 1

**Determination of reference intervals of deciduous eruption in  
children using GAMLSS models**

(A ser submetido à Revista Paediatric and Perinatal Epidemiology. Fator de impacto 2,508.

Qualis: A1)

**DETERMINATION OF REFERENCE INTERVALS OF DECIDUOUS  
ERUPTION IN CHILDREN USING GAMLSS MODELS**

**Running title:** PREDICTION OF DECIDUOUS ERUPTION IN CHILDREN

Rafiza Felix Marão Martins<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Public Health Department. Federal University of Maranhao – UFMA

Correspondent author: Rafiza Felix Marão Martins – rafizafelix@yahoo.com.br



## ABSTRACT

**Introduction:** The dental eruption chronology is the study of the moment and sequence that teeth migrate to a position in the oral cavity. There are populational variations in deciduous teeth eruption. Therefore, it would be more appropriate if these standards would be obtained from the own population in which they would be applied. There are few studies about eruption chronology of deciduous teeth in Brazil. **Objectives:** To describe the deciduous eruption pattern in a Brazilian population. **Methods:** We developed a cross-sectional study nested in four cohorts (BRISA) in a sample of 3,733 children, between 12 and 36 corrected months old. We made a reference curve with the number of teeth erupted by age using the generalized additive models for location, scale, and shape (GAMLSS) technique. The explanatory variable was the corrected age for preterm birth, and the dependent variable was the number of erupted teeth. **Results:** According to the reference curve elaborated, at 12 months old, 25% of children had four erupted teeth or less, while 75% had seven or less. At 24 months old, 5% had less than 12, and 75% had 18 or more. At 36 months old, around 50% of the population studied had deciduous dentition completed (20 teeth). **Conclusions:** An advantage of the erupted teeth-for-age chart is that this sophisticated statistical method could describe the evolution of a child's development with comparative patterns. It may assist in pediatric assistance, estimation of children's age, assessment of growth and somatic development, as well as to identify a sign of adjacent pathologies.

**Keywords:** Tooth Eruption; Estimation Technics; Growth Charts.

## INTRODUCTION

The dental eruption consists of a series of events in which the tooth migrates from its intraosseous position in the maxilla and mandible to its functional position. It culminates with an eruption in the gingival tissue and oral cavity. Therefore, it constitutes the last stage of the physiological process of a series of movements that the teeth execute, from the beginning of the odontogenesis to the end of the physiological cycle<sup>1-3</sup>.

This process is part of a set of children's somatic growth phenomenon influenced by age, so dental age refers to the morphological state of an individual's actual age.<sup>4</sup> Counts of emerged teeth may be used to make age estimation in children, to estimate accurately the age of those subjects who lack valid identity documents and also to study biological correlations of human's developmental aspects. Because of this, age-related reference ranges are useful for assessing the number of erupted teeth in children<sup>4,5</sup>.

The Logan's human dental eruption chronology table, modified by McCall and Schour<sup>6</sup>, is still accepted worldwide as a standard for a long time, although its results were based on a small sample with imprecise methodology and using children from Europe. Other researchers have pointed out that the eruption occurred at least two months later in low-income countries. There are also population variations<sup>2,3,7-9</sup>. Therefore, it would be more appropriate if these standards are obtained from the own population to which they will apply.

Statistical techniques for the construction of age-related mathematical models have developed a lot in the last ten years, and this has been an area of particular interest in several research centers around the world<sup>10</sup>.

As part of a broad consultative process to select the best statistical methods for the construction of new reference curves, in 2003, WHO convened a group of experts, who recommended the use of the Box-Cox Power Exponential (BCPE) method with smoothing curves using cubic splines<sup>11</sup>. This method is part of a wide class of statistical models called GAMLSS (Generalized Additive Models for Location, Scale, and Shape)<sup>10</sup>, which basically consists of a regression theory for variables dependent on the exponential family of distributions.

In this context, the principal aim of this study was to describe the deciduous eruption pattern in a Brazilian population using the GAMLSS technique.

## METHODS

### *Study design*

We conducted a cross-sectional study nested in the prospective BRISA cohorts (Etiologic factors of preterm birth and consequences of perinatal factors on child health: birth cohorts in two Brazilian cities - BRISA)<sup>12-14</sup> with 3,733 children from two Brazilian cities: São Luís-MA and Ribeirão Preto-SP.

### *Study sample*

BRISA cohorts were composed of four different cohorts: two prenatal cohorts (one in São Luís and another in Ribeirão Preto) and two population based birth cohorts (in the same two places). The prenatal cohorts were composed of a convenience sample. Women were assessed on prenatal (T1), birth (T2), and on the children's second years old of life (T3). We have used only data from T3. As the first aim of BRISA was about preterm birth (PTB), considering a premature rate of 12%, we recruited 3,000 women (1,500 in each city), which would lead to a total of 360 cases of PTB. Multiple gestations were a non-inclusion criterion. Children with Down Syndrome and Cleidocranial dysplasia were excluded in both cities. In São Luís, we recruited women from three public maternities and one Health Center. A total of 1,447 pregnant women participated. After losses, there were 1,381 for T2 and 1,151 children for T3. We performed dental examinations in 865 children. In Ribeirão Preto, we recruited women from a register of pregnant women. The sample consisted of 1,400 pregnant women (T1). Of these, 1,370 (96.7%) were reevaluated in T2, while 1,077 returned with their children in T3, and 943 children underwent dental examination.

We designed a stratified probabilistic sample for the population based birth cohorts, with a systematic draw in São Luís and a census of all births in Ribeirão Preto. In São Luís, we included women who had hospital births in the units selected for the survey - with more than 100 deliveries per year. We used data from the Information System for Live Births (SINASC) and National Registry of Health Establishments (CNES), of the Ministry of Health, in 2008, to select the hospitals.

In São Luís, the study sample was stratified by maternity with a proportion to the number of births, totalizing ten hospital units. In the maternity unit, the sampling was systematic. The study aimed to analyze 1/3 of all births in 2010, which corresponded to approximately 6,000 births. We randomly chose one in three births for the interviews. We set the minimum sample size at birth at 6,000 births. Of these, 5,475 were residents in the

municipality for at least three months and were therefore eligible. The final sample consisted of 5,236 postpartum women (T1). After the exclusion of 70 stillbirths, the final sample of this study was 5,166 births. Of these, 3,306 presented for the follow-up at the second year of life (T2). There were losses due to refusal of participation or difficulty of contact. Therefore, in Sao Luis, we followed 3,304 infants, and selected 1,004 children for the dental examination.

In Ribeirao Preto, all births that occurred in eight institutions - hospitals and maternities - that assisted the birth of residents in Ribeirao Preto in 2010 were included. From the total of 8,103 births, we excluded 42 stillborn infants and 95 multiple births. The percentage of losses was 3.8%, resulting in 7,566 mothers of singleton births (T1). In T2, we reassessed 3,105 children. Of these, 1,040 performed a dental examination.

The final sample for this study was composed of 3,701 children who had a dental examination.

#### *Variables and data collection*

A trained team collected data consisting of interviewers, examiners (dental surgeons), and assessors. There were also field supervisors and study coordinators.

We used the following data collection techniques: i) direct interviews with children's mothers, using semi-structured questionnaires; and ii) dental clinical exam of babies, recorded in individual records. Three trained and calibrated dental examiners performed the exams. We examined children in a portable dental chair under artificial light, after drying the teeth with air blows, using exploratory probe n° 5 and mouth mirror.

#### *Statistical analysis*

We estimated means and standard deviations for the number of erupted teeth using the software Stata, version 14.0.

We used GAMLSS to model the distribution of deciduous eruption as a smooth function of a single explanatory variable (corrected age). The GAMLSS model permits to create centile curves that vary as a function of the explanatory variable<sup>15</sup>. It is a generalization of the LMS method<sup>16</sup>, a standard procedure for pediatric reference curves.

Given the explanatory variable, the response variable  $Y$  is modeled as a random variable with a density function  $D(\mu, \sigma, \nu, \tau)$ , where each parameter  $(\mu, \sigma, \tau, \nu)$  of the distribution response variable (number of deciduous teeth erupted) can be modeled as a functions of explanatory variables.

$$\begin{aligned}
 Y &\sim D(\mu, \sigma, \nu, \tau) \\
 g_1(\mu) &= h_1(x) \\
 g_2(\sigma) &= h_2(x) \\
 g_3(\nu) &= h_3(x) \\
 g_4(\tau) &= h_4(x) \\
 x &= age^\xi
 \end{aligned}$$

where  $\mu$ ,  $\sigma$ ,  $\nu$ , and  $\tau$  respectively represent the median, variability, skewness and kurtosis parameters of the distribution. The  $g(\cdot)$  functions represent appropriate link functions, the  $h(\cdot)$  are non-parametric smoothing functions and  $\xi$  is a power transformation of age.

The relationship between these four parameters and age can take different forms. A wide variety of distributional forms are available to the outcome  $Y^{15}$ . We used two distributions as possible models to represent the deciduous eruption: Box-Cox Cole & Green distribution (BCCG), Box-Cox-t (BCT) and Box-Cox exponential potencia. We considered penalized B-splines (P-splines) to the mean (median)  $\mu$ , variability  $\sigma$ , skewness  $\nu$  and kurtosis  $\tau^{17}$ . GAMLSS was fitted using the package `gamlss16` in R<sup>18</sup>.

We used the generalized Akaike information criterion (GAIC) as a model selection criterion. The GAIC for a given model is  $GAIC(b) = -2L(\mu, \sigma, \nu, \tau) + b \cdot Edf$  with  $b > 0$ ,  $L$  is the fitted log-likelihood function, and  $edf$  is the total effective degrees of freedom for a given model. A choice of  $b = 2$  is equivalent to using Akaike information criterion (AIC), and  $b = \log(n)$  with  $n$  equal to the number of observations is equivalent to the Bayesian Information Criterion (BIC). We selected the model with the lowest criterion value<sup>10</sup>.

Once a GAMLSS model was fitted, we assessed the adequacy of the fitted model by examining the model residuals. Worm plots and the Q-Statistics<sup>19</sup> indicated the residual diagnostics. The worm plot is a de-trended normal Q-Q plot of the residuals. The model was inappropriate when many points plotted lied outside the (dotted) point-wise 95% confidence bands<sup>15</sup>.

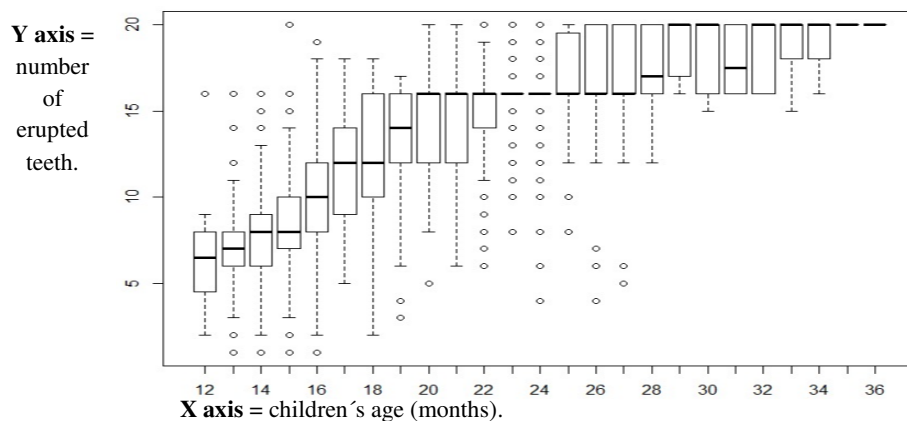
*Ethic aspects*

The Clinical Hospital approved the BRISA study (n. 4116/2008) in Ribeirao Preto. The University Hospital Ethics Committee approved the project in Sao Luis (n. 350/08). The adults responsible for the children who were evaluated provided informed consent for participation in the research.

## RESULTS

Table 1 shows the frequency of children with each erupted element and the mean of erupted teeth by gender in Sao Luis and Ribeirao Preto, from 2013 to 2015. There was a significant statistical difference between boys and girls only for three of the twenty deciduous teeth (element 51, 52, and 54). There was also no difference in the mean of the number of erupted teeth (12.08% *versus* 12.01%;  $p$  value=0.87).

Figure 1 illustrates the descriptive statistics for the number of erupted teeth by corrected age in this sample. There was a high variability on the number of erupted teeth. At the age of 14 months, for example, the median number of erupted teeth was 8. The minimum value was 6, and the maximum value was 17. At the age of 30 months, the median was approximately 18, and at 36 months, everyone had the dentition completed (20 teeth).



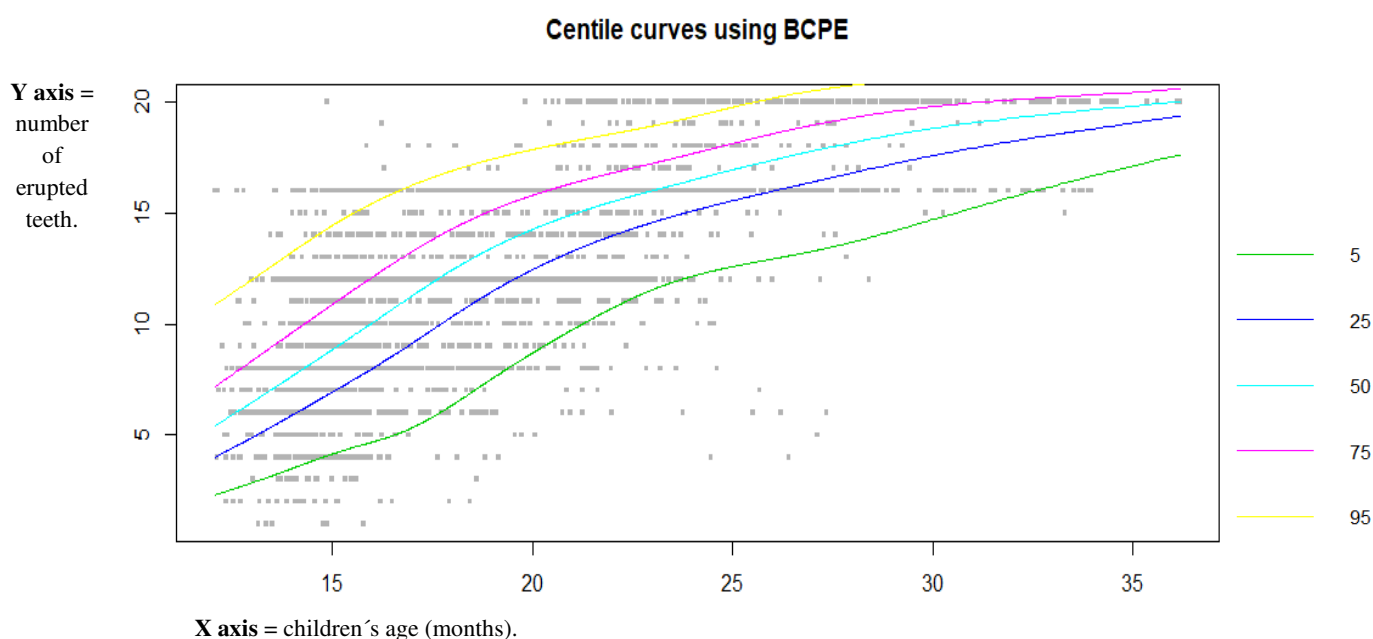
**Figure 1:** Box plot graph for the number of erupted teeth by age.

The value of GAIC estimated from the models for all three distributions were: BCCG (19345.32), BCT (19345.68) e BCPE (19344.16). The model GAMLSS with BCPE distribution presented the smallest GAIC.

Figure 2 presents the fitted centiles for the final model (BGCC distribution). It shows the percentiles (5, 25, 50, 75, and 95) of the distribution of the number of erupted

teeth according to the children's corrected age. As estimated by the curve, around 5% of 12 years old children have approximately two erupted teeth or less, while 95% have 11 teeth or less. At 13 months, 5% of children had approximately three or less erupted teeth, while 95% had eight or less.

Considering that with increasing age, there is an increase in the number of erupted elements, it indicates that the adjustment is adequate. At 30 months old, 75% had 20 erupted teeth or less, while at 34 months, the 50<sup>th</sup> percentile represents the completed erupted deciduous teeth (Table 2).



**Figure 2:** Centile curve of the number of erupted teeth in a Brazilian population. 2013-2014.

## DISCUSSION

A growth curve is an empirical model of the evolution of several individuals over time and evokes the image of a sigmoid curve. In this case, it is a reference of erupted teeth, that is, a statistical summary of data from a referential group of individuals. The percentiles divide the population into 100 equal parts and indicate the relative position of the individual, that is, the percentage of individuals above or below a certain value, allowing us to verify how typical the measure of that individual is<sup>11</sup>. Very atypical patterns of eruption may indicate disturbances in growth and child development<sup>20-22</sup>, as

well as altering functions related to dentition, such as chewing, swallowing, and phonation.

This information could be certainly important in reducing families' worry and anxiety about the dental eruption of children because the classically used reference tables are based on older works and mainly with European population. Studies conducted in Brazil<sup>23-27</sup> indicate that the eruption occurs at least two months later than the table of dental development, "Chronology of the human dentition", by Logan and Kronfeld., 1945<sup>6</sup>, slightly modified by McCall and Schour., 1953<sup>28</sup>, which is classically used as a reference in books and at pediatric dentistry offices.

In these publications, anthropometric measures are assumed as having normal distribution. However, a lot of these variables present asymmetric distributions and, sometimes, kurtosis. The effect of the fourth moment of distribution (kurtosis) is meaningful in the estimate of the extreme percentiles<sup>29</sup>, as, for example, the 3rd, 5th, 95th, 97th percentiles.

Besides, usually, child growth curves are separated for boys and girls. However, in this work, we showed that there is no difference in the number of erupted elements between boys and girls. In most current works, this difference is not found<sup>30-33</sup>. In the study conducted by Al-Bataineh et al. (2018)<sup>7</sup>, none of the teeth showed statistically significant differences in eruption chronology between genders. The child's gender was also not associated with dental emergence patterns in a study conducted at Pelotas<sup>30</sup>. However, all incisors and the first upper molars erupted significantly earlier in boys in a study conducted in Polish children<sup>34</sup>. Rathore et al. (2017)<sup>2</sup> conducted a study in Pakistan and found that girls get early primary dentition than boys. These two studies evaluated the eruption of each tooth separately.

Some studies have shown a slight delay in the time of dental eruption in preterm children<sup>35-37</sup>. Many hospitalized preterm infants require a variety of medical interventions, such as laryngoscopy and orotracheal intubation, which may cause growth / developmental disorders. Also, periods of vitamin deficiency during dental eruption and formation could lead to increased susceptibility to dental caries and delayed tooth formation and eruption<sup>35, 36</sup>. However, the effect of malnutrition on developing teeth is unclear<sup>38</sup>. Some of these studies have corrected the child's age for prematurity<sup>37-39</sup>. When correcting for gestational age, this association did not remain. So, we chose the corrected



age as the explanatory variable to estimate the number of erupted teeth to minimize this effect.

There are few studies of deciduous teeth eruption chronology in Brazil. Most aim to analyze factors associated with this phenomenon. Perhaps because of the difficulty of periodic evaluations in such small children. Ferreira et al. (2015)<sup>23</sup> carried out a study in Vitoria-ES, where they evaluated the average eruption period of each dental element. Other studies were carried out in Bahia<sup>40</sup> and Santa Catarina. These studies also presented the results in the same way, which makes comparison difficult. Haddad et al. (2005)<sup>41</sup> also estimated the number of erupted teeth in 908 children in the state of São Paulo, and the results were similar. However, in our work, we present the centiles of the distribution, which allows a larger acceptable margin of reference.

The selection of the cutoff for normality depends on several factors, such as the degree of sensibility and specificity that one wishes to give to the diagnosis, which is a function of the general situation in the population. In Brazil, the Ministry of Health, such as WHO recommendations, consider children between the 3<sup>rd</sup> and 10<sup>th</sup> centile at risk, while those who were under the 3<sup>rd</sup> centile are considered abnormal, for the growth curves. Acceptable values for a population are those between the 3<sup>rd</sup> and 97<sup>th</sup> percentiles, which correspond to 94% of the estimated population, reflecting the variability of genetic potential among healthy individuals.

Children with the number of erupted teeth under the 3<sup>rd</sup> or 5<sup>th</sup> centiles could present some diseases, such as Down Syndrome, Cleidocranial Dysplasia, Hunter Syndrome, Gardner's syndrome, Hunter Syndrome<sup>1, 42, 43</sup> abnormalities in somatic growth<sup>22</sup> or impaired functioning of the thyroid and pituitary glands<sup>44, 45</sup>. While children with the number of erupted teeth above the 97<sup>th</sup> percentile could have endocrine abnormalities, such as excess of thyroid, pituitary, and sex hormones, that accelerates metabolism.

An important finding is that at 30 months of corrected age, 75% of children had the 20 teeth erupted, while at 34 months, 50% of the population had the deciduous dentition completed (the most typical value). Most of the studies in Brazil shows that at around 30 months, deciduous dentition is completed<sup>25, 40, 41</sup>, later than in the classical studies of Shown; Massler (1947)<sup>46</sup>, that showed that it occurred between 20 and 24 months.

GAMLSS is one class of fairly flexible models because it allows — besides choosing from a wide range of distributions for the dependent variable — choosing various connection functions for the effects of predictive variables over the dependent variable. This estimated function, called a smoother curve, can take up different forms since it does not present the rigid structure of a parametric function<sup>10</sup>.

This study had some limitations, such as the minimum age of children, that is 12, because of the initial cohort design. However, this is the first work to predict the number of erupted teeth using a statistical model considered a reference by the World Health Organization. We have a large sample of the Brazilian population, from two cities with contrasting socioeconomic situations.

## **CONCLUSION**

We have presented a reference curve for the number of erupted teeth using GAMLSS, which is a sophisticated statistical method to estimate the number of erupted teeth by age. An advantage of the erupted teeth-for-age chart is that it is possible to describe the evolution of child's development with comparative patterns. This flow chart may assist in pediatric assistance, on the estimation of children's age, assessment of growth and somatic development, as well as to identify clinical signs of adjacent pathologies that could be related to the delay of tooth eruption, such as Down syndrome, cleidocranial dysplasia or endocrine abnormalities.

## REFERENCES

1. Hu X, Xu S, Lin C, Zhang L, Chen Y, Zhang Y. Precise chronology of differentiation of developing human primary dentition. *Histochem Cell Biol.* 2014; 141:221-227.
2. Rathore E, Nadeem M, Salahuddin B. First primary tooth eruption. *The Professional Medical Journal.* 2017; 24:205-209.
3. Li RX, Hu Y. [A cross-sectional survey on the patterns of primary teeth eruption in 2 581 children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017; 55:37-41.
4. De Souza N, Manju R, Hegde AM. Development and evaluation of new clinical methods of age estimation in children based on the eruption status of primary teeth. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2018; 36:185-190.
5. Manjunatha BS, Soni NK. Estimation of age from development and eruption of teeth. *J Forensic Dent Sci.* 2014; 6:73-76.
6. Logan A. Kronfeld (Slightly modified by McCall and Schour) from Finn. *SB et al: Clinical Pedodontics, Philadelphia, Saunders.* 1953.
7. Al-Batayneh OB, Shaweesh A. Clinical duration of eruption of deciduous teeth in Jordanian children: A cross-sectional study. *Arch Oral Biol.* 2018; 90:86-90.
8. Burgueno Torres L, Mourelle Martinez MR, Dieguez Perez M, de Nova Garcia JM. Sexual dimorphism of primary dentition in Spanish children. *Acta Odontol Scand.* 2018; 76:545-552.
9. Verma N, Bansal A, Tyagi P, Jain A, Tiwari U, Gupta R. Eruption Chronology in Children: A Cross-sectional Study. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2017; 10:278-282.
10. Stasinopoulos DM, Rigby RA. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *Journal of Statistical Software.* 2007; 23:1-46.
11. Borghi E, de Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Statistics in medicine.* 2006; 25:247-265.
12. da Silva AAM, Simões VMF, Barbieri MA, Cardoso VC, Alves CMC, Thomaz EBAF, et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). *Reproductive health.* 2014; 11:79.
13. Silva AAMd, Batista RFL, Simões VMF, Thomaz EBAF, Ribeiro CCC, Lamy Filho F, et al. Changes in perinatal health in two birth cohorts (1997/1998 and 2010) in São Luís, Maranhão State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública.* 2015; 31:1437-1450.
14. Thomaz ÉBAF, Alves CMC, Ribeiro CCC, Batista RFL, Simões VMF, Cavalli R, et al. Perinatal outcomes and changes in the oral cavity: Brazilian cohorts of Ribeirão Preto and São Luís. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2015; 18:966-.
15. Pesquisas ABdEe. Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2013. ABEP; 2013 [cited 2014 25 de Outubro]; Available from: <http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>.
16. Stasinopoulos DM, Rigby RA, Akantziliotou C. Instructions on how to use the GAMLSS package in R. *Accompanying documentation in the current GAMLSS help files, (see also <http://www.gamlss.org/>).* 2006.
17. Cole TJ, Stanojevic S, Stocks J, Coates AL, Hankinson JL, Wade AM. Age- and size-related reference ranges: a case study of spirometry through childhood and adulthood. *Stat Med.* 2009; 28:880-898.
18. Stasinopoulos MD, Rigby RA, Heller GZ, Voudouris V, De Bastiani F. *Flexible regression and smoothing: using GAMLSS in R.* Chapman and Hall/CRC; 2017.

19. Eilers PHC, Marx BD. Flexible smoothing with B-splines and penalties. *Statistical science*. 1996:89-102.
20. Core Team R. R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for statistical computing, Vienna*. 2013.
21. Royston P, Wright EM. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med*. 2000; 19:2943-2962.
22. Fatemifar G, Evans DM, Tobias JH. The association between primary tooth emergence and anthropometric measures in young adults: findings from a large prospective cohort study. *PLoS One*. 2014; 9:e96355.
23. Oziegbe EO, Adekoya-Sofowora C, Folayan MO, Esan TA, Owotade FJ. Relationship between socio-demographic and anthropometric variables and number of erupted primary teeth in suburban Nigerian children. *Matern Child Nutr*. 2009; 5:86-92.
24. Soliman NL, El-Zainy MA, Hassan RM, Aly RM. Relationship of deciduous teeth emergence with physical growth. *Indian J Dent Res*. 2012; 23:236-240.
25. Aguiar YPC, Cavalcanti AFC, de Alencar CRB, de Oliveira Melo AS, Cavalcanti SdLB, Cavalcanti AL. Chronology of the first deciduous tooth eruption in Brazilian children with microcephaly associated with zika virus: a longitudinal study. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2018; 18:3982.
26. Ferreira L, Neto ETS, Oliveira AE, Zandonade E. Chronology of Deciduous Teeth Eruption: Agreement between Classic Authors. *Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic*. 2015; 15:361-370.
27. Patrianova ME, Kroll CD, Bérzin F. Sequência e cronologia de erupção dos dentes decíduos em crianças do município de Itajaí (SC). *RSBO (Online)*. 2010; 7:406-413.
28. Pinto e Carvalho Rezende KM, Amorim da Costa ZÖLner MS, Nones Santos MR. Avaliação da erupção dentária decídua em bebês considerados de risco. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2010; 10.
29. Tamburús JR, Conrado CA, Campos SM. Chronology and sequence of the primary tooth eruption. A Longitudinal Study. *Rev Farm Odontol*. 1977; 14:23-33.
30. Buuren Sv, Fredriks M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Statistics in medicine*. 2001; 20:1259-1277.
31. Bastos JL, Peres MA, Peres KG, Barros AJ. Infant growth, development and tooth emergence patterns: A longitudinal study from birth to 6 years of age. *Arch Oral Biol*. 2007; 52:598-606.
32. Holman DJ, Yamaguchi K. Longitudinal analysis of deciduous tooth emergence: IV. Covariate effects in Japanese children. *Am J Phys Anthropol*. 2005; 126:352-358.
33. Folayan M, Owotade F, Adejuyigbe E, Sen S, Lawal B, Ndukwe K. The timing of eruption of the primary dentition in Nigerian children. *Am J Phys Anthropol*. 2007; 134:443-448.
34. Zadzińska E, Nieczuja-Dwojicka J, Borowska-Sturginska B. Primary tooth emergence in Polish children: timing, sequence and the relation between morphological and dental maturity in males and females. *Anthropol Anz*. 2013; 70:1-13.
35. Aktoren O, Tuna EB, Guven Y, Gokcay G. A study on neonatal factors and eruption time of primary teeth. *Community Dent Health*. 2010; 27:52-56.
36. Ntani G, Day PF, Baird J, Godfrey KM, Robinson SM, Cooper C, et al. Maternal and early life factors of tooth emergence patterns and number of teeth at 1 and 2 years of age. *J Dev Orig Health Dis*. 2015; 6:299-307.
37. Pavicin IS, Dumancic J, Badel T, Vodanovic M. Timing of emergence of the first primary tooth in preterm and full-term infants. *Ann Anat*. 2016; 203:19-23.
38. Ramos SR, Gugisch RC, Fraiz FC. The influence of gestational age and birth weight of the newborn on tooth eruption. *J Appl Oral Sci*. 2006; 14:228-232.

39. Viscardi RM, Romberg E, Abrams RG. Delayed primary tooth eruption in premature infants: relationship to neonatal factors. *Pediatr Dent*. 1994; 16:23-28.
40. Brandão CF, Rocha MCBSd. Cronologia e sequência de erupção dos dentes decíduos em crianças de 0 a 42 meses. *JBP rev Ibero-am odontopediatr odontol bebê*. 2004; 7:528-535.
41. Haddad AE, Pires Correa MSN. The relationship between the number of erupted primary teeth and the child's height and weight: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2005; 29:357-362.
42. Schour I, Massler M. *Development of the human dentition*. American Dental Association; 1944.

**Funding:**

FAPESP – Grant n. 08/53593-0

FAPEMA – Grant n. 00035/2008

## TABLES

**Table 1:** Frequency of children with each erupted element and mean of erupted teeth by sex. São Luis and Ribeirao Preto, 2013-2015.

	<b>Boys (%)</b> (n=1896)	<b>Girls (%)</b> (n=1826)	<b>p-value</b>
<b>Element 51</b>	99.1	98.23	<b>0.02</b>
<b>Element 61</b>	96.97	96.30	0.25
<b>Element 71</b>	81.36	83.58	0.07
<b>Element 81</b>	85.2	87.57	0.07
<b>Element 52</b>	93.93	92.15	<b>0.04</b>
<b>Element 62</b>	79.30	78.72	0.66
<b>Element 72</b>	77.91	79.10	0.37
<b>Element 82</b>	88.21	86.91	0.29
<b>Element 53</b>	45.5	42.7	0.09
<b>Element 63</b>	48.35	47.23	0.49
<b>Element 73</b>	6.56	58.15	0.24
<b>Element 83</b>	47.49	46.97	0.78
<b>Element 54</b>	62.91	66.50	<b>0.02</b>
<b>Element 64</b>	77.10	78.02	0.46
<b>Element 74</b>	72.17	72.07	0.95
<b>Element 84</b>	69.72	71.66	0.25

---

<b>Element 55</b>	37.92	35.30	0.14
<b>Element 65</b>	32.60	30.98	0.35
<b>Element 75</b>	16.23	16.17	0.96
<b>Element 85</b>	12	13.02	0.49
	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>p</b>
<b>Number of erupted teeth</b>	12.08	12.10	0.87

---

**Table 2:** Estimation of number of erupted deciduous teeth by centiles. São Luis e Ribeirão Preto – Brazil, 2013-2014.

Corrected age (months)	Number of erupted teeth by centile				
	5	25	50	75	95
12	2	4	5	7	11
13	3	5	6	8	12
14	3	6	8	10	13
15	4	7	9	11	14
16	5	8	10	12	15
17	5	9	11	13	16
18	6	10	12	14	17
19	7	11	13	15	17
20	9	12	14	16	18
21	10	13	15	16	18
22	11	14	15	17	18
23	11	15	16	17	19
24	12	15	16	18	19
25	13	15	17	19	20
26	13	16	17	19	20
27	13	16	17	18	20
28	14	17	18	19	20
29	14	17	18	19	20
30	15	18	19	20	20



<b>31</b>	15	18	19	20	20
<b>32</b>	16	18	19	20	20
<b>33</b>	16	18	19	20	20
<b>34</b>	17	19	20	20	20
<b>35</b>	17	19	20	20	20
<b>36</b>	17	19	20	20	20

---

### FIGURE LEGENDS

**Figure 1:** Box plot graph for the number of erupted teeth by age.

**Figure 2:** Centile curve of number of erupted teeth in a brazilian population. 2013-2014.

## 7.2 Artigo 2

**Is preterm birth associated with the delay in deciduous teeth eruption chronology? Analysis of a brazilian birth cohort**

(Submetido à revista Acta Paediatrica. Fator de impacto: 2,265. Qualis: B1)

**O NASCIMENTO PRÉ-TERMO ESTÁ ASSOCIADO AO ATRASO NA  
CRONOLOGIA DE ERUPÇÃO DENTÁRIA DECÍDUA? ANÁLISE EM DUAS  
COORTE DE NASCIMENTOS BRASILEIRA**

Rafiza Felix Marão Martins<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Public Health Department. Federal University of Maranhão - UFMA

**Running title:** Primary teeth eruption

**Correspondent author:** Rafiza Felix Marão Martins. Rua Barão de Itapari, 155.

Centro. São Luis-MA, Brasil. E-mail: rafizafelix@yahoo.com.br

## ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the association between preterm birth and deciduous teeth eruption chronology with the children's chronology and corrected age, adjusting the analyses for important socioeconomic and demographic variables. **Methods:** A birth cohort study, in a Brazilian city, with 1,769 children, evaluated at birth (T1) and on the second year of life (T2). The exposure variables were sex, economic class, skin color, chronological or corrected age and preterm birth. The chronology was evaluated by the number of deciduous teeth erupted in T2. We assessed the association between preterm birth and the number of erupted teeth by a negative binomial regression, with hierarchical analysis. **Results:** On the analyses with chronological age, higher age and brown skin color were associated to the highest number of erupted teeth, while preterm birth was associated to a lower number. When corrected children's age for prematurity, it did not remain associated to the number of erupted teeth. **Conclusions:** Gender and social class do not seem to influence the eruption chronology. The association between prematurity and delay in the chronology of eruption seems to be related to children's age, and not necessarily to prematurity.

Keywords: Premature birth; Tooth, deciduous; Tooth Eruption.

### Key Notes:

- The eruption sequence of deciduous teeth in São Luiz is similar to the one classically found in other studies;
- The association between prematurity and delay in eruption chronology appears to be related to children's age, and not necessarily to prematurity;
- The child's gender and social class do not seem to influence the deciduous teeth eruption chronology.

## INTRODUCTION

Deciduous teeth eruption is a process that begins with formation and calcification of teeth and culminates with the eruption in children's oral cavity. This process, such as most biological phenomena, undergoes some individual variations. Under normal conditions, there may be a regular cycle of eruption timing and sequence (1-3)

Deciduous eruption chronology (DEC) is an important phenomenon for most parents and pediatricians, as it is an indicator of growth and development during this period. Therefore, it has been used as a way of estimating the children's age in populations where there is no birth record and also assessing children's somatic growth (4, 5).

As this phenomenon is related to physical development, children with lower gestational age, lower birth weight and more systemic issues would tend to have a late eruption of deciduous teeth (5-7). A daily gain of weight, age, breastfeeding, the inclusion of vitamin supplements, periods of intubation and the presence of prematurity apnea are factors that may interfere in the eruption of deciduous teeth since these situations are associated with the child's development (6, 8, 9).

Therefore, studies pointed out that may be a delay in DEC in children who experience preterm birth. Ramos et al. (2006) (10), Aktoren et al. (2010) (11), Neto et al. (2014) (9) and Ntani et al. (2015) (12) have shown a slight delay in the development of the dentition in preterm infants. In other works, this association no longer appears (1, 11).

However, studies on children's growth and development with preterm birth and low birth weight point out that although some complications may be present, in physical growth sometime after birth, they are usually corrected by catch-up growth (13).

Only two of these studies perform correction for the gestational age of children with preterm birth (7, 9). In both, the association with preterm birth did not remain. However, there were no adjustments for race and socioeconomic status.

The study of deciduous and permanent teeth eruption has the same importance; however, the amount of published works on the latter is much more expressive (14). There are few studies on the deciduous eruption chronology in Brazil, as well as few studies on the association between preterm birth and chronology of eruption. Most of them point out a small sample and only carry out univariate analysis to verify this association, and these analyses are not suited to important socioeconomic and demographic variables, such as race, income and gender.

The aim of this study was to evaluate the association between preterm birth and eruption chronology, with children's chronological and corrected age, adjusting the analysis to important socioeconomic and demographic factors and to describe the deciduous eruption chronology in a Brazilian birth cohort.

## PATIENTS AND METHODS

### *Study Design*

A study with longitudinal data, from the Brazilian Ribeirão Preto and São Luiz cohort - BRISA. Four cohorts composed the BRISA study: prenatal cohort and birth cohort in two cities (15). For this study, we included only births in a capital of the Brazilian northeast: São Luiz-MA. We used data from both cohorts in São Luiz, in two moments: T1 or baseline (during the birth of the children) and T2 or first follow-up (second/third year of life) from the city of São Luiz-MA.

### *Definition of Population*

In the prenatal cohort, a 12% Preterm Birth rate was considered for the calculation of the sample. 1,500 were recruited, which led to a total of 316 cases (preterm births). The sample from the prenatal cohort was a convenience one. The inclusion criteria were: to perform the first ultrasound examination with less than 20 weeks of gestational age (GA) and to give birth at one of the maternity wards in the municipality where the prenatal interview was conducted. Multiple gestation was a non-inclusion criterion.

Women were recruited in three public maternity hospitals and a Health Center during a prenatal visit between 22 and 25 weeks of GA. 1,447 pregnant women participated in the study. One was ruled out for not completing the self-administered questionnaire, resulting in 1,446 cases. After ruling out non-residents in the municipality, miscarriages in the maternity and stillbirths and infant deaths, the T1 sample was 1,381. These women's children were evaluated once again from the second year of life. To perform the dental exam, the mothers were required to have a follow-up visit at the University Hospital, totaling 865 children in T2 (Figure 1).

The sample of the birth cohort was probabilistically stratified with a systematic draw, being selected one in three births. Women who had hospital deliveries were included in units with more than 100 deliveries per year, totaling 10 hospital units. We stratified the sample by maternity with proportional quota to the number of deliveries. At the maternity unit, the sampling was systematic. A list of all births that occurred in each hospital unit by birth order was drawn up. The study aimed at analyzing 1/3 of all births in 2010, which corresponded to approximately 6,000 births, according to data from the survey of the Live Birth System (SINASC in Portuguese). Therefore, one in three births was randomly chosen for an interview. Losses due to refusal or early discharge from maternity accounted for 4.6% of the sample.



The minimum sample size at birth was set at 5,000 births. With this sample size, it would be possible to estimate prevalence around 50% of the outcome, with 2% accuracy and 99% confidence level. It would also enable to compare two proportions, considering the probability of type I error of 5% and power of the study of 80%, working with the maximum product of  $p \times q$  (50% event proportion) and setting the minimum difference of 4% to be detected as significant.

In the selected units, there were 21,401 births, of which 1/3 (7,133) were drawn. Of these, 5,475 were residents in the municipality for at least three months and were therefore eligible. The final sample consisted of 5,236 postpartum women. After ruling out 70 stillbirths, the final sample of this study was 5,166 births. Of these, 3,306 remained in the follow-up (second year of life).

From the second and third years of life (between 13 and 30 months), all preterm infants and one control drawn for each case were invited to T2. There were losses due to the refusal to participate or difficulty in contact, 1,004 children following up to the dental exam (Figure 2).

#### *Data Collection Procedures and Study Variables*

The data were collected by trained teams consisting of interviewers, examiners (dental surgeons) and assessors. There were also field supervisors and study coordinators.

The following data collection techniques were used: direct interviews with the babies' mothers, using semi-structured questionnaires; dental clinical exam of the babies, recorded in individual records; and consultation to the mothers and babies' medical records on birth data.

The dependent variable is the number of erupted teeth in the second year of life - discrete quantitative. It was collected during the follow-up (T2), through dental exam and

by filling out a specific form. The exams were performed by three trained and calibrated dental examiners. The children were examined in portable dental chair under artificial light, after drying the teeth with air blows, using exploratory probe n° 5 and mouth mirror. Each deciduous tooth element was considered present when any portion of its crown had ruptured the gum and was visible in the oral cavity.

The independent variables were broken down into two hierarchical levels (Figure 3).

1) Distal level (socioeconomic and demographic block) - collected in T1: family economic classification, according to Brazilian Research Association (ABEP in Portuguese) (categorized as A / B, C or D / E) (16), gender, skin color (white, black, dark brown or yellow); the child's chronological age or adjusted age in the second year of life (it was calculated by subtracting the time remaining for the child to complete the full pregnancy- 40 months).

2) Proximal level (Block of the perinatal outcome) - collected in T1: PTB (yes: <37 weeks and no: > = 37 weeks).

### *Statistical analysis*

Due to the sample losses, to achieve the estimates the samples were weighted by the inverse of the probability of attendance at the follow-up visit. Initially, the percentages of participation in the follow-up visit were calculated. Variables associated with the return to a follow-up visit, with p-value <0.05, were considered as predictors of this participation. Subsequently, the probabilities of participating in the study were estimated in a logistic model due to the predictors of attendance at the follow-up visit. Then, the number of erupted elements was estimated by using the inverse weighting of this probability.

Data analysis was performed by using Stata<sup>®</sup> software, version 14.0. Univariate and bivariate descriptive analyses were initially performed. The level of significance of 5% was adopted to reject the null hypotheses.

In order to evaluate associations between the number of teeth present with the independent variables, the Incidence Rate Ratio and their respective Confidence Intervals at 95% (95% CI) were estimated in negative binomial regression analyses with hierarchical modeling, where the effect of each outcome variable was controlled by those that were at the same or previous levels.

The hierarchy of the independent variables was established in the conceptual framework and maintained during data analysis, enabling the selection of those more strongly associated with the outcome of interest.

The proposed theoretical framework was elaborated from the literature review (9, 12, 17-20). Risk factors traditionally associated with this outcome, such as socioeconomic factors and others that have recently been studied, such as PTB, have been incorporated. More structural issues related to socioeconomic factors are located more distally, as the effects on the outcome do not occur immediately or directly.

The criterion for including the variables of each block in the multivariable model was the value of "p" less than 20%. The variables whose p-value was less than 10% were held in the adjusted model. The variables of the first block were adjusted simultaneously to the next one. The level of significance of each variable at the time of entry into the multivariate model of its respective block ( $p < 5\%$ ) was considered.

#### *Ethical aspects*

This study has been approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão (protocol n° 4771/2008-30). All participants have signed the Informed Consent Form.

## RESULTS

The final sample of the study was 1,769 children who completed the dental exam in T2. Table 1 describes the characteristics of the sample regarding the independent variables of each of the blocks. Approximately 79.23% of the children belong to social class C and a smaller portion (14.05%), to A / B. The average age was 16.82 months and after performing the correction for prematurity, the average was 16.55. The majority of them are male (52.01) and white (26.58%). The prevalence of PTB was 17.88%. The average weight at birth was of the total time of breastfeeding was 7.99 months, and the exclusive was 4.25 months. The average length of the children in T2 was 81.44 cm and weight, 10.74 kg.

Chart 1 describes the average number of erupted teeth per age group: 8.47, 9.28, 10.99, 12.78, 13.82, 14.89 and 15.98 at 12-14 months; 14.1-16 months; 16.1-18 months; 18.1-20 months; 20.1-22 months; 22.1-24 months and > 24 months, respectively.

In Table 2 it is observed the frequency of each dental element by age group studied. We can infer that the most frequent eruption order was: 71, 81, 51, 61, 52, 62, 72, 82, 64, 84, 54, 74, 73, 53, 63, 83, 75, 85, 65 and 55. Therefore, the eruption started in most children in the inferior arch.

In the unadjusted analysis, the following characteristics were associated with the highest number of teeth: higher age and brown. Children that were born preterm had fewer erupted teeth. The child's social class and gender did not interfere in the number of teeth (Table 3).

After adjustment for the variables of the same level and previous levels, the following characteristics remained associated with the highest number of teeth: Higher age (IR = 1.87) and brown skin color (IR = 1.03), while preterm birth (IR = 0.92) was associated with a lower number of erupted elements (Table 3).

Table 4 shows the same analysis, but with the children's age corrected for prematurity. It was observed that, in the adjusted analysis, the age of the corrected child (IR = 1.05), the brown skin color (IR = 1.05) predisposed to a larger number of dental elements present. In this analysis, prematurity did not remain associated by correcting the children's age.

## DISCUSSION

Preterm birth was associated to a delay in eruption chronology, but when we corrected the age, this association did not remain. The most frequent eruption order according to the groups of teeth was: central incisors, lateral incisors, first molars, canines, and second molars. There was no association between sex and economic class with the number of erupted teeth. Brown race was associated to higher number of erupted teeth.

Some studies have shown a slight delay in the time of teeth eruption in children with PTB and/or LBW (7, 9-12). Many hospitalized preterm infants, in general, require an array of medical interventions, such as laryngoscopy and orotracheal intubation, which have emerged as hypotheses for growth/developmental disorders.

In addition, periods of vitamin deficiency during teeth eruption and formation could lead to increased susceptibility to tooth cavities and delayed tooth formation and eruption (13-15). However, the effect of malnutrition on developing teeth is unclear (29).

Few of these studies have corrected the child's age for prematurity (6, 7, 10). Pavicin et al. (2016) and Ramos et al. (2006), when correcting GA, this association did not remain. However, in the work conducted by Viscardi et al. (1994), the eruption of the first tooth was delayed in preterm, even after age correction. These authors conducted a study with a small sample ( $n = 35$ ) and convenience sample. In addition, other factors evaluated in our study were not incorporated into the adjustment, such as income, breastfeeding time, child's weight and height.

Therefore, we suggest that the delay in the eruption of these children may be related to age, not necessarily a developmental delay. In addition, there may have been a delay in the eruption of the first deciduous tooth; however, from the age evaluated in this work there has been the catch-up growth phenomenon, which has its most intense phase up to 24 months of age (30). Thus, in most of the children evaluated, the chronology would already be compensated.

The eruption sequence according to the groups of teeth was the same in all the studies surveyed (14, 19-22), which evidences a probable genetic influence. There are few studies that describe the number of deciduous teeth present at this age. This average is not described by age group either, as we conducted in this work, making comparability difficult. In Correa-Faria's study (18), conducted in Minas Gerais, Brazil, the average number of teeth present was  $11.55 \pm 6.67$  in 232 children aged six to 30 months. Haddad et al. (2005) found an average of approximately 9.8 teeth at 15 months, and approximately 12 teeth at 19 months, values close to those found. Still in Nigeria, the averages found were, in general, higher than ours (23).

Regardless of the model (with corrected age or not), being to the brown skin race was associated with a greater number of erupted teeth. In the study conducted by Warren

et al. (2016), there was no significant difference between blacks and whites. However, this association is difficult to explain in Brazil, since there is a lot of ethnic miscegenation in the country. Genetic and molecular studies are needed to confirm this hypothesis.

There was also no association with economical class. Oziegbe et al. (2009) pointed out that children with a high socioeconomic level had a higher number of teeth than those with a low socioeconomic level. In the study conducted by Folayan et al. (2007) this difference was significant only at the time of eruption of the upper canines. Singh et al. (2000) found a similar result. However, these studies did not use the number of teeth present as an outcome, as per ours. In addition, we use the criterion of social class, rather than income, which tends to be more reliable, as it reflects a previous socioeconomic situation, not just the current one. Ntani et al. (2015) found a higher number of erupted teeth at two years in children with worse socioeconomic indicators. In this study, 60% of the sample belonged to social class A, a makeup very different from ours, where most belong to social class C (79.23%).

In the studies conducted by Singh et al. (2000) and Bastos et al. (2007), there was no association either with socioeconomic condition, which was evaluated through income in the work. It is possible that genetic and biological factors interfere more in the eruption process than environmental factors. Chronology studies with single twins point out that there is a strong influence of heredity in this process (26).

The influence of gender on the chronology of teeth eruption has not been quite established yet. In most of the studies found (1-4, 7, 11) there were no differences, consistent with this study. However, some studies found precocity in males (12, 21, 23) whereas others, in females (27, 28). Patrianova et al. (2010) (14) found no difference in time of eruption for only a few elements, and in some, the precocity was for males,

whereas in others it was for females. However, in that study, the outcome was not evaluated by the number of erupted teeth. Evaluating each dental element, individually, might be more appropriate to verify such differences.

This is the first study to evaluate the effect of preterm birth on the Deciduous Eruption Chronology in a birth cohort, in a robust sample, with age correction for preterm birth; as well as to present an eruption pattern in the city of São Luiz-MA, being used as chronology reference for this population. We had as main constraints the loss to follow-up and the tooth-to-tooth eruption could not be tracked. However, adjustments were made for the losses; the associations were measured through hierarchical analysis, minimizing confounding variables. Another study potentiality is that we performed the correction of the children's gestational age for prematurity. In addition, the Deciduous Eruption Chronology was assessed by the number of erupted teeth, which minimizes memory bias.



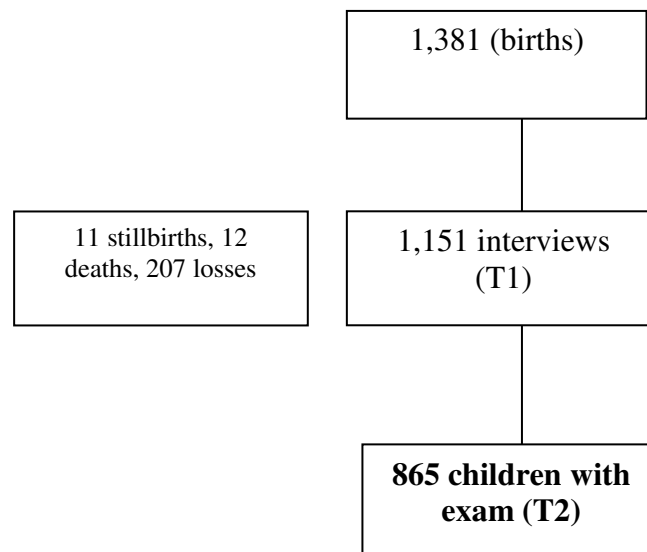
## REFERENCES

1. Bastos JL, Peres MA, Peres KG, Barros AJ. Infant growth, development and tooth emergence patterns: A longitudinal study from birth to 6 years of age. *Arch Oral Biol.* 2007; 52:598-606.
2. Holman DJ, Yamaguchi K. Longitudinal analysis of deciduous tooth emergence: IV. Covariate effects in Japanese children. *Am J Phys Anthropol.* 2005; 126:352-8.
3. Folayan M, Owotade F, Adejuyigbe E, Sen S, Lawal B, Ndukwe K. The timing of eruption of the primary dentition in Nigerian children. *Am J Phys Anthropol.* 2007; 134:443-8.
4. Soliman NL, El-Zainy MA, Hassan RM, Aly RM. Relationship of deciduous teeth emergence with physical growth. *Indian J Dent Res.* 2012; 23:236-40.
5. De Souza N, Manju R, Hegde AM. Development and evaluation of new clinical methods of age estimation in children based on the eruption status of primary teeth. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2018; 36:185-90.
6. Viscardi RM, Romberg E, Abrams RG. Delayed primary tooth eruption in premature infants: relationship to neonatal factors. *Pediatr Dent.* 1994; 16:23-8.
7. Pavicin IS, Dumancic J, Badel T, Vodanovic M. Timing of emergence of the first primary tooth in preterm and full-term infants. *Ann Anat.* 2016; 203:19-23.
8. Li RX, Hu Y. [A cross-sectional survey on the patterns of primary teeth eruption in 2 581 children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017; 55:37-41.
9. Neto PG, Falcao MC. Eruption chronology of the first deciduous teeth in children born prematurely with birth weight less than 1500 g. *Rev Paul Pediatr.* 2014; 32:17-23.
10. Ramos SR, Gugisch RC, Fraiz FC. The influence of gestational age and birth weight of the newborn on tooth eruption. *J Appl Oral Sci.* 2006; 14:228-32.
11. Aktoren O, Tuna EB, Guven Y, Gokcay G. A study on neonatal factors and eruption time of primary teeth. *Community Dent Health.* 2010; 27:52-6.
12. Ntani G, Day PF, Baird J, Godfrey KM, Robinson SM, Cooper C, et al. Maternal and early life factors of tooth emergence patterns and number of teeth at 1 and 2 years of age. *J Dev Orig Health Dis.* 2015; 6:299-307.
13. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffin IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. *Pediatrics.* 2017; 139:e20162045.
14. Patrianova ME, Kroll CD, Bérzin F. Sequência e cronologia de erupção dos dentes decíduos em crianças do município de Itajaí (SC). *RSBO (Online).* 2010; 7:406-13.
15. da Silva AAM, Simões VMF, Barbieri MA, Cardoso VC, Alves CMC, Thomaz EBAF, et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirão Preto and São Luís prenatal cohort (BRISA). *Reproductive health.* 2014; 11:79.
16. Brazilian Association of Populational Studies. Alterações na aplicação do Critério Brasil, válidas a partir de 01/01/2013. *ABEP; 2013* [cited 2014 25 de Outubro]; Available from: <http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>.

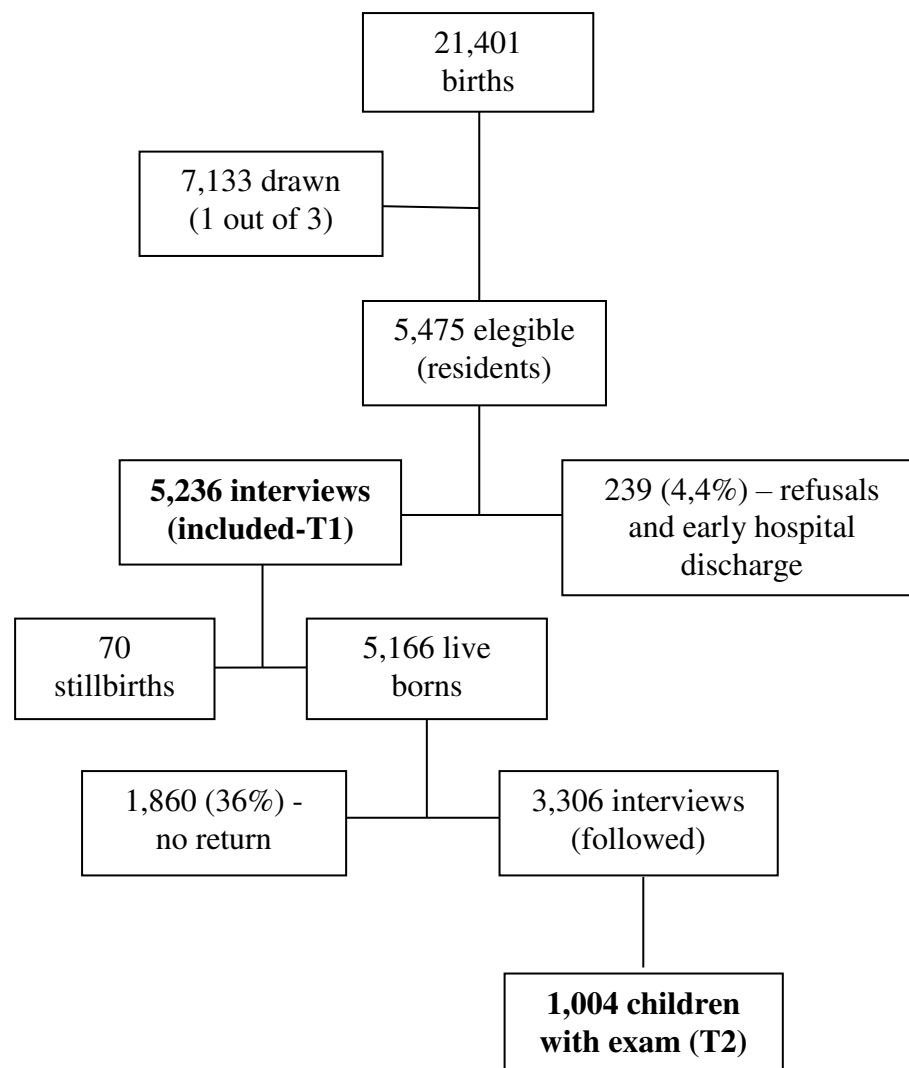
17. Ferreira L, Neto ETS, Oliveira AE, Zandonade E. Chronology of Deciduous Teeth Eruption: Agreement between Classic Authors. *Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic*. 2015; 15:361-70.
18. Correa-Faria P, Leite-Faria L, Viana AN, Marques LS, Ferreira FO, Ramos-Jorge ML. Factors associated with number of erupted primary teeth in Brazilian children: a cross-sectional study. *J Dent Child (Chic)*. 2013; 80:111-4.
19. Indira MD, Bhojraj N, Narayanappa D. A cross-sectional study on eruption timing of primary teeth in children of Mysore, Karnataka. *Indian J Dent Res*. 2018; 29:726-31.
20. Burgueno Torres L, Mourelle Martinez MR, Dieguez Perez M, de Nova Garcia JM. Sexual dimorphism of primary dentition in Spanish children. *Acta Odontol Scand*. 2018; 76:545-52.
21. Haddad AE, Pires Correa MSN. The relationship between the number of erupted primary teeth and the child's height and weight: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2005; 29:357-62.
22. Warren JJ, Fontana M, Blanchette DR, Dawson DV, Drake DR, Levy SM, et al. Timing of primary tooth emergence among U.S. racial and ethnic groups. *J Public Health Dent*. 2016.
23. Oziegbe EO, Adekoya-Sofowora C, Esan TA, Owotade FJ. Eruption chronology of primary teeth in Nigerian children. *J Clin Pediatr Dent*. 2008; 32:341-5.
24. Oziegbe EO, Adekoya-Sofowora C, Folayan MO, Esan TA, Owotade FJ. Relationship between socio-demographic and anthropometric variables and number of erupted primary teeth in suburban Nigerian children. *Matern Child Nutr*. 2009; 5:86-92.
25. Singh N, Sharma S, Sikri V, Singh P. To study the average age of eruption of primary dentition in Amritsar and surrounding area. *J Indian Dent Assoc*. 2000; 71:26.
26. Bockmann MR, Hughes TE, Townsend GC. Genetic modeling of primary tooth emergence: a study of Australian twins. *Twin Res Hum Genet*. 2010; 13:573-81.
27. Choi NK, Yang KH. A study on the eruption timing of primary teeth in Korean children. *ASDC J Dent Child*. 2001; 68:244-9, 28.
28. Kohli MV, Patil GB, Kulkarni NB, Bagalkot K, Purohit Z, Dave N, et al. A changing trend in eruption age and pattern of first deciduous tooth: correlation to feeding pattern. *J Clin Diagn Res*. 2014; 8:199-201.
29. Elamin F, Liversidge HM. Malnutrition has no effect on the timing of human tooth formation. *PloS one*. 2013; 8:e72274.
30. Martin A, Connelly A, Bland RM, Reilly JJ. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2017; 13.

## FIGURES

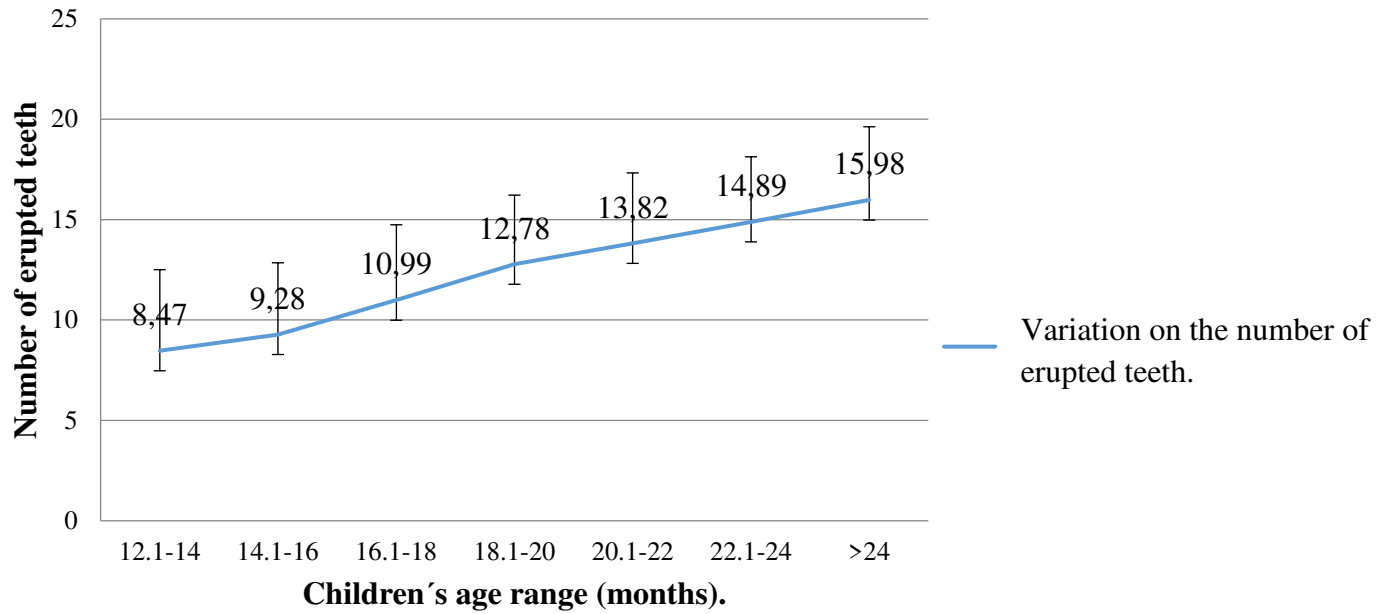
**Figure 1:** Sample flowchart of the BRISA prenatal cohort in São Luís-MA, Brazil, 2010-2013.



**Figure 2:** Sample flowchart of the BRISA birth cohort in São Luís-MA, Brazil, 2010-2013.



**Chart 1:** average number of erupted teeth by age group in children aged 12 to 36 months in São Luís-MA. 2011-2013.



## TABLES

**Table 1:** Presence of erupted deciduous teeth by age group studied. São Luís, Brasil. 2010-2013.

<b>Erupted teeth</b>	<b>12-14 months</b>	<b>14,1-16 months</b>	<b>16,1-18 months</b>	<b>18,1-20 months</b>	<b>20,1-22 months</b>	<b>22,1-24 months</b>	<b>&gt; 24 months</b>
	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>
<b>51</b>	95,90	97,99	99,16	99	100	100	100
<b>52</b>	81,97	87,47	94,52	97,35	98	96,7	100
<b>53</b>	6,65	12,10	28,08	54,30	75	86,76	87,91
<b>54</b>	16,39	31,85	57,88	84,11	95	97,06	90,11
<b>55</b>	0	0	0	0	0	2,16	3,03
<b>61</b>	94,26	97,66	99,66	100	100	100	100
<b>62</b>	84,43	88,03	95,21	98,68	98	100	100
<b>63</b>	5,74	13,02	27,74	53,64	76	89,71	85,71
<b>64</b>	16,53	32,23	56,36	84,11	97	98,53	98,01
<b>65</b>	0	0	0	0	0	1,21	7,69
<b>71</b>	99,17	99,26	99,32	99,34	100	100	100
<b>72</b>	64,46	74,84	89,04	92,72	97	100	100
<b>73</b>	4,96	10,41	26,02	47,02	66	85,29	86,21
<b>74</b>	14,05	31,53	56,16	83,44	95	90,11	98,53
<b>75</b>	0	0	0	0	0	0	9,89
<b>81</b>	98,36	98,62	98,29	99,34	100	100	100
<b>82</b>	58,68	73,44	88,01	91,39	96	93,41	98,53
<b>83</b>	3,31	9,59	24,40	44,37	65	86,76	85,71
<b>84</b>	15,83	30,24	55,52	83,44	92	98,51	89,53
<b>85</b>	0	0	0	0	0	2,72	7,69

**Table 2:** Characteristics of the studied sample in agreement with the independent variables of the study. São Luís, Brazil. 2013-2014.

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>BLOCO I – SOCIODEMOGRAPHIC</b>		
<b>Economic class (ABEP)<sup>1</sup></b>		
A-B	234	14,05
C	1086	79,23
D-E	346	20,77
<b>Sex</b>		
Male	917	52,01
Female	846	47,99
<b>Race/Color</b>		
White	466	26,58
Black	107	6,10
Brown	1169	66,69
Yellow	11	0,63
	<b>X</b>	<b>SP</b>
<b>Children's age (months)</b>	16,82	3,42
<b>Corrected age for prematurity (months)</b>	16,55	3,94
<b>BLOCO II – GESTATIONAL OUTCOME</b>		
<b>Preterm Birth</b>		
No	1451	82,12
Yes	316	17,88

<sup>1</sup> Classification according to Brazilian Association of Studies and Research (ABEP).

**Table 3:** Adjusted and unadjusted analysis of the number of erupted teeth in relation to the covariates of three hierarchical groups. São Luís-MA, Brazil. 2013-2014.

Variables	Non-adjusted analysis		Adjusted analysis	
	IR	CI95%	IR	CI95%
<b>BLOCK I – SOCIODEMOGRAPHIC</b>				
<b>Economic class (ABEP)<sup>1</sup></b>				
A-B	1,00	--	1,00	
C	0,97	-0,8 – 0,02	--	--
D-E	1,03	-0,03 – 0,09	--	--
<b>Children´s age (months)</b>	<b>1,05</b>	<b>1,05-1,06</b>	<b>1,05</b>	<b>1,05 – 1,06</b>
<b>Sex</b>				
Male	1,00	--	--	--
Female	1,00	0,95 – 1,03	--	--
<b>Race/Color</b>				
White	1,00		1,00	
Black	1,08	0,99 – 1,17	1,00	0,94-1,08
Brown	<b>1,07</b>	<b>1,03 – 1,12</b>	<b>1,05</b>	<b>1,01 – 1,09</b>
Yellow	0,98	0,78 – 1,23	1,01	0,82-1,24
<b>BLOCK II – GESTATIONAL OUTCOME</b>				
<b>Preterm Birth</b>				
No	1,00	--	1,00	
Yes	<b>0,96</b>	<b>0,92-1,00</b>	<b>0,93</b>	<b>0,89-0,97</b>

**Table 4:** Adjusted and unadjusted analysis of the number of erupted teeth in relation to the covariates of three hierarchical groups, with children's age adjusted for preterm birth. São Luiz, MA, Brazil. 2013-2014.

Variables	Non-adjusted analysis		Adjusted analysis	
	IR	CI95%	IR	CI95%
<b>BLOCK I – SOCIODEMOGRAPHIC</b>				
<b>Economic class (ABEP)<sup>1</sup></b>				
A-B	1,00	--	1,00	
C	0,97	-0,8 – 0,02	--	--
D-E	1,03	-0,03 – 0,09	--	--
<b>Corrected age</b>	<b>1,05</b>	<b>1,05-1,06</b>	<b>1,05</b>	<b>1,05 – 1,06</b>
<b>Sex</b>				
Male	1,00	--	--	--
Female	1,00	0,95 – 1,03	--	--
<b>Race/Color</b>				
White	1,00		1,00	
Black	1,08	0,99 – 1,17	1,00	0,94-1,08
Brown	<b>1,07</b>	<b>1,03 – 1,12</b>	<b>1,05</b>	<b>1,01 – 1,09</b>
Yellow	0,98	0,78 – 1,23	1,01	0,82-1,24
<b>BLOCK II – GESTATIONAL OUTCOME</b>				
<b>Preterm Birth</b>				
No	1,00	--	--	--
Yes	<b>0,96</b>	<b>0,92-1,00</b>	--	0,96 – 1,04



## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Elaborou-se uma curva de referência de número de dentes erupcionados para crianças brasileiras de 12 a 36 meses de idade utilizando um método estatístico sofisticado.
- Por meio desta é possível descrever a evolução do desenvolvimento de uma criança com padrões comparativos
- Estes resultados podem auxiliar na assistência pediátrica, na estimativa da idade de crianças, na avaliação do crescimento e desenvolvimento somático, bem como na identificação de patologias adjacentes
- Não há diferença estatisticamente significativa na CEDD entre os sexos masculino e feminino.
- A sequência de erupção dos dentes decíduos em São Luís é semelhante à classicamente encontrada em outros estudos;
- A associação entre o NPT e atraso na CEDD está relacionado com a idade das crianças, e não a algum mecanismo do próprio nascimento pré-termo.
- O sexo da criança e a classe econômica parecem não influenciar na CEDD

## REFERÊNCIAS

- AFFAN, A. A.; EID, E. A. Time and sequence of eruption of primary teeth in relation to breastfeeding in sudanese children. **Brazilian Dental Science**, v. 17, n. 3, p. 67-73, 2014.
- AHMAD, S.; BISTER, D.; COBOURNE, M. T. The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure. **Eur J Orthod**, v. 28, n. 6, p. 535-40, 2006.
- AKTOREN, O. et al. A study on neonatal factors and eruption time of primary teeth. **Community Dent Health**, v. 27, n. 1, p. 52-6, 2010.
- AL-BATAYNEH, O. B.; SHAWEESH, A. I.; ALSOREEKY, E. S. Timing and sequence of emergence of deciduous teeth in Jordanian children. **Arch Oral Biol**, v. 60, n. 1, p. 126-33, 2015.
- AL-JASSER, N. M.; BELLO, L. L. Time of eruption of primary dentition in Saudi children. **J Contemp Dent Pract**, v. 4, n. 3, p. 65-75, 2003.
- ALNEMER, K. A. et al. Impact of birth characteristics, breast feeding and vital statistics on the eruption of primary teeth among healthy infants in Saudi Arabia: an observational study. **BMJ Open**, v. 7, n. 12, p. e018621, 2017.
- BAGHDADY, V. S.; GHOSE, L. J. Eruption time of primary teeth in Iraqi children. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 9, n. 5, p. 245-246, 1981.
- BASTOS, J. L. et al. Infant growth, development and tooth emergence patterns: A longitudinal study from birth to 6 years of age. **Arch Oral Biol**, v. 52, n. 6, p. 598-606, 2007.
- BOCKMANN, M. R.; HUGHES, T. E.; TOWNSEND, G. C. Genetic modeling of primary tooth emergence: a study of Australian twins. **Twin Res Hum Genet**, v. 13, n. 6, p. 573-81, 2010.
- BRANDÃO, C. F.; ROCHA, M. C. B. S. D. Cronologia e sequência de erupção dos dentes decíduos em crianças de 0 a 42 meses. **JBP rev. Ibero-am. odontopediatr. odontol. bebê**, v. 7, n. 40, p. 528-535, 2004.
- BURGUENO TORRES, L.; MOURELLE MARTINEZ, M. R.; DE NOVA GARCIA, J. M. A study on the chronology and sequence of eruption of primary teeth in Spanish children. **Eur J Paediatr Dent**, v. 16, n. 4, p. 301-4, 2015.
- BUUREN, S. V.; FREDRIKS, M. Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. **Statistics in medicine**, v. 20, n. 8, p. 1259-1277, 2001.
- CAIXETA, F. F.; CORREA, M. S. [Evaluation of the dental eruption pattern and of enamel defects in the premature child]. **Rev Assoc Med Bras**, v. 51, n. 4, p. 195-9, 2005.
- CATALA PIZARRO, M.; CANUT BRUSOLA, J. A.; PLASENCIA ALCINA, E. [Critical evaluation of the work on the chronology of the eruption of the deciduous teeth]. **Arch Odonto Estomatol**, v. 2, n. 6, p. 321-8, 1986.
- CHANDNA, S.; BATHLA, M. Oral manifestations of thyroid disorders and its management. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 15, n. Suppl 2, p. S113-6, Jul 2011.

- CHOI, N. K.; YANG, K. H. A study on the eruption timing of primary teeth in Korean children. **ASDC J Dent Child**, v. 68, n. 4, p. 244-9, 228, Jul-Aug 2001.
- COLE, T. J. Fitting smoothed centile curves to reference data. **Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)**, p. 385-418, 1988.
- COLE, T. J. et al. Age- and size-related reference ranges: a case study of spirometry through childhood and adulthood. **Stat Med**, v. 28, n. 5, p. 880-98, 2009.
- CORE TEAM, R. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for statistical computing, Vienna**, 2013.
- CORREA-FARIA, P. et al. Factors associated with number of erupted primary teeth in Brazilian children: a cross-sectional study. **J Dent Child (Chic)**, v. 80, n. 3, p. 111-4, 2013.
- DADALTO, E. C. V. et al. Erupção do primeiro dente decíduo em lactentes nascidos pré-termo: acompanhamento de 12 meses. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 47, n. 3, p. 168-174, 2018.
- DE ANGELIS, D. et al. Application of age estimation methods based on teeth eruption: how easy is Olze method to use? **Int J Legal Med**, v. 128, n. 5, p. 841-4, 014.
- DE SOUZA, N.; MANJU, R.; HEGDE, A. M. Development and evaluation of new clinical methods of age estimation in children based on the eruption status of primary teeth. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, v. 36, n. 2, p. 185-190, 2018.
- DIAMANTI, J.; TOWNSEND, G. C. New standards for permanent tooth emergence in Australian children. **Aust Dent J**, v. 48, n. 1, p. 39-42, 2003.
- DUQUE, C. et al. Chronology of deciduous teeth eruption in children with cleft lip and palate. **Cleft Palate Craniofac J**, v. 41, n. 3, p. 285-9, 2004.
- EILERS, P. H. C.; MARX, B. D. Flexible smoothing with B-splines and penalties. **Statistical science**, p. 89-102, 1996.
- EL-BATRAN, M. M.; ABOU-ZEID, A. W.; SOLIMAN, N. L. Dates of emergence of deciduous teeth in a sample of Egyptian children. **Egyptian Dental Journal**, v. 48, p. 33-40, 2002.
- ELAMIN, F.; LIVERSIDGE, H. M. Malnutrition has no effect on the timing of human tooth formation. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e72274, 2013.
- FENTON, T. R. et al. Preterm infant growth velocity calculations: a systematic review. **Pediatrics**, v. 139, n. 3, p. e20162045, 2017.
- FERREIRA, A. A. Avaliação do crescimento de crianças: a trajetória das curvas de crescimento. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 7, n. 3, p. 191-202, 2013.
- FERREIRA, L. et al. Chronology of Deciduous Teeth Eruption: Agreement between Classic Authors. **Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic**, v. 15, n. 1, p. 361-370, 2015.
- FOLAYAN, M. et al. The timing of eruption of the primary dentition in Nigerian children. **Am J Phys Anthropol**, v. 134, n. 4, p. 443-8, 2007.

GOTJAMANOS, T.; ORTON, V. Later eruption of primary teeth. A contributory factor in caries decline? **Int Amer Assoc Dental Researchi Adr/Aadr 1619 Duke St, Alexandria, Va, Usa**, p.76-76, 2003.

GUERRA, A. As novas curvas da OMS para a avaliação do crescimento do lactente e da criança. **Acta Pediatr Port**, v. 37, p. 109–12, 2006.

GUPTA, A. et al. Emergence of primary teeth in children of Sunsari district of Eastern Nepal. **Mcgill J Med**, v. 10, n. 1, p. 11-5, 2007.

HADDAD, A. E.; PIRES CORREA, M. S. N. The relationship between the number of erupted primary teeth and the child's height and weight: a cross-sectional study. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 29, n. 4, p. 357-362, 2005.

HITCHCOCK, N. E. et al. Australian longitudinal study of time and order of eruption of primary teeth. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 12, n. 4, p. 260-263, 1984.

HOLMAN, D. J.; YAMAGUCHI, K. Longitudinal analysis of deciduous tooth emergence: IV. Covariate effects in Japanese children. **Am J Phys Anthropol**, v. 126, n. 3, p. 352-8, 2005.

HU, X. et al. Precise chronology of differentiation of developing human primary dentition. **Histochem Cell Biol**, v. 141, n. 2, p. 221-7, 2014.

HUGHES, T. E. et al. Strong genetic control of emergence of human primary incisors. **J Dent Res**, v. 86, n. 12, p. 1160-5, 2007.

INDIRA, M. D.; BHOJRAJ, N.; NARAYANAPPA, D. A cross-sectional study on eruption timing of primary teeth in children of Mysore, Karnataka. **Indian J Dent Res**, v. 29, n. 6, p. 726-731, Nov-Dec 2018.

IRURITA, J. et al. Chronology of the development of the deciduous dentition in Mediterranean population. **Forensic science international**, v. 240, p. 95-103 %@ 0379-0738, 2014.

KOHLI, M. V. et al. A changing trend in eruption age and pattern of first deciduous tooth: correlation to feeding pattern. **J Clin Diagn Res**, v. 8, n. 3, p. 199-201, 2014.

KOUSSOULAKOU, D. S.; MARGARITIS, L. H.; KOUSSOULAKOS, S. L. A curriculum vitae of teeth: evolution, generation, regeneration. **Int J Biol Sci**, v. 5, n. 3, p. 226-43, 2009.

LI, R. X.; HU, Y. [A cross-sectional survey on the patterns of primary teeth eruption in 2 581 children]. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**, v. 55, n. 1, p. 37-41, 2017.

LIVERSIDGE, H. M.; MOLLESON, T. Variation in crown and root formation and eruption of human deciduous teeth. **Am J Phys Anthropol**, v. 123, n. 2, p. 172-80, 2004.

LOGAN, A. Kronfeld(Slightly modified by McCall and Schour) from Finn. **SB et al.: Clinical Pedodontics, Philadelphia, Saunders**, 1953.

LUNT, R. C.; LAW, D. B. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. **J Am Dent Assoc**, v. 89, n. 4, p. 872-9, 1974.

MAGNUSSON, T. E. Emergence of primary teeth and onset of dental stages in Icelandic children. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 10, n. 2, p. 91-7, 1982.

- MAGNÚSSON, T. E. Emergence of primary teeth and onset of dental stages in Icelandic children. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 10, n. 2, p. 91-97, 1982.
- MANJUNATHA, B. S.; SONI, N. K. Estimation of age from development and eruption of teeth. **J Forensic Dent Sci**, v. 6, n. 2, p. 73-6, 2014.
- MCCALL, J. O.; SCHOUR, I. Chronology of the human dentition. **Oral Histology and Embryology**. 2nd edition St. Louis, MO: Mosby, 1949.
- MINOT, F. On the primary dentition of children. **The Boston Medical and Surgical Journal**, v. 88, n. 1, p. 8-13, 1873.
- MORIO, Y. et al. [The development of mastication in infants. The 2nd report: The relationship between the eruption of deciduous teeth and the methods of feeding baby foods]. **Shoni Shikagaku Zasshi**, v. 26, n. 3, p. 517-26, 1988.
- MUGONZIBWA, E. A. et al. Emergence of permanent teeth in Tanzanian children. **Community dentistry and oral epidemiology**, v. 30, n. 6, p. 455-462, 2002.
- MUSSIG, D.; HICKEL, R.; ZSCHIESCHE, S. [The eruption of deciduous teeth in children with various forms of Down's syndrome and congenital heart defects]. **Dtsch Zahnarztl Z**, v. 45, n. 3, p. 157-9, 1990.
- MUST, A. et al. The association between childhood obesity and tooth eruption. **Obesity**, v. 20, n. 10, p. 2070-2074, 2012.
- NANDA, R. S. Eruption of human teeth. **American Journal of Orthodontics**, v. 46, n. 5, p. 363-378, 1960.
- NETO, P. G.; FALCAO, M. C. Eruption chronology of the first deciduous teeth in children born prematurely with birth weight less than 1500 g. **Rev Paul Pediatr**, v. 32, n. 1, p. 17-23, 2014.
- NTANI, G. et al. Maternal and early life factors of tooth emergence patterns and number of teeth at 1 and 2 years of age. **J Dev Orig Health Dis**, v. 6, n. 4, p. 299-307, 2015.
- NUNN, R.; MURRAY, A.; SANDLER, J. Loss of deciduous teeth--is timing important to the GDP? **Dent Update**, v. 38, n. 1, p. 55-8, 61-4, 2011.
- ONDARZA, A. et al. Sequence of eruption of deciduous dentition in a Chilean sample with Down's syndrome. **Arch Oral Biol**, v. 42, n. 5, p. 401-6, 1997.
- OZIEGBE, E. O. et al. Eruption chronology of primary teeth in Nigerian children. **J Clin Pediatr Dent**, v. 32, n. 4, p. 341-5, 2008.
- OZIEGBE, E. O. et al. Relationship between socio-demographic and anthropometric variables and number of erupted primary teeth in suburban Nigerian children. **Matern Child Nutr**, v. 5, n. 1, p. 86-92, 2009.
- PATRIANOVA, M. E.; KROLL, C. D.; BÉRZIN, F. Sequência e cronologia de erupção dos dentes decíduos em crianças do município de Itajaí (SC). **RSBO (Online)**, v. 7, n. 4, p. 406-413, 2010.
- PAVICIN, I. S. et al. Timing of emergence of the first primary tooth in preterm and full-term infants. **Ann Anat**, v. 203, p. 19-23, 2016.

- PHIPPS, K. R.; RICKS, T. L.; BLAHUT, P. Permanent first molar eruption and caries patterns in American Indian and Alaska Native children: challenging the concept of targeting second grade for school-based sealant programs. **Journal of public health dentistry**, v. 73, n. 3, p. 175-178, 2013.
- PRAKASH BARAL, D. et al. Eruption Chronology of Primary Teeth in Nepalese Children. **Journal of Nepal Dentists Association-JNDA| Vol**, v. 14, n. 1, 2014.
- PSOTER, W. J. et al. Median ages of eruption of the primary teeth in white and Hispanic children from Arizona. **Pediatr Dent**, v. 25, n. 3, p. 257-61, 2003.
- RAJIC, Z.; RAJIC MESTROVIC, S.; VUKUSIC, N. Chronology, dynamics and period of primary tooth eruption in children from Zagreb, Croatia. **Coll Antropol**, v. 23, n. 2, p. 659-63, 1999.
- RAMOS, S. R.; GUGISCH, R. C.; FRAIZ, F. C. The influence of gestational age and birth weight of the newborn on tooth eruption. **J Appl Oral Sci**, v. 14, n. 4, p. 228-32, 2006.
- ROBERTO TAMBURUS, J. [Preliminary report. Chronology and sequence of the eruption of the deciduous teeth. (Longitudinal study)]. **Bol Fac Farm Odontol Ribeirao Preto**, v. 5, n. 2, p. 115, 1968.
- ROCHE, A. F.; BARKLA, D. H.; MARITZ, J. S. Deciduous eruption in Melbourne children\*. **Australian Dental Journal**, v. 9, n. 2, p. 106-108, 1964.
- ROYSTON, P.; WRIGHT, E. M. Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. **Stat Med**, v. 19, n. 21, p. 2943-62, 2000.
- RUGOLO, L. M. S. D. S. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. **Jornal de pediatria**, v. 81, n. 1, p. 101-110, 2005.
- SAHIN, F. et al. Factors affecting the timing of teething in healthy Turkish infants: a prospective cohort study. **Int J Paediatr Dent**, v. 18, n. 4, p. 262-6, 2008.
- SAJJADIAN, N. et al. Relationship between birth weight and time of first deciduous tooth eruption in 143 consecutively born infants. **Pediatr Neonatol**, v. 51, n. 4, p. 235-7, 2010.
- SCHOUR, I.; MASSLER, M. **Development of the human dentition**. American Dental Association, 1944.
- SHAWEESH, A. I.; AL-BATAYNEH, O. B. Association of weight and height with timing of deciduous tooth emergence. **Arch Oral Biol**, v. 87, p. 168-171, 2018.
- SOLIMAN, N. L. et al. Timing of deciduous teeth emergence in Egyptian children. **East Mediterr Health J**, v. 17, n. 11, p. 875-81, 2011.
- SOLIMAN, N. L. et al. Relationship of deciduous teeth emergence with physical growth. **Indian J Dent Res**, v. 23, n. 2, p. 236-40, Mar-Apr 2012.
- STASINOPOULOS, D. M.; RIGBY, R. A. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. **Journal of Statistical Software**, v. 23, n. 7, p. 1-46, 2007.
- STASINOPOULOS, D. M.; RIGBY, R. A.; AKANTZILIOTOU, C. Instructions on how to use the GAMLSS package in R. **Accompanying documentation in the current GAMLSS help files,(see also <http://www.gamlss.org/>)**, 2006.

STASINOPOULOS, M. D. et al. **Flexible regression and smoothing: using GAMLSS in R**. Chapman and Hall/CRC, 2017.

STEGGERDA, M.; HILL, T. J. Eruption time of teeth among whites, negroes, and indians. **American Journal of Orthodontics and Oral Surgery**, v. 28, n. 6, p. 361-370, 1942.

TAMBURÚS, J. R.; CONRADO, C. A.; CAMPOS, S. M. Chronology and sequence of the primary tooth eruption. A Longitudinal Study. **Rev Farm Odontol**, v. 14, p. 23-33, 1977.

VICTORA, C. G.; ARAÚJO, C. L.; DE ONIS, M. Uma nova curva de crescimento para o século XXI. **Rev. paul. pediatr**, v. 28, n. 4, p. 1-20, 2010.

VISCARDI, R. M.; ROMBERG, E.; ABRAMS, R. G. Delayed primary tooth eruption in premature infants: relationship to neonatal factors. **Pediatr Dent**, v. 16, n. 1, p. 23-8, 1994.

VONO, A. Z. et al. [Eruption chronology of deciduous teeth in white Brazilian children from Bauru, state of Sao Paulo]. **Estomatol Cult**, v. 6, n. 1, p. 78-85, 1972.

WARREN, J. J. et al. Timing of primary tooth emergence among U.S. racial and ethnic groups. **J Public Health Dent**, 2016.

WOODROFFE, S. et al. Primary tooth emergence in Australian children: timing, sequence and patterns of asymmetry. **Aust Dent J**, v. 55, n. 3, p. 245-51, 2010.

YAM, A. A. et al. [Chronology and date of eruption of primary teeth in Senegal]. **Odontostomatol Trop**, v. 24, n. 93, p. 34-8, 2001.

ZADZINSKA, E.; NIECZUJA-DWOJACKA, J.; BOROWSKA-STURGINSKA, B. Primary tooth emergence in Polish children: timing, sequence and the relation between morphological and dental maturity in males and females. **Anthropol Anz**, v. 70, n. 1, p. 1-13, 2013.

ZEFERINO, A. M. B. et al. Acompanhamento do crescimento. **Jornal de pediatria**, v. 79, n. Supl 1, p. S23, 2003.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A- FLUXOGRAMAS AMOSTRAIS DAS COORTES - BRISA

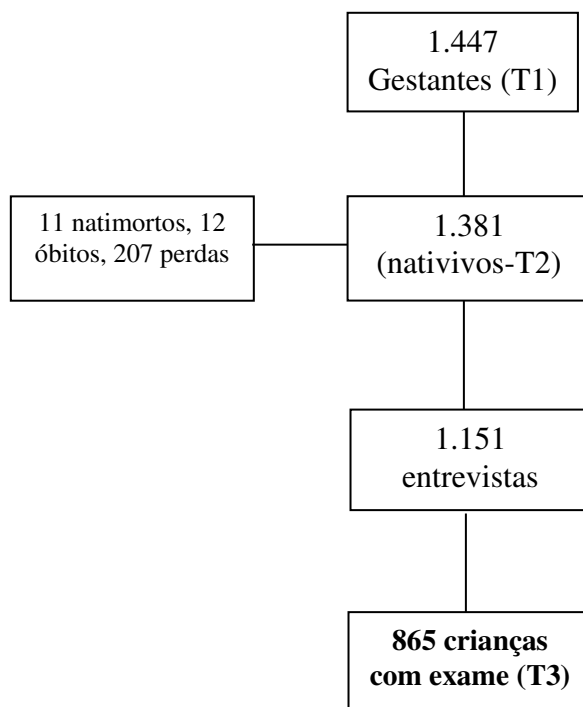


Figura 1: Fluxograma amostral da coorte de pré-natal do projeto BRISA em São Luís-MA, Brasil, 2010-2013.



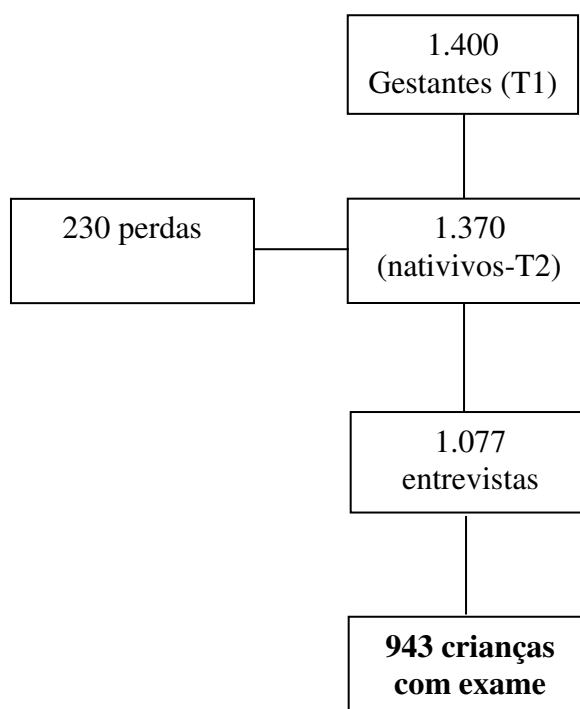


Figura 2: Fluxograma amostral da coorte de pré-natal do projeto BRISA em Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2010-2013.

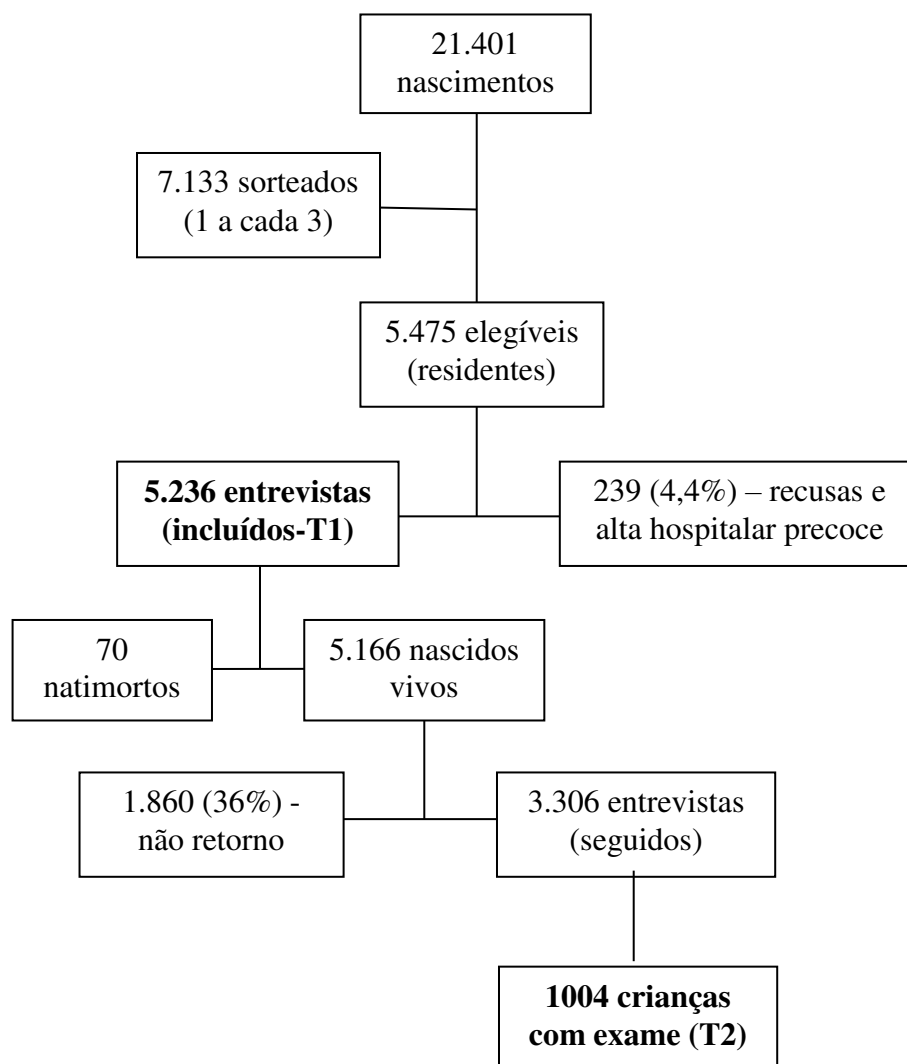


Figura 3: Fluxograma amostral da coorte de nascimentos do projeto BRISA em São Luís-MA, Brasil, 2010-2013.

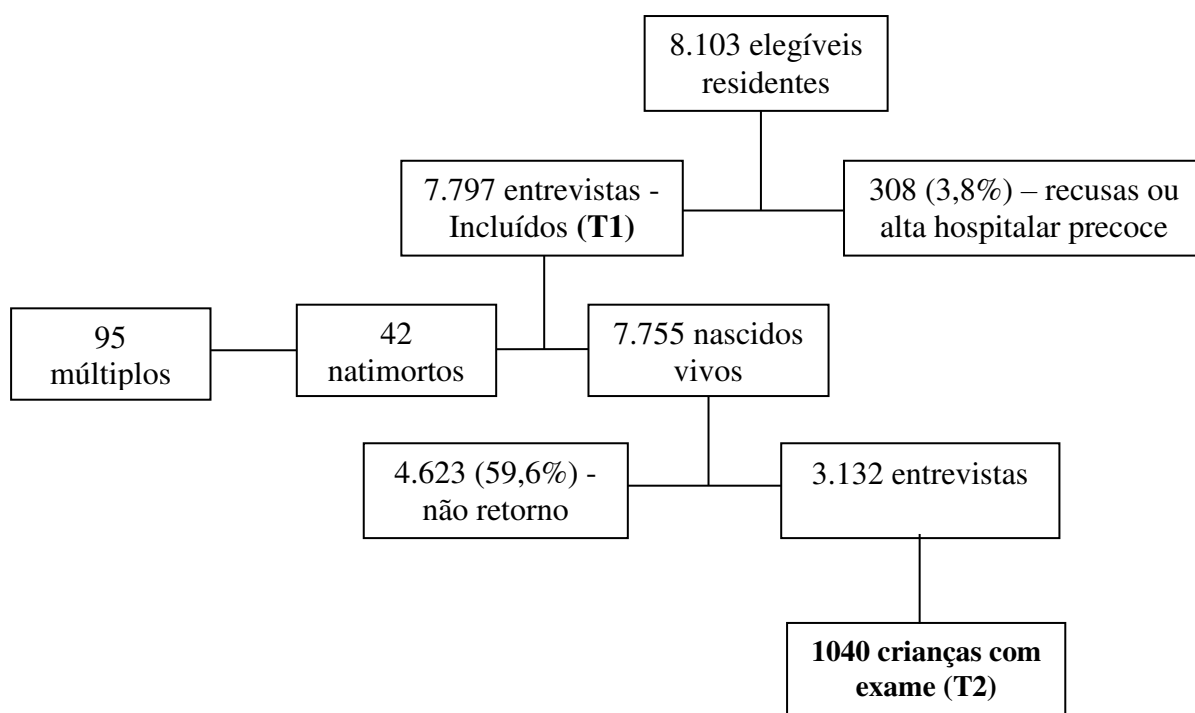
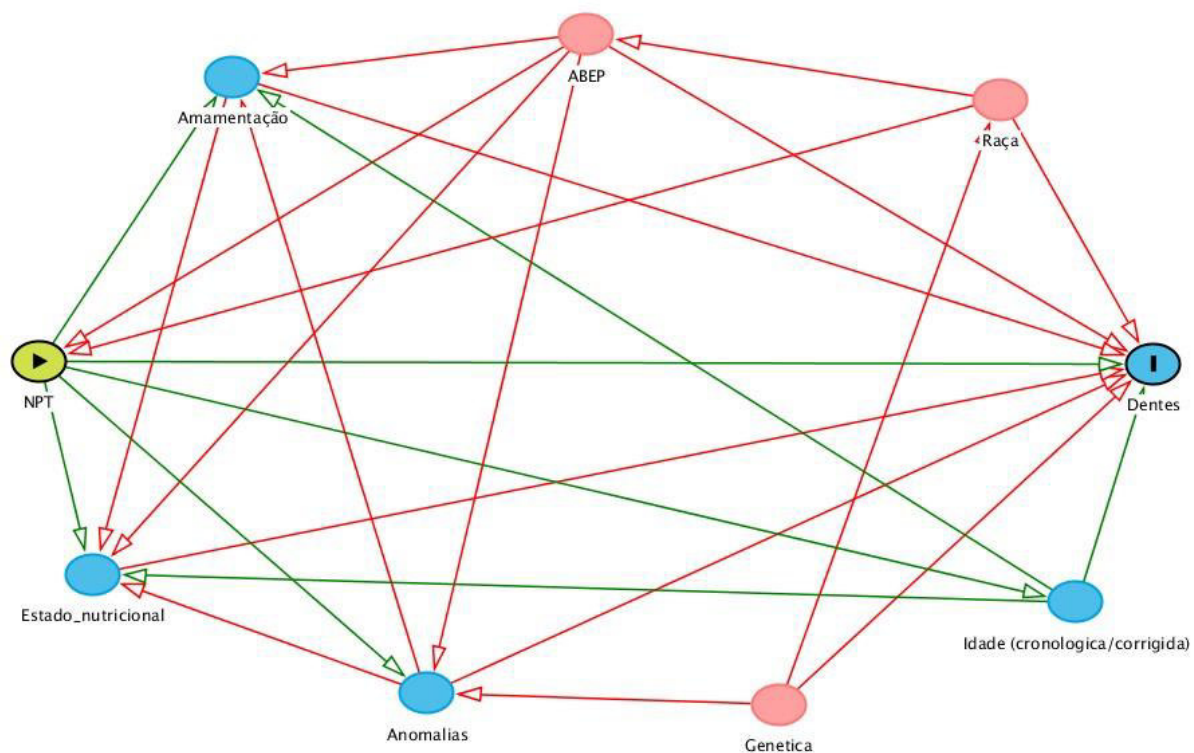


Figura 4: Fluxograma amostral da coorte de nascimentos do projeto BRISA em Ribeirão Preto-SP, Brasil, 2010-2013.

**APÊNDICE B - MODELO TEÓRICO CAUSAL PARA O EFEITO DO  
NASCIMENTO PRÉ-TERMO NA CRONOLOGIA DE ERUPÇÃO DENTÁRIA  
DECÍDUA**



\*O programa pediu ajuste somente para as variáveis ABEP e Raça (caminhos pela porta de trás).

**Figura 5:** Modelo teórico causal para o efeito do nascimento pré-termo na cronologia de erupção dentária decídua.

## APÊNDICE C- ARTIGOS PUBLICADOS COM O ORIENTADOR DURANTE O DOUTORADO

[MARTINS, R. F. M.](#); RIBEIRO, C. C. C. ; ALVES, C. M. C. ; SILVA, A. A. M. ; THOMAZ, E. B. A. F. Lower birth weights, shorter breastfeeding and lack of primary healthcare contributed to higher pacifier use in a birth cohort. ACTA PAEDIATRICA **JCR**, v. 1, p. 1-2, 2018.

RODRIGUES, VANDILSON; RIBEIRO, CECÍLIA; [MARTINS, R.F.M.](#); THOMAZ, E. B. A. F; AZEVEDO, JULIANA; ALVES, CLÁUDIA; COSTA, ELISA. Salivary Iron (Fe) Ion Levels, Serum Markers of Anemia and Caries Activity in Pregnant Women. REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (IMPRESSO), v. 39, p. 094-101, 2017.

COSTA, ELISA MIRANDA ; AZEVEDO, JULIANA A. P. ; [MARTINS, R. F. M.](#); ALVES, CLÁUDIA M. C. ; RIBEIRO, CECÍLIA C. C. ; THOMAZ, ERIKA B. A. F. . Anemia and Dental Caries in Pregnant Women: a Prospective Cohort Study. BIOLOGICAL TRACE ELEMENT RESEARCH (ONLINE) **JCR**, v. 1, p. 1-1, 2016.

## CAPÍTULOS DE LIVROS PUBLICADOS COM O ORIENTADOR DURANTE O DOUTORADO

COSTA, E. M. ; BARBOSA, K. L. T. ; [MARTINS, R.F.M.](#) ; AZEVEDO, J. A. P. ; THOMAZ, E. B. A. F. . ADEQUAÇÃO DO PRÉ-NATAL MÉDICO E MITOS EM SAÚDE BUCAL EM GESTANTES. Saúde Pública e Saúde Coletiva: Dialogando sobre Interfaces Temáticas 4. 1ed.Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019, v. 4, p. 1-334.

THOMAZ, E. B. A. F.; COSTA, E. M.; LUVISON, I. R.; MARINHO, P. O.; GOES, P. S. A.; [MARTINS, R.F.M.](#) Práticas de cuidado nos Centros de Especialidades Odontológicas (CEO). In: Nilcema Figueiredo; Paulo Sávio Angeiras de Goes; Petrônio José de Lima Martelli.. (Org.). Os caminhos da saúde bucal no Brasil: um olhar quali e quanti sobre os Centros de Especialidades Odontológicas. 1ed.Recife: Editora Universidade Federal de Pernambuco, 2016, v. 1, p. 182-205.

## ARTIGO ACEITO PARA A PUBLICAÇÃO COM O ORIENTADOR DURANTE O DOUTORADO

COSTA, E. M.; FIGUEIREDO, C.S.A., [MARTINS, R.F.M.](#); RIBEIRO, C.C.C.; ALVES, C.M.C.; SESSO, MLT.; NOGUEIRA, R.D.; SARAIVA, M.C.P.; DA SILVA, A.A.M.; THOMAZ, E. B. A. F. Periodontopathogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth: analysis with structural equations (cohort—BRISA). Archives of Gynecology and Obstetrics. DOI: 10.1007/s00404-019-05355-x. ARCH-D-19-00834R3

**APÊNDICE D – DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR FAIXA ETÁRIA ESTUDADA  
(ARTIGO 1)**

**Tabela 1:** Distribuição das crianças por faixa etária do projeto BRISA. São Luís-MA e Ribeirão Preto-SP, 2010-2013.

<b>Faixa etária (meses)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
12-14	138	0,78
14-16	1311	3,37
16-18	458	31,97
18-20	488	11,17
20-22	525	11,90
22-24	640	12,80
24-26	259	15,61
28-30	119	6,32
30-32	59	2,90
32-34	39	1,44
34-36	33	0,95

## ANEXOS

## ANEXO A – Variáveis obtidas no questionário do Nascimento (RN)



## QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - RN

Generated by Foxit PDF Creator © Foxit Software  
<http://www.foxitsoftware.com> For evaluation only.

**BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

1A. Número de Identificação: \_\_\_\_\_

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal

2 Nascimento

3 1º ano

3ª casela: M. Avaliação no pré-natal

A. Avaliação no nascimento RN 1

B. Avaliação no nascimento RN 2

C. Avaliação no nascimento RN 3

D. Avaliação no nascimento RN 4

4ª e 5ª caselas: QM. Questionário da mãe

QC. Questionário do RN

SC. Saliva da criança

CO. Cordão umbilical

6ª a 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade

2A. Cidade:

1.  Ribeirão Preto2.  São Luís

3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA):

\_\_/\_\_/\_\_\_\_

4A. Entrevistador (a):

5A. Data do nascimento do RN (DD/MM/AAAA):

\_\_/\_\_/\_\_\_\_

6A. Caso tenha nascido mais de um filho, Indique qual a seqüência de nascimento desse RN?

1.  1º2.  2º3.  3º4.  4º5.  5º8.  Não se aplica9.  Não sabe

7A. Qual o sexo do recém-nascido?

1.  Masculino2.  Feminino9.  Não sabe

8A. Como nasceu o filho da sra.?

1.  Vivo2.  Morto9.  Não sabe

NUMERO

CIDADE

DATAENT

DATANASC

ORDEMNASC

SEXO

NASC

## ANEXO B – Variáveis obtidas no questionário do Nascimento (Mãe)



## QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE

36C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

2ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

3ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

4ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

5ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

A família tem outra renda? \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

Renda total R\$ \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_.

99999.  Não sabe

RENDAF

RENDAF

Quantos itens abaixo a família possui? (circule a resposta)

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou mais
37C. Televisão em cores	0	1	2	3	4
38C. Rádio	0	1	2	3	4
39C. Banheiro	0	4	5	6	7
40C. Automóvel	0	4	7	9	9
41C. Empregada mensalista	0	3	4	4	4
42C. Máquina de lavar	0	2	2	2	2
43C. Videocassete ou DVD	0	2	2	2	2
44C. Geladeira	0	4	4	4	4
45C. Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

TELEVISAO

RADIO

BANHEIRO

AUTOMOVEL

EMPREGADA

MAQLAVAR

DVD

GELADEIRA

FREEZER


46C. Grau de Instrução da pessoa com maior renda

Analfabeto/Primário incompleto/ Até 3ª Série Fundamental	0
Primário completo/ Até 4ª Série Fundamental/Ginásial incompleto	1
Ginásial completo/ Fundamental completo/Colegial incompleto	2
Colegial completo/ Médio completo/Superior incompleto	4
Superior completo	8

INSTRUCAO



## ANEXO C – Variáveis obtidas no questionário do 2º/3º ano (Criança)



### QUESTIONÁRIO DO 1º ANO ENTREVISTA

Etiqueta

### **BLOCO C - IDENTIFICAÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA**

**4C.** A criança ONTEM recebeu leite do peito?

01.  Sim      **Passa para a questão 6C**  
 02.  Não  
 09.  Não sabe

**5C.** Se NÃO, até que idade a criança mamou leite do peito?  meses  dias

88.  Não se aplica (nunca mamou)  
 99.  Não sabe

**6C.** Até que idade seu filho ficou em aleitamento materno exclusivo? (ler para a mãe: aleitamento materno exclusivo é só leite do peito, sem chá, água, outros leites, outras bebidas ou alimentos)

meses  dias

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

**7C.** Considerando apenas os últimos três meses, a senhora tem o hábito de oferecer o peito para <CRIANÇA> depois que ele(a) já adormeceu à noite

01.  Sim  
 02.  Não  
 08.  Não se aplica  
 09.  Não sabe

Quando a senhora inseriu estes alimentos ou bebidas na rotina alimentar de <CRIANÇA>?

- |   |  |                                    |                                       |
|---|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>8C.</b> Leite (líquido ou pó)          | <input type="text"/> meses <input type="text"/> dias | 88. <input type="checkbox"/> Nunca | 99. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| <b>9C.</b> Leite tipo fórmula?            | <input type="text"/> meses <input type="text"/> dias | 88. <input type="checkbox"/> Nunca | 99. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| <b>10C.</b> Outros líquidos (chás, sucos) | <input type="text"/> meses <input type="text"/> dias | 88. <input type="checkbox"/> Nunca | 99. <input type="checkbox"/> Não sabe |
| <b>11C.</b> Semi-sólido ou sólido?        | <input type="text"/> meses <input type="text"/> dias | 88. <input type="checkbox"/> Nunca | 99. <input type="checkbox"/> Não sabe |

### **BLOCO I - EXAME CLÍNICO DA CRIANÇA**

**1I.** Peso

**2I.** Comprimento  ,  cm



## ANEXO E – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº223/2009

Pesquisador (a) Responsável: Antônio Augusto Moura da Silva

Equipe executora: Antônio Augusto Moura da Silva, Marco Antonio Barbieri, Heloisa Bettiol, Fernando Lamy Filho, Liberata Campos Coimbra, Maria Teresa Seabra S.B. e Alves, Raimundo Antonio da Silva, Valdinar Sousa Ribeiro, Vania Maria de Farias Aragão, Wellington da Silva Mendes, Zani Carvalho Lamy, Mari Ada Conceição Saraiva, Alcione Miranda dos Santos, Arlene de Jesus Mendes Caldas, Cecília Claudia Costa Ribeiro, Silma Regina P. Martins, Flávia Raquel F. Nascimento, Marília da Glória Martins, Virginia P.L. Ferriani, Marisa Márcia M. Pinhata, Jacqueline P. Monteiro José S. Camelo Junior, Carlos Eduardo, Martinelli Júnior, Sonir Roberto R. Antonini e Aparecida Yulle Yamamoto

Tipo de Pesquisa: Projeto Temático

Registro do CEP: 350/08 Processo 4771/2008-30

Instituição onde será desenvolvido: Hospital Universitário, Maternidade Marly Samey, Clínica São Marcos, Maternidade Benedito Leite, Maternidade Maria do Amparo, Santa Casa de Misericórdia do Maranhão, Maternidade Nazira Assub, Clínica São José e Clínica Luiza Coelho.

Grupo: III

Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia 20.03.08 o processo RP. 4771/2008-30, referente ao projeto de pesquisa: **"Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e conseqüências dos fatores perinatais na saúde de criança: coortes de nascimento em duas cidades brasileiras"**, tendo como pesquisadora responsável Antônio Augusto Moura da Silva, cujo objetivo geral é **"Investigar novos fatores na etiologia da prematuridade, utilizando-se abordagem integrada e colaborativa em duas cidades brasileiras numa coorte de conveniência, iniciada no pré-natal"**.

Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta e sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à

---

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão  
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1250  
E-mail cep@huufma.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

São Luis, 08 de abril de 2009.

  
Prof. Dr. José Inácio Lima de Souza  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital Universitário de UFMA  
*Ethica homini habitat est.*

## ANEXO F – NORMAS DOS PERIÓDICOS

### 1. PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY

#### 1. SUBMISSION

Authors should kindly note that submission implies that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium.

**Once the submission materials have been prepared in accordance with the Author Guidelines, manuscripts should be submitted online at <https://mc.manuscriptcentral.com/ppe>**

Click [here](#) for more details on how to use ScholarOne.

#### Data protection:

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognise the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

#### Preprint Policy:

Please review Wiley's preprint policy [here](#).

However, Wiley also knows that the use of preprint servers is not universally accepted and that individual journals and/or societies may approach submission of preprints differently. Please see below for the specific policy language.

This journal will consider for review articles previously available as preprints on non-commercial servers such as ArXiv, bioRxiv, psyArXiv, SocArXiv, engrXiv, etc. Authors may also post the submitted version of a manuscript to non-commercial servers at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

For help with submissions, please contact: [PPEoffice@wiley.com](mailto:PPEoffice@wiley.com).

We look forward to your submission.

### 2. AIMS AND SCOPE

*Paediatric and Perinatal Epidemiology* welcomes original research, brief reports, review articles (including systematic reviews and meta-analysis), letters to the editor, commentaries, and editorials (on invitation only), as well as papers describing the methods of large epidemiological studies or novel cohort or longitudinal study designs. Topics of interest include the application of epidemiologic methods to studies of fertility, pregnancy and obstetrical complications, birth outcomes, child health and development, and the influence of the foetal and early environment on child or adult health. We also encourage submissions on the development and applications of new and innovative methods.

All authors are expected to meet the International Committee of Medical Journal Editors Uniform Criteria for Authorship (<http://www.icmje.org/>), which they confirm by their signature on the letter of submission.

### 3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

#### Case Reports

The journal does not accept case reports. Authors of case reports are encouraged to submit to the Wiley Open Access journal, *Clinical Case Reports* ([www.clinicalcasesjournal.com](http://www.clinicalcasesjournal.com)), which aims to directly improve health outcomes by identifying and disseminating examples of best clinical practice.

#### Manuscript submission

*Paediatric and Perinatal Epidemiology* requires all manuscripts to be submitted electronically at <https://mc.manuscriptcentral.com/ppe>. Login or click the "Create Account" option if you are a first-time user of the ScholarOne system. Full instructions and support for authors (and reviewers) are available on the site. Support can be contacted by email at [support@scholarone.com](mailto:support@scholarone.com) or at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/journal.asp>. If you have trouble submitting online, PPE's Editorial Assistant ([PPEoffice@wiley.com](mailto:PPEoffice@wiley.com)) will be able to assist.

#### Word and references limits

Except where noted below, all manuscripts are to include a structured abstract and uniform section and subsection headings. The structured abstract (no more than 300 words) should include the following: Background, Objectives, Methods, Results, and Conclusions.

- Original articles: Submissions may not exceed 3500 words, with a maximum of 6 tables and figures combined, and up to 60 references. They should include a structured abstract (no more than 300 words; see “original submission” format below).
- Systematic review and meta-analysis articles: Submissions may not exceed 4500 words, with a maximum of 8 tables and figures combined and up to 75 references. They should include a structured abstract (no more than 300 words; see “Systematic reviews and meta-analysis” format below).
- Study design article: Submissions should not exceed 4500 words, with a maximum of 8 tables and figures combined and up to 60 references. They should include a structured abstract (no more than 300 words; see “Study Design” format below).
- Methodology article: Submissions should not exceed 3500 words, with a maximum of 6 tables and figures combined and up to 60 references. They should include a structured abstract (no more than 300 words; see “original submission” format below).
- Brief report: Submissions should not exceed 1500 words, with a maximum of 3 tables and figures combined, and up to 30 references. They should include a structured abstract (no more than 300 words; see “Original submission” format below).
- Commentary: Submissions should not exceed 1500 words with a maximum of 1 table or figure and no more than 10 references. An abstract is not required.
- Editorial (on invitation only): Submissions should not exceed 1500 words with a maximum of 1 table or a figure and up to 10 references. An abstract is not required.
- Letters to the editor: Submissions should not exceed 500 words with a maximum of 6 references, including the original manuscript to which the letter is responding. An abstract is not required.
- Response to the letter to the editor: Submissions should not exceed 500 words with a maximum of 6 references including the authors’ original manuscript and the letter to the editor that the response is addressing. An abstract is not required.

#### 4. PREPARING YOUR SUBMISSION

##### General style conventions and formatting requirements

All manuscripts should be submitted in English using United Kingdom spelling and grammar conventions. Manuscripts should be typed with double spacing in Calibri font, 12 points. Pages should be numbered consecutively in the bottom centre. Do not fully justify the text.

##### Style conventions

In an effort to standardise language use throughout the journal, *Paediatric and Perinatal Epidemiology* has adopted the following style conventions:

- Birthweight not birth weight; stillbirth not still birth.
- Breast feeding (noun) not breastfeeding; and breast-feeding mothers (adjective).
- Preterm or low birthweight never premature.
- Confidence intervals; not confidence limits.
- Multivariable not multivariate, for regression models with a single outcome variable.
- Parity to refer to the number of prior livebirth or stillbirth delivered at  $\geq 20$  weeks. Use parity zero if the pregnant or delivering woman has had no previous livebirths or stillbirths and refer to her as a primipara (plural primiparae). A woman who has had at least one prior viable pregnancy is a multipara (plural multiparae).

##### Parts of the Manuscript

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures.

##### Main Text File

The text file should be presented in the following order:

- i. A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations (see Wiley's [best practice SEO tips](#));
- ii. A short running title of less than 40 characters;
- iii. The full names of the authors;

- iv. The author's institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
- v. Abstract and keywords;
- vi. Main text;
- vii. Acknowledgments;
- viii. References;
- ix. Tables (each table complete with title and footnotes);
- x. Figure legends;
- xi. Appendices (if relevant).

Figures and supporting information should be supplied as separate files.

#### ***Body of text***

- Do NOT indent paragraphs. Instead separate paragraphs with a blank extra line between paragraphs.
- Confidence intervals should be put in round brackets, separated by a comma (not a dash). For example, RR 2.31, 95% CI 1.90, 2.74; or RR 2.31 (95% CI 1.90, 2.74).
- Do not insert line numbers in the document.
- Ethics/human subjects statement (e.g, institutional review board approval) is required; it should be included as the last sentence of the first paragraph under Methods.

#### ***Reporting of numerical data***

- Report percentages and risks with one digit, and risk estimates and CIs to two significant digits. Round accordingly, reporting numbers appearing more than once consistently.
- Confidence intervals should be put in round brackets, separated by a comma (see example above).

#### ***P-values and confidence intervals***

- We strongly discourage the use of P-values or statements that reflect “statistical significance” testing. The use of P-values is permitted for the following three scenarios only: (a) tests for linear and non-linear trends; (b) tests of interactions; and (c) multiple degrees of freedom tests (e.g, ANOVA).
- All ratio (OR, RR, HR) and difference measures should be accompanied by a 95% confidence interval.

#### **Title page**

- Title: Be concise; declaring the type of study design is encouraged; do not specify the study (sample) size.
- List of authors (do not list qualifications or academic titles), with full names, each followed by a superscript number (not letter) to link with the institution at which the authors were affiliated when the work was completed.
- For the corresponding author, please list: Full name, department, institution, city and state of location, and country and email address only; do not list the full mailing address, telephone, or fax numbers.

#### **Authorship**

The journal follows the [ICMJE definition of authorship](#), which indicates that authorship be based on the following 4 criteria:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- Final approval of the version to be published; AND
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he or she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged. These authorship criteria are intended to reserve the status of authorship for those who deserve credit and can take responsibility for the work. The criteria are not intended for use as a means to disqualify colleagues from authorship who otherwise meet authorship criteria by denying them the opportunity to meet criterion #s 2 or 3. Therefore, all individuals who meet the first criterion should have the opportunity to participate in the review, drafting, and final approval of the manuscript.

#### ***Conflict of Interest Statement***

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the ‘Conflict of Interest’ section in the Editorial Policies and Ethical Considerations section below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

#### **Abstract**

1. Original submissions and brief reports, follow this structure.

- Background: Briefly state the reason(s) or justification for undertaking the study.
- Objectives: Spell out the primary objective of the study. A hypothesis statement can also accompany an objective.
- Methods: Begin by declaring the type of study design, time frame of study, population, and data source. Describe the primary exposure and outcome. Provide a brief description of analytic method, and how threats to study validity, including but not limited to, confounding, were addressed (if applicable). If space permits, declare alternate exposure definitions and secondary outcome(s).
- Results: Begin by providing the study size, exposure and outcome prevalence (or other appropriate descriptive measure). Statement of effect measures (for the primary outcome) must be preceded by the outcome prevalence conditional on the exposure. Do not report P-values (see exceptions “P-value” section below); instead difference and ratio measures must be accompanied by 95% confidence intervals.
- Conclusion(s): Declare the primary finding of the study—if you have declared a hypothesis earlier, state if the study supports or does not support the hypothesis. Conclusions should not be overstated, and do not present any new findings here without declaring them in the “Results” section. Do not declare any policy-based implications or recommendations unless the study and/or the objective is policy-related. Causal language should be avoided unless fully supported by the design and statistical analysis.

Systematic reviews and meta-analysis, follow this structure.

Background: Briefly state the reason(s) or justification for undertaking the study.

- Objectives: Spell out the primary and secondary objectives of the study.
- Data sources: List all data sources that were accessed to undertake the systematic review and/or meta-analysis.
- Study selection and data extraction: State explicitly the inclusion and exclusion criteria. How were data extracted from every study?
- Synthesis: Describe how the systematic review was performed and/or how the meta-analysis was accomplished. State how heterogeneity was assessed, and how data pooling was accomplished.
- Results: Begin by providing the number of eligible studies, total study size, as well as the prevalence of the exposure, and outcome. Statement of effect measures (for the primary outcome) must be preceded by the outcome prevalence conditional on the exposure. Do not report P-values (see exceptions in the “P-value” section below); instead difference and ratio measures must be accompanied by 95% confidence intervals. Where appropriate, provide an assessment of the inter- study heterogeneity (I<sup>2</sup> statistic); and discuss the potential for associations to be affected by publication bias.
- Conclusion(s): Declare the primary finding of the study; if you have declared a hypothesis earlier, state if the study supports or does not support the hypothesis. Conclusions should not



be overstated, and do not present any new findings here without declaring them in the “Results” section. Causal language should be avoided.

*Study design* papers, follow this structure.

Background: Briefly state the reason(s) or justification for undertaking the study.

- Objectives: Spell out the primary and secondary objectives of the study.
- Population: State the population from which subjects were recruited (sampling base).
- Design: State the study design; be as explicit as possible.
- Methods: Describe the exposure(s) and primary and secondary outcome(s), and other relevant details.
- Preliminary results: Begin by stating the time frame of study, and provide a description of the cohort. Describe the primary exposure(s) and outcome(s). Provide details regarding recruitment and follow-up, and comment on loss to follow-up. If space permits, declare alternate exposure definitions and secondary outcome(s).
- Conclusion(s): Declare the primary finding of the study. Conclusions should not be overstated, and do not present any new findings here without declaring them in the “Results” section. Causal language should be avoided.

### **Synopsis**

We require that you provide a brief synopsis of the paper of no more than 125 words, organised under the following headings.

- Study question.
- What’s already known.
- What this study adds.

### **Keywords**

Insert a set of 4-6 key words, separated by semicolons, on a new page after the abstract. Keywords should be taken from those recommended by the US National Library of Medicine’s Medical Subject Headings (MeSH) browser list at [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh).

### **Word count**

Provide a word count not including the abstract, tables, figures, or references after the keywords.

### **Main text**

The required section headings (shown in bold) are as follows: **Background, Methods, Results, Comment, and Conclusions.**

**The Methods** section should include the following sub-sections:

- Cohort or case-control selection: Preferably with a flow chart describing all exclusions.
- Exposure (both primary and secondary).
- Outcomes (both primary and secondary).
- Statistical analysis: Clearly describe the general approach to statistical analyses and including the following to sub-sections.
  - Missing data (see below).
  - Sensitivity analyses (see below).
- Ethics approval: A sentence noting the institution(s) where ethics approval was obtained.

## **MANUSCRIPT STRUCTURE**

The manuscript should contain the following sections, in the following order, with each section beginning on a new page: Title page, Social media quote, Synopsis, Abstract, Key words, Main text, References, Acknowledgements, Funding, Figure legends, Tables, Table legends, Figures, Supplemental tables, and Supplemental figures.

### **Social media quote**

- We will post the quote on both Twitter and Facebook.

- We require that you provide a Tweetable quote of 280 characters or less, (in the manuscript and at the submission online portal), summarising the main findings of the paper.
- Identify a single figure or a small table in the manuscript that will be posted along with the quote on social media.
- If you have a Twitter or Facebook account, we request that you provide them so we may tag you.
- Please follow us on Twitter [@PPE\\_Journal](#), and Facebook at Facebook at [Paediatric and Perinatal Epidemiology](#).

### Acknowledgments

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Any acknowledgements should be placed at the end of the text before the references. Authors should be sure that they have obtained permission to mention any individual acknowledged by name. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

### References

References in the text should be referred to by a superscript number after the punctuation. The list of references at the end of the manuscript should be listed in the order in which they appear in the text. Note that journal names should be spelt out in full, and both the beginning and the ending page numbers should be listed in full. References to personal communications, unpublished data or manuscripts “in preparation” should not be included. If essential, such material may be incorporated at the appropriate place in the text. The style should be as follows:

- For articles, give authors’ names followed by initials, full title of the article, name of journal, year of publication, volume number, first and last relevant page numbers. List all authors and if the number exceeds six give the first six, followed by et al.
  - Example: Sophist J, Paradigm K. The variation in infant sex ratio according to degree of maternal pedantry. *International Journal of Perinatal Variation* 1979; 7:143-152.
- For books, give authors’ names followed by initials, title of chapter/article, title of book preceded by “In:,” “Editor(s):” followed by name(s) and initial(s), place of publication, publisher’s name, year of publication, first and last relevant page numbers.
  - Example: Cart A. Patterns of illness in children living in an area of heavy pollution. In: Horse Sense. Editors: Loh J, Mee K, Soh AH. Solihull: Khyber Press, 1984; pp. 14-83.
- We strongly recommend the use of a tool such as EndNote for reference management and formatting. EndNote reference styles can be found at: <https://endnote.com/downloads/styles>.

### Tables

- Tables should only be prepared in Microsoft Word using the table function and created in a manner such that it is clear what is being shown.
- Tables should be clearly labelled and able to be understood apart from the text.
- Each table should begin on a separate sheet, numbered consecutively with Arabic numerals, containing only horizontal lines (one each at the top and bottom of the table and with additional lines to divide table sections only as needed), and with a concise legend. Table footnotes should be denoted with superscript lowercase letters.
- Aside from the column headings, none of the table entries should be in bold.
- Confidence intervals should be put in round brackets, separated by a comma not a dash.
- The reference category for relative measures of effect should always be labelled as “1.00 (Reference)” (not “ref”); for absolute measures, the reference category should be labelled as “0.00 (Reference).”

### Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

## Figures

- Authors' original artwork will be used; labelling should be in Calibri typeface, 12 points so that after reduction it is no smaller than eight points.
- All figures must be at least 300 × 300 DPI.
- Symbols and lines should be distinct after reduction; histograms should be black, white or hatched in distinctive ways; background lines should not be used.
- Legends for figures should be typed on a separate sheet.
- In the full-text online edition of the journal, figure legends may be truncated in abbreviated links to the full-screen version. Therefore, the first 100 characters of any legend should inform the reader of key aspects of the figure.
- Complete guidance regarding the preparation and preferred file formats for figures and images are available at <http://author-services.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

## Artwork

It is the policy of *Paediatric and Perinatal Epidemiology* for authors to pay the full cost for the reproduction of their colour artwork. Therefore, please note that if there is colour artwork in your manuscript when it is accepted for publication, Wiley-Blackwell require you to complete and return a colour work agreement form before your paper can be published. Once completed, please return the form to the Production Editor at [ppe@wiley.com](mailto:ppe@wiley.com). Any article received by Wiley-Blackwell with colour work will not be published until the form has been received.

## Supplemental material

- We accept supplemental tables and figures that support the main analyses.
- All supplemental tables and figures must be referenced in the text as “eTable x” or “eFigure x.”

## OTHER POINTS TO CONSIDER

- Presenting a DAG to highlight the pathways amongst variables is highly recommended.
- Cohort, cross-sectional studies, or randomised controlled trials: always present relative risk/risk ratio or rate ratio (never odds ratios) or risk differences, derived from log-linear regression models (see Spiegelman D, Hertzmark E. Easy SAS calculations for risk or prevalence ratios and differences. *American Journal of Epidemiology* 2005 Aug 1;162 (3):199-200).
- Case-control studies: odds ratios are fine, but if sampling fractions of cases and controls are available, then present effect measures from a weighted analysis, and so a relative risk/risk ratio or rate ratio is preferred.
- Standard deviations are preferred over standard errors for sample descriptions.
- Avoid statements such as “This was the first study to...” or “We were the first to...”
- When race, ethnicity, or nationality (defined as place of birth) is identified as research variables, authors should make clear the purpose for using such variables. Authors should describe their methods of definition and classification of racial, ethnic, or nationality groupings. Ethnocentricity should be avoided. For example, in choosing a reference group, it should not be assumed that the majority racial, or ethnic group is necessarily the best choice. Care should be taken to explain the choice of referent. Limitations of race, ethnicity, and nationality data and measurement should be clearly stated. Known or potential causes of the observed differences between groups should be explored and discussed.
- Sex versus gender: We are cognisant of the fact that some people do not identify their gender as the biological sex they were born with. We ask that authors be clear whether they are talking about biological sex or self-identified gender.

## Data Citation

Please review Wiley's data citation policy [here](#).

## Additional Files

### Appendices

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

### Supporting Information

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

[Click here](#) for Wiley's FAQs on supporting information.

**Note:** if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

### Wiley Author Resources

**Manuscript Preparation Tips:** Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In particular, we encourage authors to consult Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

**Editing, Translation, and Formatting Support:** [Wiley Editing Services](#) can greatly improve the chances of a manuscript being accepted. Offering expert help in English language editing, translation, manuscript formatting, and figure preparation, Wiley Editing Services ensures that the manuscript is ready for submission.

## 5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

### Editorial Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. Except where otherwise stated, manuscripts are single-blind peer reviewed. Papers will only be sent to review if the Editors-in-Chief determine that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Wiley's policy on confidentiality of the review process is available [here](#).

**Guidelines on Publishing and Research Ethics in Journal Articles** Please review Wiley's policies surrounding human studies, animal studies, clinical trial registration, biosecurity, and research reporting guidelines [here](#).

### Conflict of Interest

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

### Funding

Authors should list all funding sources in the Acknowledgments section. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>. Please list all funding sources, including the grant or contract number and the funding agency

### Missing data

- Multiple imputation methods are required so long as the pattern of missing data satisfies the assumptions required for imputations, with a minimum of 50 imputations.
- Please describe exactly the proportion of missing data for individual variables, how multiple imputation was performed and all other relevant details. Providing citations will be preferred.
- Multiple imputation is generally not necessary when missing data are <5%.

### Sensitivity analysis

Most observational studies suffer from two common biases: selection bias and unmeasured confounding. We ask that authors undertake and report additional sensitivity analysis that addresses the following biases.

- Selection bias: Authors should provide a flow diagram to describe the exclusion categories and loss to follow-up. Authors must explicitly address selection bias by describing the characteristics of included versus excluded groups and the potential impact on results, including using statistical techniques, such as inverse probability weighting, when appropriate.
- Unmeasured confounding: An additional requirement for the estimation of causal effects requires that the associations remain unaffected by unmeasured confounding. We ask authors to undertake a sensitivity analysis to address unmeasured confounding through the “E-value” method, described in VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: Introducing the “E-Value.” *Annals of Internal Medicine* 2017;167(4):268-274.

### **Material and Methods**

If a method or tool is introduced in the study, including software, questionnaires, and scales, the author should state the license this is available under and any requirement for permission for use. If an existing method or tool is used in the research, the authors are responsible for checking the license and obtaining the permission. If permission was required, a statement confirming permission should be included in the Material and Methods section.

**The Comment section** should include the following sub-headings:

- Principal findings
- Strengths of the study
- Limitations of the data
- Interpretation
- Conclusions

### **Data Sharing and Data Accessibility**

Please review Wiley’s policy [here](#). This journal encourages data sharing.

The journal encourages authors to share the data and other artefacts supporting the results in the paper by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper.

### **Human subject information in databases**

The journal refers to the [World Health Medical Association Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks](#).

### **Publication Ethics**

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](https://publicationethics.org/). Note this journal uses iThenticate’s CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read Wiley’s Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Wiley’s Publication Ethics Guidelines can be found [here](#).

### **ORCID**

Please see Wiley’s resources on ORCID [here](#).

As part of our commitment to supporting authors at every step of the publishing process, *Paediatric and Perinatal Epidemiology* requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. [Find more information](#).

## **6. AUTHOR LICENSING**

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to Author Services, where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

Authors may choose to publish under the terms of the journal’s standard copyright agreement, or [OnlineOpen](#) under the terms of a Creative Commons License.

General information regarding licensing and copyright is available [here](#). To review the Creative Commons License options offered under OnlineOpen, please [click here](#). (Note that certain funders mandate that a particular type of CC license has to be used; to check this please [click here](#).)

**Self-Archiving definitions and policies.** Note that the journal’s standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please click [here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

**Open Access fees:** If you choose to publish using OnlineOpen you will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available [here](#).

**Funder Open Access:** Please click [here](#) for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

## 7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

### Accepted article received in production

When your accepted article is received by Wiley's production team, you (corresponding author) will receive an email asking you to login or register with [Author Services](#). You will be asked to sign a publication license at this point.

### Accepted Articles

The journal offers Wiley's Accepted Articles service for all manuscripts. This service ensures that accepted 'in press' manuscripts are published online very soon after acceptance, prior to copy-editing or typesetting. Accepted Articles are published online a few days after final acceptance, appear in PDF format only, are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked, and are indexed by PubMed. After publication of the final version article (the article of record), the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

Accepted Articles will be indexed by PubMed; submitting authors should therefore carefully check the names and affiliations of all authors provided in the cover page of the manuscript so it is correct for indexing. Subsequently the final copyedited and proofed articles will appear in an issue on Wiley Online Library; the link to the article in PubMed will automatically be updated.

### Proofs

Authors will receive an e-mail notification with a link and instructions for accessing HTML page proofs online. Page proofs should be carefully proofread for any copyediting or typesetting errors. Online guidelines are provided within the system. No special software is required, all common browsers are supported. Authors should also make sure that any renumbered tables, figures, or references match text citations and that figure legends correspond with text citations and actual figures. Proofs must be returned within 48 hours of receipt of the email. Return of proofs via e-mail is possible in the event that the online system cannot be used or accessed.

Major alterations to the text, tables, and figures are only allowed in exceptional circumstances, and the additional cost may be charged to the author. Such changes must be approved by the Editor-in-Chief.

### Publication Charges

Colour figures may be published online free of charge, however the journal charges for publishing figures in colour in print. If you supply colour figures you will be sent a Colour Work Agreement once your accepted paper moves to the production process. If your Colour Work Agreement is not returned by the specified date figures will be converted to black and white for print publication.

### Early View

The journal offers rapid publication via Wiley's Early View service. [Early View](#) (Online Version of Record) articles are published on Wiley Online Library before inclusion in an issue. Note there may be a delay after corrections are received before your article appears online, as Editors also need to review proofs. Once your article is published on Early View no further changes to your article are possible. Your Early View article is fully citable and carries an online publication date and DOI for citations.

## 8. POST PUBLICATION

### Access and sharing

When your article is published online:

- You receive an email alert (if requested).
- You can share a link to your published article through social media.
- As the author, you will have free access to your paper (after accepting the Terms & Conditions of use, you can view your article).
- The corresponding author and co-authors can nominate up to ten colleagues to receive a publication alert and free online access to your article. You can now order print copies of your article (instructions are sent at proofing stage or use the website indicated below).

[www.sheridan.com/wiley/eoc](http://www.sheridan.com/wiley/eoc)

Now is the time to start promoting your article. Find out how to do that [here](#).

### Measuring the Impact of your Work

Wiley also helps you measure the impact of your research through our specialist partnerships with [Kudos](#) and [Altmetric](#).

### Archiving Services

Portico and CLOCKSS are digital archiving/preservation services we use to ensure that Wiley content will be accessible to customers in the event of a catastrophic event such as Wiley going out of business or the platform not being accessible for a significant period of time. Member libraries participating in these services will be able to access content after such an event. Wiley has licenses with both Portico and CLOCKSS, and all journal content gets delivered to both services as it is published on Wiley Online Library. Depending on their integration mechanisms, and volume loads, there is always a delay between content being delivered and showing as “preserved” in these products.

## 9. EDITORIAL OFFICE CONTACT DETAILS

For queries about submissions, please contact [PPEoffice@wiley.com](mailto:PPEoffice@wiley.com)

*Author Guidelines Updated 26 February 2019*

## 2. ACTA PAEDIATRICA

### Author Guidelines

#### Announcement

Submission of new manuscripts closed between July 13 and August 25 2019

Kindly note that the option for **submitting new manuscripts is closed between 13 July and 25 August this year**. New manuscripts will not be handled during this period except for invited articles, revisions and resubmissions. During this period we will however still continue to progress existing manuscripts.

*Revised June 2018*

### PREPARING FOR SUBMISSION

Please read the submission checklist which summarizes the main points for manuscripts submitted to *Acta Paediatrica*. The list can be downloaded [here](#). Please ensure your manuscript follows the recommended number of pages, references, etc., for the various types of the articles accepted in *Acta Paediatrica*, shown below:

Type of Article	No. of References	Abstract	Key Notes	Max. No. of Printed Pages	Headings	Keywords
Regular	30	Yes, 200 words	Yes	4 (= 12 ms pages*) approx. 3250 words #	Yes	Yes
Short Commentary concerning articles published in the journal	5	No	No	1/2 printed page, or max. 500 words #	No	No
Brief Report	5	No	No	2 printed page, or max 1000 words and 1 table or figure	No	No
Editorial	10	No	No	2 pages, or max. 1500 words	No	No
Clinical Overview	30	Yes, 100 words	No	3 (= 9 ms pages*) approx. 2400 words #	No	Yes
EBNEO Commentary	9	No	No	1/2 page, or max. 500 words	No	No
Perspectives / Paediatric Essays	5	No	No	2 (= 6 ms pages*) approx. 1550 words #	Yes	No
Letter concerning articles published in the journal	3	No	No	1/2 printed page, or max. 500 words #	Yes	No
Review Article	60	Yes, 200 words	Yes	8 (= 24 ms pages*) approx. 6650 words #	Yes	Yes
Mini Review	30	Yes, 200 words	Yes	4 (= 12 ms pages*) approx. 3250 words #	Yes	Yes
A Different View	10	No	No	2 (= 6 ms pages*) approx. 1550 words #	Yes	No

Submitted manuscripts should be arranged according to the rules stated in 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals' *Ann Intern Med* 1997;126:36-47, or *JAMA* 1997;277:927-34. The full document is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

*Acta Paediatrica* employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published works.



When submitting a paper, the author should make a full statement to the editor about all submissions and previous reports that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work. Publication of abstracts is not considered to be duplicate publication. Submit approval of the paper for publication, signed by all authors, to the Editorial Office, and state clearly in the paper that the study has been approved by an institutional ethics committee. An author must have made significant contributions to the design, execution analysis and writing of the study, and he or she must share responsibility for what is published. We ask authors to specify their individual contribution, if appropriate, we publish this information (**Author statements**). *Example:*

Dr A had primary responsibility for protocol development, patient screening, enrollment, outcome assessment, preliminary data analysis and writing the manuscript.

Drs B and C participated in the development of the protocol and analytical framework for the study and contributed to the writing of the manuscript.

Dr D contributed in the same ways as B and C and was responsible for patient screening.

Dr E supervised the design and execution of the study, performed the final data analyses and contributed to the writing of the manuscript.

Be as concise as possible. Regular Articles may not exceed four published pages (including illustrations, tables and references). Exceeding this limit will incur a page charge for each exceeding page. Short Communications may not exceed two published pages. Clinical Observations will no longer be published.

*Acta Paediatrica* does not publish case reports. Authors of case reports are encouraged to submit to the journal *Clinical Case Reports* ([www.clinicalcasesjournal.com](http://www.clinicalcasesjournal.com)), which aims to directly improve health outcomes by identifying and disseminating examples of best clinical practice. *Clinical Case Reports* is an open access journal, and article publication fees apply.

Reports on randomised trials must conform to [Consort guidelines](#) and should be submitted with their protocols.

#### **Conflict of interest and funding**

Authors are responsible for recognising and disclosing financial and other conflicts of interest that might bias their work. They should acknowledge in the manuscript all financial support for the work and other financial or personal connections to the work. If reported research has been supported by pharmaceutical or other industries, this should be stated.

#### **Statistic validity**

If statistical data are provided the authors may be requested to submit an official statement issued by a certified statistician (with a proper affiliation) regarding the validity of the methods used.

#### **Publication Ethics**

*Acta Paediatrica* is a member of the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

#### **Ethics and consent**

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. Papers including animal experiments or clinical trials must have been approved by the institutional ethics committee.

Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) has given written informed consent for publication (A Patient Consent Certificate should be completed and sent to the journal). Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.

#### **Encourages Data Sharing**

*Acta Paediatrica* encourages authors to share the data and other artefacts supporting the results in the paper by archiving it in an appropriate public repository. Authors should include a data accessibility statement, including a link to the repository they have used, in order that this statement can be published alongside their paper.

#### **Preprint Servers**

This journal will consider for review articles previously available as preprints on non-commercial servers such as ArXiv, bioRxiv, psyArXiv, SocArXiv, engrXiv, etc. Authors may also post the submitted version of their manuscript to non-commercial servers at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

#### **Page Charges**



If your article exceeds the four free pages limit (approximately 12 double-spaced manuscript pages including bibliography and illustrations), a page charge of GBP 60 will be applied for each additional page. Please confirm in your Author's response letter that you would be prepared to stand such a cost should you be unable to shorten your paper.

## **COPYRIGHT**

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

### **For authors signing the copyright transfer agreement**

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp)

### **For authors choosing OnlineOpen**

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing-and-open-access/licensing/licensing-info-faqs.html> and

visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

### **Creative Commons Attribution License OAA**

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

### **OnlineOpen**

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive.

For the full list of terms and conditions please visit our website at: [http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen\\_Terms](http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms).

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: [https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen\\_order.asp](https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp)

Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

### **Accepted Articles**

*Acta Paediatrica* now offers Accepted Articles for all articles within a short time of acceptance.

Further to acceptance in *Acta Paediatrica*, the manuscripts of articles (excluding Quest for Diagnosis) are immediately made publicly available online. 'Accepted Articles' have been peer-reviewed and accepted for

formal publication, but have not been subject to copyediting, composition or proof correction. The service has been designed to ensure the earliest possible circulation of research papers after acceptance. Accepted Articles appear in PDF format only and are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity and can continue to be used to cite and access the article further to Early View publication (see below). More information about DOIs can be found online [here](#).

Neither the Acta Paediatrica Foundation nor Wiley-Blackwell can be held responsible for errors or consequences arising from the use of information contained in Accepted Articles; nor do the views and opinions expressed necessarily reflect those of the Acta Paediatrica Foundation or Wiley-Blackwell.

## **SUBMISSION**

### **Electronic Manuscripts**

All submissions should be made online at [Acta Paediatrica's Manuscript Central site](#) to facilitate rapid accessibility of your work to the readers. New users should first create an account. Once a user is logged onto the site submissions should be made via the Author Centre. The submitting author will be required to suggest the names/email addresses of two reviewers and add the names, affiliations and email addresses of the co-authors. The accompanying letter should be entered in a separate field. The manuscript text, tables and figures should preferably be uploaded as separate files.

### **Manuscript Layout**

Please use these simple guidelines when preparing your electronic manuscript.

(i) Key elements consistently throughout. (ii) Do not break words at the ends of lines. Use a hyphen only to hyphenate compound words. (iii) Use one space only at the ends of sentences. (iv) Do not use underlining; use the italics feature instead. (v) Leave the right-hand margin unjustified. (vi) Use a double hyphen to indicate a dash. (vii) Do not use the lower case 'ell' for 1 (one) or the upper case O for 0 (zero). (viii) When indenting paragraphs or separating columns in tables, use the TAB key, not the spacebar.

Double-space the entire manuscript. Prepare the manuscript with each of the following parts starting on a new page: (1) The title, with authors' names and affiliations (as a rule the number of authors should be limited to six. The names of others who contributed to the article in varying degree should be mentioned under the heading 'Acknowledgements'), the address of the corresponding author and a short running title; (2) the abstract ending with one or two sentences of conclusion, summarizing the message of the article including keywords; (3) the text; (4) the references; (5) tables; (6) figure legends.

### **Language**

Manuscripts must be in English. Authors from non-English speaking countries are requested to have their text thoroughly checked by a competent person whose native language is English. Manuscripts may be rejected on the grounds of poor English. Revision of the language is the responsibility of the author. For English-language editing services see <http://wileveditingservices.com/en/>

### **Notes/Footnotes**

Incorporate notes/footnotes in the text, within parentheses, rather than in their usual place at the foot of the page.

### **Abbreviations**

Do not use abbreviations in the title or Abstract, and in the text use only standard abbreviations, i.e. those listed in the latest editions of any recognized medical dictionary (e.g. Dorland's, Butterworth's). The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text, unless it is a standard unit of measurement. Use the SI system of notation. Redefine abbreviations used in the figure legends.

### **Illustrations**

In manuscripts that contain photographs of patients, we require a certificate by the author that consent to publish such a photograph has been given by the patient, a child's parent or a caretaker.

All figures should be cited in the text in numerical order. Figure legends must be typed on a separate page at the end of the manuscript. When submitting artwork electronically, please read the information on the Wiley-Blackwell website at [http://authorservices.wiley.com/prep\\_illust.asp](http://authorservices.wiley.com/prep_illust.asp). Vector graphics (e.g. line artwork) should be saved in Encapsulated Postscript Format (EPS), and bitmap files (e.g. photographs) in Tagged Image File Format (TIFF). Line art must be scanned at a minimum of 800 dpi, photographs at a minimum of 300 dpi.

For queries, please contact Production Editor Florencio Curammeng, [fpcurammen@wiley.com](mailto:fpcurammen@wiley.com)

### **Tables**

Number tables with Arabic numerals.

### Title Page

Example of a title page showing content and spacing. Leave 7-8 cm at top of page.

Mechanics of breathing in the newborn (title)

L Andersson and K Pettersson (authors)

Department of Paediatrics, University Hospital, Lund, Sweden

Short title: Neonatal breathing

Corresponding author: K. Pettersson, Department of Paediatrics, University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden. Tel +00 0 000 00 00. Fax +00 0 000 00 00.

### Abstract

The abstract of a regular article should not exceed 200 words for regular articles and should be structured with the following headings: Aim, Methods, Results and Conclusion. Where appropriate, use Design, Setting, Subjects, Interventions and Main outcome measures. The abstract should be followed by a maximum of five keywords, listed alphabetically. Type as illustrated below:

#### ABSTRACT

Huppke P, Roth C, Christen HJ, Brockmann K, Hanefeld F. Endocrinological study on growth retardation in Rett syndrome. *Acta Paediatrica* 2001;90:1257-61. Stockholm. ISSN 0803-5253

**Aim:** To determine whether primary or secondary growth hormone ... (text) **Methods:** In 38 patients with Rett syndrome... **Results:** ... **Conclusion:** ... **Keywords:** Endocrinology, growth hormone, growth retardation ...

Please note that clear, descriptive and search-optimized titles and abstracts are important considerations to the journal. Guidelines available [here](#).

### Key Notes

In Regular Articles and Review Articles, after the Abstract, please sum up your article in three short sentences of max. 70 words in total, with the aim of creating an easy digestible take home message for the reader.

### Text Pages

Leave a left-hand margin of about 4 cm. Number the pages in the top right-hand corner, beginning with the title page. Headings (left-hand margin): Patients and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References.

### References

Number the references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends by Arabic numerals (in parentheses). Type list of references as illustrated. Observe the punctuation carefully. The number of references should not exceed 30 in regular articles. (When more than six authors, list first six and add et al).

Abbreviations of journal titles; please consult the List of Journals Indexed in Index Medicus, published annually as a list in the January issue of Index Medicus, also accessible at [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)

### References (example)

1. Kühl C, Andersen GE, Hertel J, Mölsted-Pedersen L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during the first 24 hours after birth. *Acta Paediatr* 1982; 71:19-25.
2. Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1987.
3. Jones G. Textbook of paediatrics. Uppsala: *Almqvist & Wiksell*, 1974: 193-9.
4. D'Hondt E, Berge E, Colinet G. Production and quality control of the Oka strain live varicella vaccine. *Postgrad Med J* 1985; 61 Suppl 4:53-6.  
For a journal article in electronic format use the following style:
5. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: [www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm)

### Proofs

The corresponding author will be sent a web link via e-mail directing them to the Acrobat PDF (portable document format) file of the proof. Please return proofs following the instructions in the email within 72 hours of receipt, or you will risk delaying the publication of your article.

### Early View

*Acta Paediatrica* is covered by the Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a monthly issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and 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 mean 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 issue publication, the DOI remains valid and can continued to be used to cite and access the article. More information about DOIs can be found at <http://www.doi.org/faq.html>

#### **Author Services**

Online production tracking is available for your article through Wiley-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 so they don't need to contact the production editor to check on progress. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor/author.asp> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

#### **Offprints**

Free access to the final PDF offprint of your article will be available via author services only. Please therefore sign up for author services if you would like to access your article PDF offprint and enjoy the many benefits the service offers.

#### **Privacy Policy**

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. Learn more about the data protection policy of [Acta Paediatrica](#) and [Wiley](#).