



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

PROGRAMA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM  
*Saúde Coletiva*



**ALTERAÇÕES MAXILOFACIAIS EM CRIANÇAS COM  
SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

SÃO LUÍS, MA  
FEVEREIRO - 2020

**ANA CAROLINA MENDES PINHEIRO**

**ALTERAÇÕES MAXILOFACIAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DA  
ZIKA CONGÊNITA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Rejane Christine de Sousa Queiroz.

**SÃO LUÍS**

**2020**

Pinheiro, Ana Carolina Mendes.

Alterações maxilofaciais em crianças com Síndrome da Zika Congênita / Ana Carolina Mendes Pinheiro. - 2020.  
84 p.

Orientador(a): Rejane Christine de Sousa Queiroz.  
Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia,  
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

1. Alterações dentárias. 2. Alterações maxilofaciais.  
3. Síndrome da Zika Congênita. I. Queiroz, Rejane  
Christine de Sousa. II. Título.

**ALTERAÇÕES MAXILOFACIAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DA  
ZIKA CONGÊNITA**

ANA CAROLINA MENDES PINHEIRO

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

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rejane Christine de Sousa Queiroz  
Orientadora  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva  
Examinador  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Meire Coelho Ferreira  
Examinadora  
Universidade CEUMA

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Waneska Ferreira Cavalcante de Albuquerque Reis  
Suplente  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão

Dedico este trabalho a todas as crianças e famílias que, tão gentilmente, dispuseram um pouco de seu tempo e sua história.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, pela vida e por cada oportunidade de aprender algo.

Aos meus pais, Gislen e Abelardo, por serem meus exemplos, a base da minha vida, e sempre acreditarem nos meus sonhos.

A Inalberth, por estar ao meu lado em todos os momentos, mantendo-me firme nos meus objetivos.

A Esther, Pâmela e vovó Lucimar, pela força e torcida.

A minha orientadora, Rejane, por cada ensinamento aprendido ao longo desses cinco anos de parceria.

Aos meus demais familiares.

A Elisa, minha dupla da vida, a quem sempre posso recorrer e dividir alegrias e tristezas.

A Yara, com sua amizade sincera e verdadeira, a qual eu sempre posso confiar.

As minhas grandes amigas, Priscilla, Isabelle, Clarice, Bruna e Maria Clara, tantas fases da vida já compartilhamos, e agora seguimos para as próximas aventuras.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, que contribuíram em minha jornada acadêmica.

Ao professor Antônio Augusto, pela oportunidade em participar de um projeto tão enriquecedor.

A toda equipe do projeto Zika, professores e alunos.

A minha turma de mestrado, pelos incríveis momentos compartilhados.

Por fim, a cada criança atendida e suas famílias, as quais pude acompanhar, de perto, o crescimento e desenvolvimento, e que me permitiram crescer não só como profissional, mas como ser humano.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO

- Tabela 1 Características do nascimento de crianças com a Síndrome da Zika Congênita, de acordo com o período de infecção, Maranhão.
- Tabela 2 Comparação das anomalias maxilofaciais encontradas em crianças com a Síndrome da Zika Congênita de acordo com o período de infecção, Maranhão.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma amostral.

### ARTIGO

Figura 1 Alterações maxilofaciais observadas em crianças com a Síndrome da Zika Congênita, Maranhão.

Figura 2 Alterações dentárias observadas em crianças com a Síndrome da Zika Congênita, Maranhão.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEPEC	Centro de Pesquisas Clínicas
CNC	Crista Neural Craniana
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DDE	Defeito de Desenvolvimento do Esmalte
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão
NINAR	Centro de Referência em Neurodesenvolvimento, Assistência e Reabilitação de Crianças
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPGSC	Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
PRNT	Teste por neutralização de redução de placas
SZC	Síndrome da Zika Congênita
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TORCHS	Toxoplasmose, outros agentes, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis
UFMA	Universidade Federal do Maranhão

PINHEIRO, Ana Carolina Mendes. **Alterações maxilofaciais em crianças com Síndrome da Zika Congênita**, 2020, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão.

## RESUMO

Considerando a origem embriológica semelhante entre as estruturas maxilofaciais, dentárias e as do tecido nervoso, pelas quais o vírus Zika possui tropismo especial, a Síndrome da Zika Congênita (SZC) pode estar relacionada à presença de alterações orofaciais. A formação dessas estruturas se inicia ainda na vida intrauterina, e suas alterações fornecem pistas sobre o tempo e natureza de fatores pré e pós-natais desencadeantes. Este trabalho objetiva comparar as características orofaciais de crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZC) infectadas em diferentes momentos da gestação. Trata-se de um estudo do tipo transversal, entre outubro de 2016 e julho de 2019, no estado do Maranhão, realizado em crianças com SZC, divididas em dois grupos: mães infectadas no 1º Trimestre (n=56), e aquelas infectadas nos 2º e 3º trimestres (n=52). As crianças foram encaminhadas para a Casa de Apoio NINAR. Dados socioeconômicos, de saúde materna e da criança foram obtidos por meio de prontuários e entrevistas. Dados odontológicos foram coletados através da inspeção visual das estruturas orofaciais. A caracterização dos grupos foi realizada através de média, desvio padrão, frequências absoluta e relativa. Para avaliação das diferenças estatísticas realizou-se o teste de qui-quadrado. A idade média das crianças infectadas no 1º trimestre foi de 31(±8,8) meses, e as crianças infectadas no 2º/3º trimestre foi de 33 (±7,2) meses. A prevalência de alterações maxilofaciais foi de 7,6 casos/10 crianças, no grupo dos infectados no 1º trimestre, e de 6,9 casos/10 crianças entre os infectados no 2º/3º trimestre. Observou-se dois casos de Fenda Labiopalatina nas crianças infectadas no 1º trimestre. 17,86% e 11,54% das crianças infectadas no 1º e 2º/3º trimestre, respectivamente, apresentaram alguma alteração de Freio Lingual. A alteração dentária mais encontrada foi a Opacidade, em ambos os grupos. Embora não exista diferença significativa com relação ao período de infecção durante a gestação, crianças infectadas no primeiro trimestre apresentaram uma maior prevalência de alterações orofaciais, comparadas àquelas infectadas nos segundo e terceiro trimestre.

**Palavras-chave:** Síndrome da Zika Congênita. Alterações Maxilofaciais. Alterações Dentárias.

PINHEIRO, Ana Carolina Mendes **Alterações maxilofaciais em crianças com Síndrome da Zika Congênita**, 2020, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão.

#### ABSTRACT

The similar embryological origin between the maxillofacial and dental structures, and those of the nervous tissue, which the Zika virus has special tropism, indicates that the Congenital Zika Syndrome (SZC) may be related to the presence of orofacial changes. The formation of these structures begins in intrauterine life, and their changes provide clues about the timing and nature of pre and postnatal triggering factors. This work aims to compare the orofacial characteristics of children with Congenital Zika Syndrome (CZS) infected at different times of pregnancy. This is a cross-sectional study, between October 2016 and July 2019, in the state of Maranhão, carried out in children with SZC, divided into two groups: mothers infected in the 1<sup>st</sup> trimester (n = 56), and those infected in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters (n = 52). The children were sent to the NINAR Support House. Socioeconomic, maternal and child health data were chosen from medical records and named. Dental data were collected through visual examination of orofacial structures. The characterization of the groups was performed using mean, standard deviation, absolute and relative frequencies. To assess statistical differences, the chi-square test was classified. The mean age of children infected in the 1<sup>st</sup> trimester was 31 ( $\pm 8.8$ ) months, and children infected in the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester of 33 ( $\pm 7.2$ ) months. The prevalence of maxillofacial changes was 7.6 cases/10 children in the group infected in the 1<sup>st</sup> trimester, and 6.9 cases/10 children among those infected in the 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester. Two cases of cleft lip and palate were observed in children infected in the 1<sup>st</sup> trimester. 17.86% and 11.54% of children infected in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup>/3<sup>rd</sup> trimester, respectively, alternative lingual frenulum alteration. The most common dental alteration was Opacity, in both groups. Although there is no necessary difference regarding the period of infection during pregnancy, children infected in the first trimester have a higher prevalence of orofacial changes compared to those infected in the second and third trimester.

**Key words:** Congenital Zika Syndrome. Maxillofacial Alterations. Dental Changes.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1 Geral</b> .....	15
<b>2.2 Específicos</b> .....	15
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
<b>3.1 O vírus Zika</b> .....	16
<b>3.2 A Síndrome da Zika Congênita</b> .....	17
3.2.1 Aspectos epidemiológicos .....	17
3.2.2 Mecanismo de infecção .....	18
3.2.3 Características clínicas e radiográficas.....	20
<b>3.3 Impactos no desenvolvimento das estruturas maxilofaciais</b> .....	22
<b>4. ASPECTOS METODOLÓGICOS</b> .....	26
<b>4.1 Delineamento do estudo</b> .....	26
<b>4.2 População e amostra</b> .....	26
<b>4.3 Instrumentos e técnicas de coleta de dados e variáveis do estudo</b> .....	27
4.3.1 Variáveis.....	27
<b>4.4 Análise Estatística</b> .....	28
<b>4.5 Aspectos Éticos</b> .....	28
<b>5. RESULTADOS</b> .....	29
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	39
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	40
<b>APÊNDICE</b> .....	45
APÊNDICE A – Fendas labiopalatinas .....	45
APÊNDICE B – Palato atrésico.....	45
APÊNDICE C – Freio lingual submucoso.....	45
APÊNDICE D – Freio lingual curto .....	46
APÊNDICE E - Alterações no formato da coroa dentária.....	46
APÊNDICE F – Alterações no esmalte .....	46
<b>ANEXOS</b> .....	47
ANEXO A – Questionário Geral .....	47
ANEXO B – Questionário Odontológico .....	62

ANEXO C – Ficha de Exame Clínico Odontológico .....	64
ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética em pesquisa .....	65
ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	66
ANEXO F – Normas da revista Jornal de Pediatria .....	70

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, em 2015, houve um aumento aparentemente inexplicável dos casos de microcefalia no país (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; EICKMANN et al., 2016). A incidência desse agravo atingiu o ápice depois do surto do vírus Zika, ocorrido no início daquele ano (ARAGÃO et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017; ZANLUCA et al., 2015). Após afastadas outras causas, confirmou-se que as crianças haviam sido expostas in-utero ao vírus (ARAGÃO et al., 2016; BRITT, 2018; EICKMANN et al., 2016; MOORE et al., 2017; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016; REYNOLDS et al., 2017).

A Síndrome da Zika Congênita (SZC) pode ser identificada por um padrão reconhecível de anomalias congênitas (BRITT, 2018), não restritas somente a microcefalia. As crianças afetadas podem apresentar ainda córtex cerebral reduzido, com padrão específico de lesão cerebral e calcificações subcorticais associadas; cicatriz macular e manchamento retiniano pigmentar focal; contraturas congênitas, envolvendo uma ou várias articulações; hipertonia pronunciada logo após o nascimento, com sintomas extrapiramidais (EICKMANN et al., 2016; LEAL et al., 2017; MOORE et al., 2017).

A literatura descreve também manifestações como irritabilidade, distúrbios do sono, disfagia, artrogripose, anormalidades auditivas, convulsões, ventriculomegalia, atrofia coriorretiniana, hipoplasia do disco óptico, pé torto (*club foot*) e fendas labiopalatinas (ARAGÃO et al., 2016; BRITT, 2018; DEL CAMPO et al., 2017; EICKMANN et al., 2016; SILVA et al., 2016). O diagnóstico é estabelecido através da avaliação das características clínicas, exames radiográficos, testes sorológicos e laboratoriais (MENDES NETO et al., 2018; NUNES et al., 2016; REYNOLDS et al., 2017; SILVA et al., 2016).

O vírus Zika apresenta um tropismo particular por células do sistema nervoso (CHIMELLI et al., 2017), considerando-se que as estruturas faciais e dentárias são formadas por células de semelhante origem embrionária (KOUSKOURA et al., 2011; ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015), a SZC pode estar relacionada à presença de alterações no desenvolvimento oral e craniofacial (CARVALHO et al., 2019; SIQUEIRA; SANTOS; CABRAL, 2018).

O complexo maxilofacial é composto pelo aparelho mastigatório e seus anexos, além das estruturas craniofaciais associadas. Sua formação é iniciada entre o 25º-27º dia após a fecundação, com o surgimento dos arcos branquiais, em especial ao primeiro par, o qual dá origem aos processos mandibulares e maxilares, bilateralmente

(HUNT et al., 1998; TONGE, 1969). Na sexta semana, os processos estão completamente fundidos, formando a maxila primitiva e a mandíbula (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012; KOUSKOURA et al., 2011; SMARIUS et al., 2017). Perturbações durante essa fase, podem resultar na falha do fechamento adequado na linha média, ocasionando fendas labiopalatinas (ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015).

A formação do palato se inicia durante a quinta semana, a partir de duas estruturas embrionárias separadas, o palato primário e o palato secundário (SMARIUS et al., 2017). Não há um consenso na definição de “normalidade” para o palato, entretanto, a literatura demonstra que fatores como idade gestacional, peso ao nascer podem estar associados a alterações na morfologia palatina, como assimetria, estreitamento posterior, e maior profundidade (CORTINES; COSTA, 2016; HOHOFF et al., 2005a).

O desenvolvimento dentário é um processo complexo que envolve a orquestração precisa de vários fatores genéticos e ambientais. A causa da maioria das anomalias dentárias é multifatorial, podendo ser classificadas de acordo com o número, estrutura, padrão de erupção e posição na arcada dentária (MASOOD; BENAVIDES, 2017).

A embriogênese dentária se dá a partir da lâmina dentária, cada dente se desenvolve a partir do ectoderma (esmalte) e do ectomesênquima (dentina, cemento, ligamento periodontal e polpa). Primeiramente, ocorrem os processos de indução, proliferação e morfogênese (estágios de broto, capuz e campânula), que ocorrem entre a sexta e décima segunda semana. Depois, acontece o estágio de maturação, onde os tecidos do dente se mineralizam completamente até atingirem a forma madura (BAILLEUL-FORESTIER et al., 2008; CORRÊA-FARIA et al., 2013; TONGE, 1969)

Os distúrbios de desenvolvimento dental podem ocorrer durante cada estágio da odontogênese. O excesso ou deficiência de lâmina dental pode levar a um aumento ou diminuição, respectivamente, do número de brotos dentais. A diminuição do número de dentes é frequentemente associada a pequenos dentes (microdontia), envolvendo um ou vários dentes (STEWART; POOLE, 1982; ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015). A fusão é caracterizada pela união de dois dentes adjacentes ao nível da coroa (esmalte e dentina), causando a formação de um dente com uma coroa clínica aumentada, podendo ser parcial ou total (JASKOLL et al., 2008; MASOOD; BENAVIDES, 2017).

Os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) são alterações na qualidade e quantidade do esmalte dentário, causadas por danos ao órgão do esmalte. A hipoplasia é um defeito quantitativo, enquanto a opacidade é uma deficiência qualitativa.

A alta prevalência desses defeitos na dentição decídua demonstra a vulnerabilidade dos dentes às mudanças no ambiente pré e pós-natal (JACOBSEN et al., 2014; PINHO et al., 2012; SALANITRI; SEOW, 2013).

Devido à recente descoberta desta síndrome congênita, seu espectro completo ainda não foi totalmente explorado. Estudos recentes (AGUIAR et al., 2018; CARVALHO et al., 2019; D'AGOSTINO et al., 2019; FONTELES et al., 2018; SIQUEIRA; SANTOS; CABRAL, 2018) tem apontado alterações apenas em crianças com microcefalia decorrente da infecção congênita pelo vírus Zika. Este estudo pretende comparar as anomalias maxilofaciais encontradas em crianças com diagnóstico de SZC com outras, sem a síndrome.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Analisar a presença de alterações maxilofaciais em crianças com a Síndrome da Zika Congênita.

### **2.2 Específicos**

- ✓ Estimar a proporção de alterações maxilofaciais em crianças com a Síndrome da Zika Congênita.
- ✓ Identificar as características maternas e do nascimento de crianças com a Síndrome da Zika Congênita.
- ✓ Comparar as alterações maxilofaciais em crianças com Síndrome da Zika Congênita infectadas em diferentes momentos durante a gestação.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 O vírus Zika

O vírus Zika é um arbovírus, pertencente à família *Flaviviridae*, e ao gênero *Flavivírus*, com RNA positivo de cadeia simples (BRASIL et al., 2016b; CARVALHO et al., 2016; IOOS et al., 2014). Recebe esse nome devido a uma floresta próxima a cidade Kampala, Uganda, onde foi identificado pela primeira vez no ano de 1947, em macacos Rhesus (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1955). Porém, somente no ano de 1952 foi identificado em seres humanos (MACNAMARA, 1954).

No ano de 2007, um surto foi relatado nas Ilhas de Yap, Estados Federados da Micronésia. Posteriormente, entre 2013 e 2014, o vírus Zika foi o responsável por outra grande epidemia na Polinésia Francesa (BESNARD et al., 2016). No Brasil, o surto dessa infecção começou no início de 2015, quando surgiram os primeiros casos oriundos da região Nordeste do país, de pacientes apresentando sinais e sintomas de uma doença semelhante a Dengue. Contudo, os exames clínicos e laboratoriais não indicavam infecção por este vírus, tampouco pelo vírus da Chikungunya. Posteriormente, identificou-se o vírus Zika como o agente causador desse surto (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; ZANLUCA et al., 2015).

A transmissão é principalmente vetorial, através dos mosquitos da família *Culicidae*, do gênero *Aedes*, incluindo *Ae. africanus*, *Ae. lúpocéfalo*, *Ae. hensilli* e *Ae. Aegypti*, que residem em regiões tropicais e subtropicais (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; LEÃO et al., 2017). O vírus é transmitido para mosquitos hematófagos durante a alimentação, reproduzindo-se no hospedeiro sem afetá-lo (CARVALHO et al., 2016; IOOS et al., 2014).

A disseminação do vírus Zika no Brasil foi facilitada devido à grande mobilidade populacional e a ampla ocorrência dos vetores transmissores. Além disso, o contexto epidemiológico com a co-circulação de Dengue, Chikungunya e Zika não pode ser ignorado, pois o efeito dos surtos simultâneos causados por estes três diferentes arbovírus ainda não é completamente conhecido (ZANLUCA et al., 2015).

A infecção pode causar uma ampla gama de sintomas clínicos, bastante similar à de outras arboviroses, como chikungunya e dengue, o que também dificulta o diagnóstico. Após um curto período de incubação, variando de dois a sete dias, os primeiros sintomas surgem, com duração de três a doze dias (CARVALHO et al., 2016). Os principais sintomas incluem atralgia, edema das extremidades, febre moderada, dores de cabeça, dor retro-orbital, hiperemia conjuntival e erupções maculopapulares (rash),

pela face e membros, frequentemente pruriginosas, vertigem, mialgia e distúrbios digestivos. Dor muscular, retro-ocular, vômitos e hipertrofia de linfonodos também foram relatados por pacientes. Vale ressaltar que casos sem sintomatologia também são frequentes (BRASIL et al., 2016b; IOOS et al., 2014; LEÃO et al., 2017; ZANLUCA et al., 2015).

O tratamento é sintomático, buscando aliviar os sintomas manifestados pelo paciente durante o período de infecção. Uma vez que não há vacina, a prevenção contra a infecção depende da proteção individual contra picadas e erradicação de mosquitos (prevenção antivetorial) (BESNARD et al., 2016; IOOS et al., 2014; ROTH et al., 2014). Na maioria dos casos, a infecção pelo Zika no Brasil é diagnosticada clinicamente, pois o diagnóstico diferencial enfrenta diversas complicações, como por exemplo, reações cruzadas entre anticorpos de infecção prévias, devido a presença de outros flavivírus de grande impacto para saúde pública (BRASIL et al., 2016a; CARVALHO et al., 2016; IOOS et al., 2014; ZANLUCA et al., 2015).

### **3.2 A Síndrome da Zika Congênita**

#### **3.2.1 Aspectos epidemiológicos**

Nos casos ocorridos na Polinésia Francesa, de 2014 a 2015, observou-se um aumento incomum de malformações congênitas, disfunção do tronco cerebral e microcefalia grave entre fetos e recém-nascidos (BESNARD et al., 2016). No Brasil, em outubro de 2015, surgiram os primeiros relatos com descrições de microcefalia em recém-nascidos, associadas a malformações cranianas, com alterações radiológicas peculiares, sugestivas de infecção congênita (calcificações, ventriculomegalia e desordem do desenvolvimento cortical). A incidência de microcefalia atingiu o pico em novembro de 2015, uma média de vinte e três semanas após o início da epidemia de infecção pelo vírus Zika (OLIVEIRA et al., 2017).

Ainda nessa mesma época, o Ministério da Saúde sugeriu uma possível associação entre os casos de infecções pelo vírus Zika e o aumento, estimado em 20 vezes, da incidência de microcefalia (OLIVEIRA et al., 2017). Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) também indicou a potencial associação entre esse vírus e a microcefalia (BRITT, 2018; CARVALHO et al., 2016; MARINHO et al., 2016; SILVA et al., 2016). A associação causal foi realizada pelo Instituto Evandro Chagas, através da detecção do vírus no líquido cefalorraquidiano, tecido cerebral e fragmentos de várias vísceras (coração, pulmões, fígado, baço e rim) de recém-nascidos que morreram após o nascimento. A identificação do vírus Zika do líquido amniótico de

duas gestantes do estado da Paraíba, com histórico de doença exantemática e fetos com microcefalia detectados durante ultrassonografia no pré-natal, também contribuiu para reforçar essa associação (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016).

A partir desses relatos e séries de casos, e após afastadas outras causas de infecção congênita associados a síndrome de TORCHS (toxoplasma, outros agentes, rubéola, citomegalovírus, herpes simples e sífilis), bem como dengue e chikungunya, identificou-se as crianças expostas in-utero ao vírus Zika (BRITT, 2018; EICKMANN et al., 2016; JASKOLL et al., 2008; MOORE et al., 2017; REYNOLDS et al., 2017).

A infecção pelo vírus Zika durante a gestação é responsável por um padrão reconhecível de anomalias congênitas (BRITT, 2018). Embora compartilhe algumas características, como deficiências cognitivas, sensoriais e motoras, com outras infecções congênitas, a infecção pelo Zika se diferencia por poder apresentar: 1) microcefalia grave; 2) córtex cerebral reduzido, com padrão específico de lesão cerebral e calcificações subcorticais associadas; 3) cicatriz macular e manchamento retiniano pigmentar focal; 4) contraturas congênitas, envolvendo uma ou várias articulações; 5) hipertonia pronunciada logo após o nascimento, com sintomas extrapiramidais (MOORE et al., 2017).

### 3.2.2 Mecanismo de infecção

O desenvolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), em humanos, começa no estágio de gastrulação, aproximadamente no 14º dia embrionário, quando ocorre o espessamento da membrana ectodérmica, originando a placa neural. A fase de proliferação se inicia em torno do segundo ao quarto mês de gestação, com proliferação neuronal e formação das células gliais radiais, estendendo-se do quinto mês até o final do primeiro ano de vida (DIMOU; GALLO, 2015; NUNES et al., 2016).

As alterações no desenvolvimento do córtex cerebral são mostradas como um grupo de malformações diferentes, cuja patogênese ainda não está bem definida. Vários fatores ambientais foram identificados como causadores de defeitos corticais: a exposição materna durante a gravidez a agentes como o etanol, alguns ácidos, anticonvulsivantes, mercúrio, radiação e agentes virais, entre outros, pode resultar em distúrbios do desenvolvimento cortical no feto (AGUIAR et al., 2003; NUNES et al., 2016).

Em relação às infecções congênitas, o mecanismo de infecção e dano cerebral depende do agente etiológico, determinando manifestações neurorradiológicas e patológicas com padrões distintos. Agentes virais, por exemplo, tendem a produzir uma necrose seletiva de tipos celulares específicos, enquanto bactérias e fungos são menos seletivos (NUNES et al., 2016). O espectro de achados clínicos e neurorradiológicos em

recém-nascidos, suspeitos de estarem associados à infecção pelo vírus Zika, pode refletir o momento e a gravidade da infecção viral fetal (BESNARD et al., 2016).

Evidências na literatura (BRASIL et al., 2016a; CARVALHO et al., 2016) apontam para a capacidade do vírus Zika de atravessar a barreira placentária, pois o RNA do vírus foi detectado no sangue e urina da mãe, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical e em amostras de órgãos neonatais *post-mortem*. Ao contrário de outras infecções virais congênitas capazes de afetar múltiplos órgãos e tecidos, o vírus Zika demonstra um neurotropismo particular por células do SNC em desenvolvimento (CHIMELLI et al., 2017).

O período de crescimento do cérebro parece particularmente suscetível aos efeitos da infecção pelo vírus Zika, porém, a sequência de eventos que afetam o crescimento, estrutura e função do cérebro durante esse período ainda é desconhecida (DEL CAMPO et al., 2017). O momento da infecção durante a gestação é crucial, pois a janela de tempo para desfechos adversos parece ser durante toda a gravidez, corroborando o aumento do risco de danos graves ao sistema nervoso central do feto (CHIMELLI et al., 2017). Embora não tenha sido documentada nenhuma correlação definitiva entre o momento da infecção e a gravidade do fenótipo, os *Z scores* do perímetro cefálico variaram de acordo com o trimestre de exposição relatado (MOORE et al., 2017).

As anomalias estruturais graves do cérebro, particularmente do córtex cerebral, em bebês nascidos de mulheres com infecções pelo vírus Zika durante a gravidez, sugerem que infecções associadas a microcefalia severa ocorreram no início da gravidez, durante a neurogênese cortical. A perda desse tipo de células no início do desenvolvimento do córtex acarreta nos achados descritos em várias séries de casos, os quais incluíram perda significativa de parênquima cerebral e perda de pressão intracraniana, resultando na sobreposição de suturas com colapso do crânio (BESNARD et al., 2016; BRITT, 2018). Fetos infectados nesse período da gestação tiveram achados sugestivos de alteração patológica durante a embriogênese (BRASIL et al., 2016a; DEL CAMPO et al., 2017).

A infecção durante o segundo e terceiro trimestre também pode acarretar alterações cerebrais. Os primeiros sinais de dano cerebral podem ser identificados pela ultrassonografia realizada no segundo trimestre de gravidez, quando é possível identificar a ventriculomegalia, destruição do corpo caloso e/ou do septo pelúcido, além de cistos cerebrais (BESNARD et al., 2016; BRITT, 2018). A infecção, em momento mais tardio,

resulta em fenótipos menos pronunciados e com menor impacto neurológico (DEL CAMPO et al., 2017).

### 3.2.3 Características clínicas e radiográficas

As crianças com suspeita de Síndrome da Zika Congênita (SZC) devem ter uma avaliação abrangente, pois o diagnóstico diferencial inclui etiologias infecciosas e genéticas (BRITT, 2018; MENDES NETO et al., 2018; MOORE et al., 2017; REYNOLDS et al., 2017; SHAN et al., 2017).

O diagnóstico da SZC é estabelecido através da avaliação das características clínicas, dos resultados sorológicos, e dos exames de tomografia computadorizada craniana e ressonância magnética, os quais permitem maior precisão para identificação de padrões específicos que podem auxiliar no diagnóstico (MENDES NETO et al., 2018; REYNOLDS et al., 2017; SILVA et al., 2016).

As características clínicas são consequência de danos neurológicos diretos e perda grave de volume intracraniano. Esses componentes clínicos podem ser divididos em estruturais e funcionais. Os componentes estruturais incluem morfologia craniana, anomalias cerebrais, anomalias oculares e contraturas congênicas. Os componentes funcionais estão relacionados exclusivamente ao comprometimento neurológico (MOORE et al., 2017). Fenótipos menos graves, que podem não ser inicialmente reconhecidos, estão surgindo em relatórios clínicos, particularmente após a infecção materna no terceiro trimestre da gravidez (DEL CAMPO et al., 2017).

- Morfologia do crânio

A redução do perímetro cefálico e uma diminuição no tamanho vertical do crânio ficaram evidentes na maioria dos casos. O crânio menor resultou em uma testa inclinada, com proeminência das cristas supraorbitais, criando a aparência de proptose e características faciais superdimensionadas. Na maioria dos casos relatados, as fissuras palpebrais, as distâncias cantais interna e externa, o comprimento e a configuração do filtro, a forma dos lábios e o tamanho e forma da orelha eram todos normais (DEL CAMPO et al., 2017).

A incidência de casos de microcefalia no Brasil aumentou consideravelmente no segundo semestre de 2015, chegando a 907 casos confirmados e 4.293 em investigação (EICKMANN et al., 2016). A taxa de prevalência de microcefalia grave baseada no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) aumentou de 0,57 por 10 mil nascidos vivos em 2010 para 5,5 por 10 mil nascidos vivos em 2015 (BRASIL, 2017). Os coeficientes de prevalência da microcefalia foram maiores entre os nascidos vivos com

condições gerais insatisfatórias (pré-termo, baixo peso ao nascer, entre outras) e de mães residentes na região Nordeste (MARINHO et al., 2016).

- Anomalias Cerebrais

A patologia cerebral geral de crianças com infecção pelo vírus Zika, principalmente de neuroimagem, assemelha-se muito à neuropatologia associada ao Citomegalovírus. A diferença mais notável é a distribuição de calcificações intracranianas, tipicamente subcorticais na infecção congênita pelo Zika, e periventricular nos casos de origem pelo Citomegalovírus. Tais calcificações são provavelmente distróficas e relacionadas à morte celular, seja por necrose, apoptose ou ambas. Exames de imagem podem identificar um espectro de anormalidades que incluem: calcificações difusas, principalmente subcorticais; aumento de espaços fluidos (ventriculares e extra-axiais); afinamento cortical acentuado; hipoplasia ou ausência do corpo caloso; diminuição da mielinização; e hipoplasia do vérmis cerebelar. Algumas dessas anormalidades cerebrais podem ser detectadas no período pré-natal, através da ultrassonografia (DEL CAMPO et al., 2017; EICKMANN et al., 2016; MOORE et al., 2017).

- Anomalias Oculares

Anomalias estruturais dos olhos (microftalmia e coloboma), cataratas, calcificações intraoculares, manchas pigmentares focais da retina e atrofia/anomalias do nervo óptico foram observadas em crianças com SZC. Apesar de desconhecida a patogenia das lesões oculares, a literatura supõe a possibilidade de dano celular direto pelo vírus ou sequelas inflamatórias. Em particular, lesões retinianas, incluindo atrofia coriorretiniana bem definida e pigmentação macroscópica, geralmente afetando a região macular, são exclusivas da infecção pelo ZIKV (DEL CAMPO et al., 2017; MOORE et al., 2017; NUNES et al., 2016).

- Contraturas Congênicas

Contraturas congênicas, envolvendo uma ou mais articulações, ou artrogripose, também foram relatadas. O quadro clínico das contraturas congênicas varia em relação ao tipo (proximal ou distal), lateralidade, membros envolvidos (superior ou inferior) e gravidade, refletindo variações de danos neurológicos. Fatores neurogênicos que afetam o trato corticoespinhal, neurônios motores, ou suas interações, podem causar anormalidades motoras fetais, levando à diminuição dos movimentos e contraturas fetais (BRITT, 2018; DEL CAMPO et al., 2017; MOORE et al., 2017).

- Sequelas Neurológicas

O desenvolvimento das crianças infectadas é susceptível de ser comprometido, devido às sequelas neurológicas graves, incluindo incapacidades motoras e cognitivas, convulsões e dificuldades de crescimento. O exame neurológico dos lactentes afetados mostrou hipertonia e espasticidade, irritabilidade, disfagia e hipotonia. Tremores e posturas consistentes com síndrome piramidal (hipertonia, clônus, hiperreflexia e aumento dos reflexos arcaicos) e extrapiramidal (flutuação tonal e discinesias assimétricas nas extremidades que estavam ausentes durante o sono) também foram observados (ARAGÃO et al., 2016; BRITT, 2018; DEL CAMPO et al., 2017; MOORE et al., 2017).

### **3.3 Impactos no desenvolvimento das estruturas maxilofaciais**

A embriologia de cada parte do corpo humano segue um cronograma previsível durante o processo de crescimento normal e a maturação. Esse cronograma pode ser influenciado e controlado por diversos fatores genéticos e ambientais, onde qualquer perturbação de desenvolvimento ou crescimento pode levar à desproporção das características físicas (HOHOFF et al., 2005b; PROCTER et al., 1998).

Para o desenvolvimento maxilofacial, as células da crista neural craniana (CNC) são de particular importância. Essas células delimitam as cristas laterais da placa neural, as quais formarão o tubo neural, e depois emigram para os arcos branquiais em desenvolvimento (HUNT et al., 1998; KOUSKOURA et al., 2011). As estruturas da cabeça e do pescoço são derivadas da porção cefálica do tubo neural, que dá origem aos cinco pares de arcos branquiais. Cada par possui três camadas: um ectoderma externo, uma camada intermediária mesênquimal e uma camada interna de endoderma (ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015). As células da CNC darão origem a praticamente todas as estruturas da cabeça, com exceção dos músculos, que são formados por uma população de células mesodérmicas (KOUSKOURA et al., 2011).

A morfologia da face se inicia na quarta semana gestacional, os processos mandibulares, derivados do primeiro par de arcos branquiais, fusionam-se para formar o arco mandibular, responsável pela formação da mandíbula e do lábio inferior. O processo frontonasal formado dá origem aos placóides nasais, fossetas nasais, processos nasais lateral e medial e ao segmento intermaxilar, para formar o nariz e o palato primário. O processo maxilar se forma a partir do arco mandibular, unindo-se a cada processo nasal medial para formar o lábio superior, e a cada arco mandibular para formar as comissuras

dos lábios (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012; KOUSKOURA et al., 2011; SMARIUS et al., 2017).

A formação do palato se inicia durante a quinta semana, a partir de duas estruturas embrionárias separadas, o palato primário e o palato secundário (SMARIUS et al., 2017). A constituição do palato é finalizada durante a décima segunda semana, por meio da fusão de saliências ou tecidos de superfícies diferentes do embrião (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012). Não existe uma definição precisa de padrão de normalidade para o palato, a literatura mostrou que fatores como idade gestacional, peso ao nascer e intubação podem estar associados a alterações na morfologia palatina, como assimetria, estreitamento posterior, aumento da inclinação anterior, maior profundidade e incidência de sulco palatino (CORTINES; COSTA, 2016; HOHOFF et al., 2005a).

Na sexta semana, os processos maxilar e mandibular bilaterais estão completamente fundidos, formando a maxila primitiva e a mandíbula. Qualquer interrupção ou alteração do desenvolvimento da face e da mandíbula pode resultar em anomalias congênitas, como por exemplo, a falha do fechamento adequado na linha média pode resultar em fenda labial ou fenda palatina (ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015).

A etiologia das Fendas Labiopalatinas é complexa e multifatorial, representando uma interação entre genética e ambiente durante um estágio crítico de desenvolvimento (GARIB et al., 2010; SMARIUS et al., 2017). Essa condição é resultante de uma deficiência ou ausência de mesênquima nessa área, subjacente ao ectoderma, durante a obliteração dos sulcos entre os processos. As fendas labiais possuem variados graus de comprometimento estético e funcional, envolvendo estruturas ósseas e/ou mucosas, podendo ser uni ou bilaterais, completas ou incompletas, estendendo-se desde o assoalho das narinas, através do processo alveolar da maxila em direção ao palato (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012; CYMORT et al, 2010).

Odontogênese é o nome dado ao processo de formação dos dentes. A dentição decídua é composta por 20 dentes, enquanto a dentição permanente possui 32 dentes. Os dentes decíduos começam a se desenvolver entre a sexta e a oitava semana de gestação, e os permanentes iniciam o seu desenvolvimento na vigésima semana. Cada dente se desenvolve a partir do ectoderma (esmalte) e do ectomesênquima (conteúdo de dentina, cimento, ligamento periodontal e polpa) (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012).

O desenvolvimento dentário começa com a proliferação do ectoderma oral em uma faixa espessa de epitélio chamada banda epitelial primária. Essa estrutura, em

forma de ferradura, desenvolve-se nos processos alveolares da maxila e mandíbula, originando a lâmina vestibular (entre a mucosa jugal e o processo alveolar) e a lâmina dentária (espessamento do epitélio oral que recobre os maxilares, forma a base do desenvolvimento da dentição). Os brotos dentais se formam a partir de espessamentos focais de epitélio oral, junto da agregação circundante de células ectodérmicas constituem os germes dentais (ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015).

Cada dente se desenvolve e inicia o processo de erupção em um tempo diferente, embora o padrão de odontogênese seja o mesmo. Todos os germes dentários começam a se desenvolver antes do nascimento, exceto os segundos e terceiros molares permanentes (MASOOD; BENAVIDES, 2017; ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015).

O desenvolvimento do excesso de lâmina dental pode levar a um aumento do número de brotos dentais, resultando em dentes supranumerários, por outro lado, sua deficiência pode resultar em uma diminuição do número de dentes (hipodontia). A hipodontia é frequentemente associada a pequenos dentes, denominada microdontia, envolvendo um ou vários dentes. Tanto a hipodontia, quanto a microdontia também podem ser influenciadas por fatores ambientais (trauma, infecções, condições endócrinas, entre outros) (STEWART; POOLE, 1982; ZOHRABIAN; POON; ABRAHAMS, 2015). A fusão é um distúrbio raro do desenvolvimento, caracterizado pela união de dois dentes adjacentes ao nível da coroa (esmalte e dentina), causando a formação de um dente com uma coroa clínica aumentada, pode ser parcial ou total, dependendo do estágio do desenvolvimento dentário no momento da união. Pode ocorrer em qualquer fase do desenvolvimento dentário, sendo mais prevalentes na dentição decídua do que na dentição permanente, geralmente envolve os incisivos e os caninos (JASKOLL et al., 2008; MASOOD; BENAVIDES, 2017).

Os defeitos de desenvolvimento do esmalte (DDE) podem ser definidos como alterações na qualidade e quantidade do esmalte dentário causadas por danos ao órgão do esmalte, dependendo do estágio de desenvolvimento durante o qual a perturbação ocorre, bem como sua extensão e duração. A hipoplasia é um defeito quantitativo, enquanto a opacidade é uma deficiência qualitativa. A alta prevalência desses defeitos na dentição decídua demonstra a vulnerabilidade dos dentes às mudanças no ambiente pré e pós-natal (SALANITRI; SEOW, 2013). As condições pré-natais geralmente resultam em DDE, localizadas nas partes do esmalte formadas antes do nascimento, enquanto defeitos causados por perturbações pós-natais (baixo peso, restrição de crescimento intrauterino)

são encontrados nas partes formadas após o nascimento (PINHO et al., 2012). Doenças infecciosas causadas por bactérias e vírus têm sido associadas ao DDE, a Sífilis Congênita pode causar hipoplasia do esmalte ou "entalhe" dos dentes incisivos, e o Citomegalovírus causa hipoplasia ou hipocalcificação do esmalte em aproximadamente um terço dos bebês afetados (JACOBSEN et al., 2014; SALANITRI; SEOW, 2013).

A língua se desenvolve entre a quarta e a oitava semana de gestação, a partir de saliências independentes formadas pelos quatro primeiros arcos branquiais, no assoalho da faringe primitiva. O corpo da língua é formado a partir do primeiro arco branquial, o sulco mediano da língua é uma demarcação superficial correspondente à linha de fusão das saliências linguais laterais, em torno dessas saliências, as células degeneram, formando um sulco que libera o corpo da língua do assoalho da boca, exceto na região mediana para fixação do frênulo (ou freio) da língua (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012). O freio lingual consiste em uma dobra fina de fixação mucosa localizada na linha média, estendendo-se da face ventral da língua até o assoalho da boca, com o principal papel de fornecer estabilidade à língua (FONTELES et al., 2018).

Apesar do aumento de evidências científicas sobre as repercussões da SZC, pouco se sabe sobre as consequências para as estruturas maxilofaciais (BESNARD et al., 2016). FONTELES et al (2018) identificou catorze casos de freio lingual submucoso, DEL CAMPO et al. (2017) descreveu a ausência de frênulo lingual em 4 crianças avaliadas, enquanto D'AGOSTINO (2018) apresentou um caso de fenda labiopalatina.

O vírus Zika apresenta um tropismo por células do tecido nervoso, e considerando que as estruturas faciais e a lâmina dental são formadas por células de mesma origem embrionária, infecções durante gestação podem ocasionar perturbações no desenvolvimento dentário e craniofacial (CARVALHO et al., 2019; SIQUEIRA; SANTOS; CABRAL, 2018).

Cada malformação maxilofacial está relacionada a um determinado período do desenvolvimento embriológico. Cabe ao profissional da saúde compreender o papel de cada estrutura, para que possa assim entender as patologias associadas, de modo a ser capaz de ofertar um atendimento mais completo para os indivíduos afetados.

## 4. APECTOS METODOLÓGICOS

### 4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal que integra o projeto intitulado “Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”.

Os questionários e exames foram inseridos na plataforma online chamada RedCap (RedCap 6.17.1 - © 2019 Vanderbilt University), visando tornar o acesso as informações obtidas na pesquisa mais acessível.

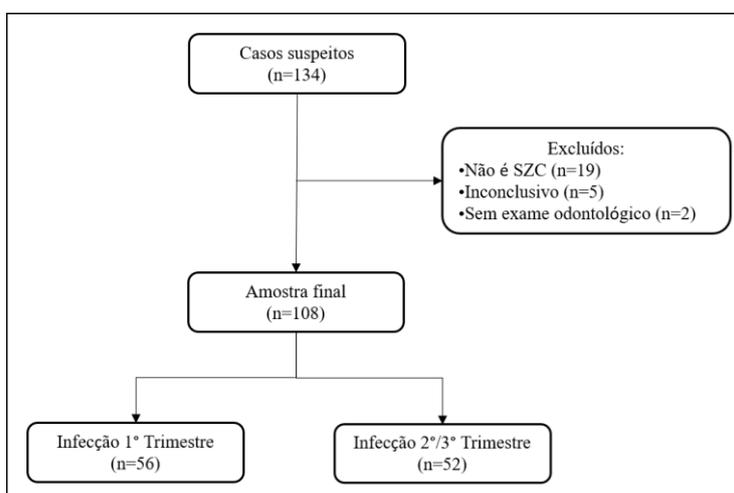
### 4.2 População e amostra

A seleção ocorreu a partir da notificação de casos suspeitos de SZC (n=134) pela rede de serviços de saúde do Estado do Maranhão e encaminhamento para o Centro de Referência em Neurodesenvolvimento, Assistência e Reabilitação de Crianças (NINAR) e na Casa de Apoio NINAR, São Luís, Maranhão.

Foram incluídas crianças com diagnóstico clínico-laboratorial para SZC (n=108): casos com PCR, ou PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) ou IgM positivos; tomografia computadorizada de crânio com alterações sugestivas e TORCHS negativos. Os critérios de exclusão foram casos não confirmados, inconclusivos, e crianças sem exame odontológico (n=26).

A amostra final foi dividida em dois grupos: aquelas crianças cujas mães haviam sido infectadas no 1º Trimestre (n=56), e as crianças cujas mães foram infectadas nos 2º e 3º trimestres (n=52).

**Figura 1.** Fluxograma amostral.



### **4.3 Instrumentos e técnicas de coleta de dados e variáveis do estudo**

As crianças notificadas pela rede de assistência em saúde foram identificadas através do prontuário, contactadas por membros da equipe da pesquisa, e encaminhadas para a Casa de Apoio NINAR. A coleta dos dados ocorreu entre outubro de 2016 e julho de 2019.

Os dados socioeconômicos, de saúde materna e da criança foram obtidos por meio de prontuário, e complementados por entrevistas com as mães, pais e responsáveis. Os dados odontológicos foram obtidos através da aplicação de um questionário estruturado, e por meio do exame clínico de todas as estruturas da maxilofaciais: face, lábios, palato, língua, mucosa oral e dentes.

Os exames foram realizados por uma cirurgiã-dentista treinada, com auxílio de um auxiliar treinado (aluno de odontologia), utilizando luz artificial, na posição joelho-joelho (a criança em decúbito dorsal, com a cabeça e parte do tronco do paciente no colo do examinador, e o resto do corpo no colo dos responsáveis). O exame das estruturas de tecido mole foi realizado através de palpação e visualização, com o auxílio de espátula plástica, e para o exame das estruturas dentárias utilizou-se espelho plano nº 5, sonda periodontal OMS e gaze estéril. Ao final, orientou-se sobre os métodos mais adequados para higienização bucal, e entrega de kits, contendo escova de dentes, creme dental fluoretado e fio dental.

#### **4.3.1 Variáveis**

A variável desfecho foi definida como presença ou não de alterações maxilofaciais, considerando-se como as anomalias congênitas localizadas no aparelho mastigatório e estruturas craniofaciais associadas.

Foi considerada como alteração maxilofacial as más-formações extra e/ou intraorais do tipo: fenda labiopalatinas (apêndice A), palato atrésico (apêndice B), freio lingual submucoso (apêndice C) e curto (apêndice D) (CASTRO et al., 2012; IMBAUD et al., 2016). A presença de alterações dentárias se deu a partir da observação de modificações no formato da coroa (apêndice E), no número de dentes e no esmalte (apêndice F) (FDI, 1992; NEVILLE et al, 2016).

As demais variáveis utilizadas neste estudo foram: idade materna; escolaridade materna; tipo de parto, prematuridade (idade gestacional < 37 semanas); peso ao nascer (menor que 2.500g, maior ou igual à 2.500g), sexo e idade.

#### **4.4 Análise Estatística**

Foram descritas as características dos grupos de crianças utilizando-se média, desvio padrão, frequências absoluta e relativa. Para avaliação das diferenças estatísticas entre os grupos foi realizado os testes de qui-quadrado. O valor de significância (p) adotado de 0,05, intervalo de confiança de 95%. Foi utilizado o *software* STATA® (versão 14.0).

#### **4.5 Aspectos Éticos**

As avaliações odontológicas das crianças foram previstas no projeto principal, aprovado em Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU/UFMA (parecer nº 1.510.305) (anexo D). Os responsáveis pelas crianças foram informados sobre a pesquisa e após explicações e esclarecimentos sobre o trabalho as crianças foram convidadas a participar. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo E) foi requerido antes do início da coleta dos dados, sendo facultada a desistência sem qualquer prejuízo para as crianças ou suas mães em qualquer etapa da pesquisa. Todos os procedimentos foram efetuados de acordo com as normas de biossegurança.

## 5. RESULTADOS

**Artigo a ser submetido ao Jornal de Pediatria:**

**Título: ALTERAÇÕES MAXILOFACIAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME DA ZIKA CONGÊNITA**

**Autores:**

Ana Carolina Mendes Pinheiro<sup>a</sup>, Aline Sampieri Tonello<sup>b</sup>, Ana Margarida Melo Nunes<sup>c</sup>, Marizélia Ribeiro<sup>d</sup>, Antônio Augusto Moura da Silva<sup>e</sup>, Rejane Christine de Sousa Queiroz<sup>f</sup>.

**Conflito de interesse:**

Estes autores declaram que não há conflito de interesse.

**Autor para a correspondência:**

Ana Carolina Mendes Pinheiro.

Avenida General Arthur Carvalho, sem número, Condomínio Gran Village Brasil I, Bloco 8A, Apartamento 204,

(98) 98827-1215

acarolinapinheiro@hotmail.com

**Fonte financiadora:**

Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA).

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

**Resumo**

**Objetivo:** Comparar as características orofaciais de crianças com Síndrome da Zika Congênita (SZC), infectadas em diferentes momentos da gestação.

**Método:** estudo transversal, realizado em crianças com SZC, divididas em dois grupos: mães infectadas no 1º Trimestre (n=56), e aquelas infectadas nos 2º e 3º trimestres (n=52). A coleta dos dados ocorreu entre outubro/2016 e julho/2019. As crianças foram encaminhadas para a Casa de Apoio NINAR. Dados socioeconômicos, de saúde materna e da criança foram obtidos por meio de prontuários e entrevistas. Dados odontológicos foram coletados através da inspeção visual das estruturas orofaciais. A caracterização dos grupos foi realizada através de média, desvio padrão, frequências absoluta e relativa. Para avaliação das diferenças estatísticas realizou-se o teste de qui-quadrado.

**Resultados:** A idade média das crianças infectadas no 1º trimestre foi de 31(±8,8) meses, e as crianças infectadas no 2º/3º trimestre foi de 33 (±7,2) meses. A prevalência de alterações maxilofaciais foi de 7,6 casos/10 crianças, no grupo dos infectados no 1º trimestre, e de 6,9 casos/10 crianças entre os infectados no 2º/3º trimestre. Observou-se dois casos de Fenda Labiopalatina nas crianças infectadas no 1º trimestre. 17,86% e 11,54% das crianças infectadas no 1º e 2º/3º trimestre, respectivamente, apresentaram alguma alteração de Freio Lingual. A alteração dentária mais encontrada foi a Opacidade, em ambos os grupos.

**Conclusão:** Embora não exista diferença significativa com relação ao período de infecção durante a gestação, crianças infectadas no primeiro trimestre apresentaram uma maior prevalência de alterações orofaciais, comparadas àquelas sem a SZC.

**Palavras-chave:** Síndrome da Zika Congênita. Alterações Orofaciais. Alterações Dentárias.

## **Introdução**

Em 2015, observou-se que a prevalência de microcefalia foi de 5,5 casos/100.000 nascidos vivos (entre 2000-2014) para 55,6 casos/100.000 nascidos vivos<sup>1,2</sup>. Posteriormente, estabeleceu-se uma relação causal entre esse aumento e o surto de infecção pelo vírus Zika (ZIKV), ocorrido meses antes<sup>3-9</sup>.

Entretanto, a microcefalia é apenas uma das várias anomalias congênitas resultantes da infecção pelo ZIKV *in utero*, denominada Síndrome da Zika Congênita (SZC)<sup>3,6,7</sup>. Os principais aspectos da SZC incluem: calcificações parênquimas e cerebelares, ventriculomegalia, hipoplasia ou atrofia do sistema nervoso, artrogripose, achados oftálmicos (manchas retiniais pigmentares focais, atrofia coriorretiniana, coloboma, palidez ou atrofia do nervo óptico), irritabilidade, disfagia, convulsões, ventriculomegalia, *club foot*, fendas labiopalatinas, entre outros<sup>1,7,8,10-12</sup>.

O complexo orofacial é formado pelos dentes, gengivas, maxila, mandíbula, músculos da mastigação, língua, lábios, vasos e nervos<sup>13</sup>. Originado dos arcos branquiais<sup>14-16</sup>, derivados das células da crista neural, também responsáveis pelo desenvolvimento do sistema nervoso<sup>17,18</sup>. Devido a essa origem embrionária em comum, é possível que a SZC resulte, também, em alterações no desenvolvimento facial e dentário<sup>19-25</sup>.

A morfologia orofacial se inicia na quarta semana gestacional<sup>14,17</sup>, perturbações durante essa fase podem resultar em fendas labiopalatinas<sup>18,26</sup>, estreitamento do palato<sup>27</sup>, alterações na língua<sup>28</sup>, alterações dentárias (na forma, tamanho e número)<sup>29,18,29</sup>, e deformações no esmalte dental, como opacidade e hipoplasia<sup>30</sup>.

Embora a SZC possua um fenótipo variado<sup>1,7,8,10-12</sup>, pesquisas focadas nos aspectos faciais e dentários concentram-se em crianças com microcefalia<sup>19-25</sup>. Este estudo objetiva comparar as características orofaciais de crianças com SZC, infectadas em diferentes momentos da gestação.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo transversal, integrado ao projeto “Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”.

### **População e amostra**

A seleção ocorreu a partir da notificação de casos suspeitos de SZC (n=134) pela rede de serviços de saúde do Estado do Maranhão e encaminhamento para o Centro de Referência em Neurodesenvolvimento, Assistência e Reabilitação de Crianças (NINAR) e na Casa de Apoio NINAR, São Luís, Maranhão.

Foram incluídas crianças com diagnóstico clínico-laboratorial para SZC (n=108): casos com PCR, ou PRNT (Plaque Reduction Neutralization Test) ou IgM positivos; tomografia computadorizada de crânio com alterações sugestivas e TORCHS negativos. Os critérios de exclusão foram casos não confirmados, inconclusivos, e crianças sem exame odontológico (n=26).

A amostra final foi dividida em dois grupos: aquelas crianças cujas mães haviam sido infectadas no 1º Trimestre (n=56), e as crianças cujas mães foram infectadas nos 2º e 3º trimestres (n=52).

### **Coleta de dados e variáveis**

As crianças notificadas pela rede de assistência em saúde foram identificadas através do prontuário, contactadas por membros da equipe da pesquisa, e encaminhadas para a Casa de Apoio NINAR. A coleta dos dados ocorreu entre outubro de 2016 e julho de 2019.

Dados socioeconômicos, de saúde materna e da criança foram obtidos por meio de prontuários, e complementados por entrevistas com mães, pais e responsáveis. Dados odontológicos foram coletados através da inspeção visual de todas as estruturas orofaciais: face, lábios, palato, língua, mucosa oral e dentes.

Esse exame foi realizado por cirurgiã-dentista treinada, sob luz artificial, na posição joelho-joelho (a criança em decúbito dorsal, com a cabeça e parte do tronco no colo do examinador, e o restante no colo dos responsáveis). As estruturas de tecido mole foram inspecionadas através de visualização e palpação, com o auxílio de espátula plástica; para as estruturas dentárias, averiguou-se as superfícies dentais presentes na cavidade bucal, devidamente secas, utilizando-se espelho plano nº 5, sonda periodontal e gaze estéril.

### **Variáveis**

Para a avaliação das alterações orofaciais considerou-se a presença de:

- fenda labiopalatina;
- palato atrésico/ogival;
- freio lingual submucoso e curto;
- modificações no formato da coroa (fusão, micro e macrodontia);
- modificações no número (anodontia, hipodontia, dente supranumerário);
- modificações no esmalte (opacidade e/ou hipoplasia);

As demais variáveis utilizadas neste estudo foram: idade materna; tipo de parto; prematuridade (idade gestacional < 37 semanas); peso ao nascer (menor que 2.500g, maior ou igual à 2.500g); microcefalia ao nascer; sexo; idade.

### **Análise Estatística**

Os grupos foram caracterizados utilizando-se média, desvio padrão, frequências absoluta e relativa. Para avaliação das diferenças estatísticas entre ambos se realizou o teste de qui-quadrado. O valor de significância (p) adotado é de 0,05. Foi utilizado o *software* STATA® (versão 14.0).

### **Aspectos Éticos**

Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU/UFMA (parecer nº 1.510.305). Os responsáveis pelas crianças foram informados sobre a pesquisa, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Resultados**

A idade média das crianças infectadas no primeiro trimestre foi de 31(±8,8) meses, e as crianças infectadas no segundo/terceiro trimestre foi de 33 (±7,2) meses. Em ambos os grupos, as crianças nasceram em cidades do interior do Maranhão (Crianças infectadas no 1º Trimestre: 53,6%; e as infectadas 2º/3º Trimestre: 71,2%), as demais características do nascimento das crianças com a SZC estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Características do nascimento de crianças com a Síndrome da Zika Congênita, de acordo com o período de infecção, Maranhão.

	Infecção 1°	Infecção 2°/3°	Total	P Valor
	Trimestre (n=56)	Trimestre (n=52)		
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sexo</b>				0,30
Feminino	26 (46,4)	19 (36,5)	45 (41,7)	
Masculino	30 (53,6)	33 (63,5)	63 (58,3)	
<b>Tipo de parto</b>				0,13
Normal	22 (39,3)	28 (53,8)	50 (46,3)	
Cesárea	34 (60,7)	24 (46,2)	58 (53,7)	
<b>Prematuridade*</b>				0,52
Pré-termo	6 (10,7)	7 (85,1)	13 (12,6)	
Termo/Pós-termo	50 (89,3)	40 (14,9)	90 (87,4)	
<b>Peso ao nascer*</b>				0,59
<2,500g	11 (19,6)	12 (24,0)	23 (21,7)	
≥2,500g	45 (80,4)	38 (76,0)	83 (78,3)	
<b>Microcefalia ao nascer*</b>				0,06
Ausência	14 (25,9)	20 (48,8)	34 (35,8)	
Microcefalia	10 (18,5)	7 (17,1)	17 (17,9)	
Microcefalia Severa	30 (55,6)	14 (34,1)	44 (46,3)	

\*Dados faltantes

A idade média materna infectada no 1° trimestre foi de 24 ( $\pm 5,6$ ) anos, e dentre aquelas infectadas no 2°/3° trimestre, foi de 25 ( $\pm 6,9$ ) anos. Em ambos os grupos, a maioria das mães tinham o ensino médio completo (Infecção no 1° trimestre: 66,1%; no 2°/3° trimestre: 84,3%). 83,3% das mães infectadas no 1° trimestre, e 70,2% das infectadas no 2°/3° trimestre afirmaram ter realizado, no mínimo, 6 consultas de pré-natal. Não houve diferenças entre as características maternas nos dois grupos.

A idade média de erupção do primeiro dente foi de 9 meses, para os dois grupos. As crianças infectadas no 1° trimestre apresentaram, em média, 16 ( $\pm 3,3$ ) dentes presentes no momento do exame, enquanto aquelas infectadas no 2°/3° trimestre possuíam 17 ( $\pm 4,0$ ) dentes. Em 61,7% das crianças infectadas no 1° trimestre, e 47,9% das infectadas no 2°/3° trimestre, o primeiro dente a erupcionar foi o Incisivo Central Inferior Esquerdo; enquanto o Incisivo Central Superior Direito foi o primeiro a erupcionar em 31,9% e 33,3%, respectivamente.

A prevalência de alterações maxilofaciais foi de 7,6 casos a cada 10 crianças, no grupo dos infectados no 1° trimestre, e de 6,9 casos a cada 10 crianças entre os infectados no 2°/3° trimestre. Observou-se dois casos de Fenda Labiopalatina (uma transforame unilateral e outra pós-forame incisivo completa) nas crianças infectadas no 1° trimestre. 17,86% e 11,54% das crianças infectadas no 1° e 2°/3° trimestre, respectivamente, apresentaram alguma alteração de Freio Lingual (Tabela 2 e Figura 1).

Sobre as alterações de odontogênese, observou-se uma prevalência de 5 casos/10 crianças, no grupo dos infectados no 1° trimestre, e 4 casos/10 crianças no grupo dos infectados no 2°/3° trimestre. Apenas uma criança, do grupo infectado no 2°/3° trimestre, não havia dentes presentes no momento do exame. A alteração dentária mais encontrada foi a Opacidade, em ambos os grupos (Tabela 2 e Figura 2).

**Tabela 2.** Comparação das anomalias maxilofaciais encontradas em crianças com a Síndrome da Zika Congênita de acordo com o período de infecção, Maranhão.

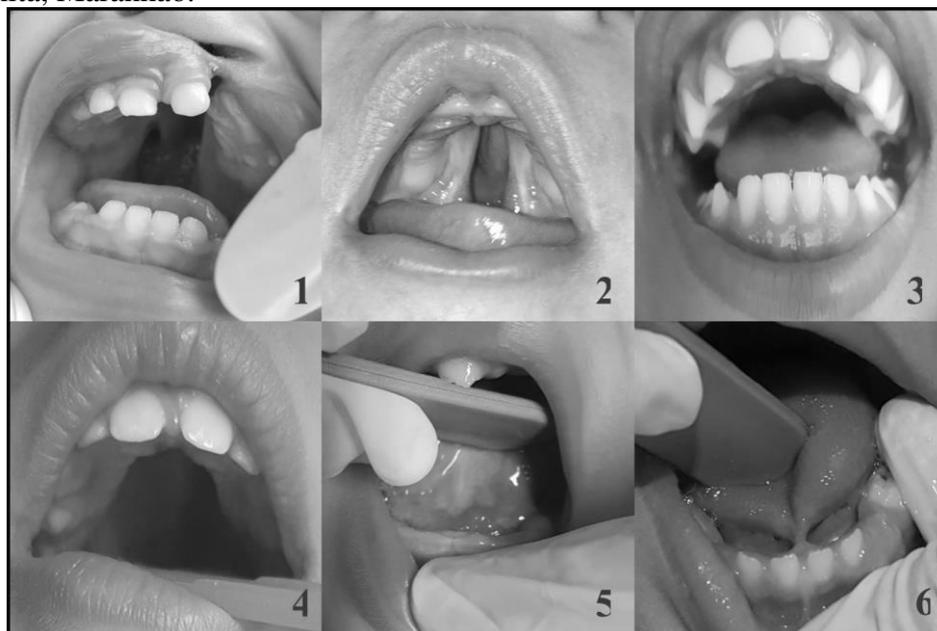
	1°	2°/3°	Total	P Valor
	Trimestre (n=56)	Trimestre (n=52)		
	f (%)	f (%)	f (%)	
<b>Alteração maxilofacial</b>				0,38
Não	13 (23,2)	16 (30,8)	29 (26,8)	
Sim	43 (76,8)	36 (69,2)	79 (73,2)	
<b>Atresia de Palato</b>				0,38
Não	16 (28,6)	19 (36,5)	35 (32,4)	
Sim	40 (71,4)	33 (63,5)	73 (67,6)	
<b>Freio Lingual</b>				0,61
Não	46 (82,1)	46 (88,5)	92 (85,2)	
Curto	9 (16,1)	5 (9,6)	14 (13,0)	
Submucoso	1 (1,8)	1 (1,9)	2 (1,8)	
<b>Alteração de odontogênese*</b>				0,92
Não	28 (50,0)	26 (51,0)	54 (50,5)	
Sim	28 (50,0)	25 (49,0)	53 (49,5)	
<b>Alteração Dentária*</b>				0,51
Sem alteração	28 (50,0)	26 (51,0)	54 (50,5)	
De esmalte <sup>1</sup>	27 (48,2)	22 (43,1)	49 (45,8)	
De forma/tamanho <sup>2</sup>	1 (1,8)	3 (5,9)	12 (3,7)	

<sup>1</sup>Opacidade e Hipoplasia

<sup>2</sup> Microdontia e Geminação/Fusão

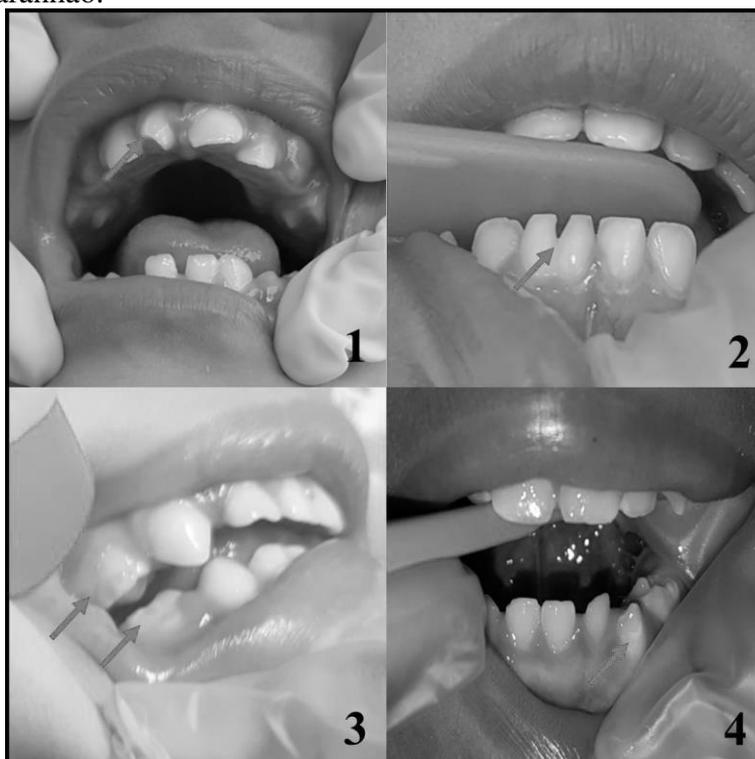
\*Dados faltantes

**Figura 1.** Alterações maxilofaciais observadas em crianças com a Síndrome da Zika Congênita, Maranhão.



1)Fenda transforame unilateral completa; 2) Fenda pós-forame incisivo completa; 3 e 4) Palato Atrésico; 5) Freio lingual submucoso; 6) Freio lingual curto.

**Figura 2.** Alterações dentárias observadas em crianças com a Síndrome da Zika Congênita, Maranhão.



1) Microdontia; 2) Geminação/Fusão; 3) Hipoplasia; 4) Opacidade.

### Discussão

Os aspectos que compõem o fenótipo da SZC, como microcefalia, artrogripose, disfagia, hipotonia muscular, entre outros<sup>1,7,8,10-12</sup>, possuem impacto direto e indireto no desenvolvimento do aparelho estomatognático.

As consequências diretas resultam do tropismo especial que o ZIKV possui por células nervosas<sup>1</sup>, as quais possuem origem embriológica semelhante às estruturas orofaciais<sup>17,18</sup>. De modo que, diante da infecção materna pelo ZKV, durante a gestação, maiores serão as probabilidades de anomalias congênitas<sup>1,20-24</sup>. As consequências indiretas advêm das limitações físicas e comportamentais dos indivíduos com a SZC, como a relação entre o perímetro cefálico e a hipotonia muscular com o formato do palato, e a presença de más oclusões<sup>19,20,21</sup>.

No presente estudo, foi possível observar que não houve diferença entre o período de infecção pelo ZIKV durante a gestação e as alterações orofaciais congênitas. Embora, seja importante ressaltar que crianças infectadas no 1º trimestre apresentaram alterações mais graves, como as fendas labiopalatinas.

A presença do palato atrésico também foi observada em outros estudos, com população semelhante<sup>19,23</sup>. A hipotonia dos músculos da face está associada com incompetência dos lábios, má oclusão, e respiração bucal<sup>20,22,24</sup>. A microcefalia e o freio lingual curto favorecem um posicionamento incorreto da língua, e atrapalham o desenvolvimento do palato<sup>21</sup>.

As alterações dentais podem ocorrer durante cada estágio da odontogênese, e a alta prevalência na dentição decídua demonstra a vulnerabilidade dos dentes às mudanças pré e pós-natais<sup>30</sup>. O tipo e a forma do defeito estão relacionadas ao desenvolvimento cronológico do dente afetado, bem como a duração (aguda ou crônica) e intensidade dos fatores etiológicos do dente em formação<sup>29,30</sup>. A fusão é caracterizada pela união de dois

dentes adjacentes (esmalte e dentina), clinicamente se apresentando como uma coroa aumentada<sup>29</sup>. Os defeitos de desenvolvimento do esmalte são defeitos quantitativos (hipoplasia) e qualitativo (opacidade), causadas por danos ao órgão do esmalte<sup>14,30</sup>.

Dentre as potencialidades deste trabalho, ressalta-se a amostra de crianças com diagnóstico da SZC, não restrito apenas às crianças com microcefalia, e a contribuição com o conhecimento acerca das estruturas orofaciais relacionadas a essa síndrome. As limitações incluem o tamanho da amostra, a dependência dos serviços de saúde para a notificação dos casos e a possibilidade do viés de memória das informações coletadas retrospectivamente, minimizada pela complementação de dados por meio do prontuário.

A região orofacial desempenha um papel importante no desenvolvimento infantil, e alterações podem comprometer suas funções primordiais. Através deste estudo, foi possível constatar que embora não exista diferença significativa com relação ao período de infecção pelo ZIKV durante a gestação, crianças infectadas no primeiro trimestre apresentaram uma prevalência elevada de alterações orofaciais, comparadas àquelas sem a síndrome, tendo como principal alteração extra e/ou intraoral o palato atrésico, e dentre as dentárias, a opacidade.

## Referências

- [1] Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS ONE*. 2020;15(12): e0242367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242367>
- [2] Marinho F, Araújo VEM, Porto DLP, Ferreira HL, Coelho MRS, Lecca RCR, et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol. Serv. Saude*. 2016; 25(4):701-712. doi: 10.5123/S1679-49742016000400004
- [3] Britt WJ. Adverse outcomes of pregnancy-associated Zika virus infection. *Semin Perinatol*. 2018; 42(3):155–167. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.003
- [4] Carvalho NS de, Carvalho BF de, Fugaça CA, Dóris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: A review of literature and Brazilian data. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016; 10(3):282–289. doi: 10.1016/j.bjid.2016.02.006
- [5] Brasil P, Calver GA, Siqueira AM, Wakimoto M, Sequeiro PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *Plos neglected tropical diseases*. 2016; 10(4): e0004636. doi: 10.1371/journal.pntd.0004636
- [6] Oliveira CS, Vasconcelos PFC. Microcephaly and Zika vírus. *Jornal de Pediatria*. 2016(2):103-105. doi: 10.1016/j.jpmed.2016.02.003
- [7] Eickmann SH, Carvalho MDG, Ramos RCF, Rocha MAW, Van der Linden V, Silva PFR. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saude Publica*. 2016; 32(7):1–3. doi: 10.1590/0102-311X00047716
- [8] Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Da Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288–295. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982
- [9] Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, Bingham A, et al. Vital Signs: Update on Zika Virus–Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66(13):366–373. doi: 10.15585/mmwr.mm6613e1
- [10] Silva AAM da, Sousa JSSG, Sousa P da S, Doriqui MJR, Ribeiro MRC, Branco M dos RFC, et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(11):1953–1956. doi: 10.3201/eid2211.160956
- [11] Aragão MFV, Van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS da, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016; 353: i1901. doi: 10.1136/bmj.i1901.

- [12] del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, França GVA, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet.* 2017; 173(4):841–857. doi: 10.1002/ajmg.a.38170
- [13] Soboleva U, Lauriņa L, Slaidiņa A. The masticatory system - an overview. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal.* 2005; 7(3):77-80
- [14] Cobourne T, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Archives of Oral Biology.* 2003; 48(1):1-14
- [15] Parada C, Chai Y. Mandible and Tongue Development. *Curr Top Dev Biol.* 2015; 115: 31–58. doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.023
- [16] Hunt P, Clarke JDW, Buxton P, Ferretti P, Thorogood P. Segmentation, crest prespecification and the control of facial form. *Eur J Oral Sci.* 1998;106(S1):12–18
- [17] Kouskoura T, Fragou N, Alexiou M, John N, Sommer L, Graf D, et al. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin.* 2011;121:636–646
- [18] Zohrabian VM, Poon CS, Abrahams JJ. Embryology and Anatomy of the Jaw and Dentition. *Semin Ultrasound, CT and MRI.* 2015; 36(5):397–406. doi: 10.1053/j.sult.2015.08.002
- [19] Carvalho IF, Alencar PNB, Andrade MDC, Silva PGB, Carvalho EDF, Araújo LS, et al. Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital zika virus. *J Appl Oral Sci.* 2019; 27:e20180276. doi: 10.1590/1678-7757-2018-0276
- [20] da Silva Sobrinho AR, Ramos LFS, Maciel YL, Maurício HA, Cartaxo RO, Ferreira SJ, et al. Orofacial features in children with microcephaly associated with Zika virus: A scoping review. *Oral Dis.* 2021; 00:1–7. doi: 10.1111/odi.13804
- [21] Ribeiro RA, Mattos A, Meneghim MC, Vedovello SAS, Borges TMD, Santamaria-Jr M. Oral and maxillofacial outcomes in children with microcephaly associated with the congenital Zika syndrome. *European Journal of Orthodontics.* 2020; 1–7. doi: 10.1093/ejo/cjaa036
- [22] Cota ALS, Lopes MGM, Pio IM, Oliveira MJ, Rodrigues DF, Panjwan CMBRG. Oral findings in children with Congenital Zika Syndrome: a case series. *Saúde e Pesqui.* 2020; 13(1): 133-142. doi: 10.17765/2176-9206.2020v13n1p133-142
- [23] Oliveira AMM, Melo EGM, Mendes MLT, Oliveira SJGS, Tavares CSS, Vaez AC, et al. Oral and maxillofacial conditions, dietary aspects, and nutritional status of children with congenital Zika syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020; 130:71-77. doi: 10.1016/j.oooo.2020.02.019
- [24] Siqueira RMP, Santos MTBR, Cabral GMP. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: A comparative study. *Int J Paediatr Dent.* 2018; 28(5):523–532. doi: 10.1111/ipd.12402
- [25] Stewart RE, Poole AE. The orofacial structures and their association with congenital abnormalities. *Pediatr Clin North Am.* 1982; 29(3):547–584.

- [26] Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol.* 2017; 7(3):93–100. doi: 10.5662/wjm.v7.i3.93
- [27] Cortines AAO, Costa LR. Associated factors and persistence of palatal groove in preterm infants: A cohort study. *BMC Pediatrics.* 2016; 16: 143-149. doi: 10.1186/s12887-016-0671-1
- [28] Ingram J, Johnson D, Copeland M, Churchill C, Taylor H, Emond A. The development of a tongue assessment tool to assist with tongue-tie identification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015; 100(4):F344–F348. doi: 10.1136/archdischild-2014-307503
- [29] Masood F, Benavides E. Alterations in Tooth Structure and Associated Systemic Conditions. *Radiologic Clinics of North America.* 2017; 56(1):125-140. doi: 10.1016/j.rcl.2017.08.009
- [30] Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: Aetiology and clinical management. *Aust Dent J.* 2013; 58(2):133–140. doi: 10.1111/adj.12039

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A região orofacial desempenha um papel importante no crescimento do bebê, anomalias congênitas e alterações do sistema nervoso central podem comprometer suas funções primordiais. Através deste estudo, foi possível constatar que embora não exista diferença significativa com relação ao período de infecção pelo ZIKV durante a gestação, crianças infectadas no primeiro trimestre apresentaram uma prevalência elevada de alterações orofaciais, comparadas àquelas infectadas no segundo e terceiro trimestre, tendo como principal alteração extra e/ou intraoral o palato atrésico, e dentre as dentárias, a opacidade.

A expansão dos conhecimentos sobre as consequências da SZC na saúde bucal, e sua relação com fatores do pré-natal e nascimento, pode auxiliar nas melhorias das condições de vida dessas crianças, além de possibilitar a criação de políticas voltadas para melhoria das condições de saúde bucal e sistêmica das crianças afetadas e de suas famílias.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, Marcos J. B. et al. Defeitos de fechamento do tubo neural e fatores associados em recém-nascidos vivos e natimortos. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 79, n. 4, p. 129–134, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/jped/v79n2/v79n2a07.pdf>>. Acesso em: 5 maio. 2018.

AGUIAR, Yêska Paola Costa et 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**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.

ARAGÃO, Maria de Fatima Vasco et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **Bmj**, [s. l.], v. 353, p. i1901, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1901>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

BAILLEUL-FORESTIER, Isabelle et al. **The genetic basis of inherited anomalies of the teeth. Part 1: Clinical and molecular aspects of non-syndromic dental disorders** *European Journal of Medical Genetics*, 2008.

BESNARD, Marianne et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 21, n. 13, 2016. Disponível em: <[www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)>. Acesso em: 28 abr. 2018.

BRASIL. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relac.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>>

BRASIL, P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med**, [s. l.], v. 56, n. 11, p. 2321–2334, 2016. a.

BRASIL, Patrícia et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 1–13, 2016. b.

BRITT, William J. Adverse outcomes of pregnancy-associated Zika virus infection. **Seminars in Perinatology**, [s. l.], v. 61959, p. 1–13, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.003>>. Acesso em: 24 abr. 2018.

CAMPOS, Gubio S.; BANDEIRA, Antônio C.; SARDI, Sílvia I. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 21, n. 10, p. 1885–1886, 2015.

CARVALHO, Newton Sérgio De et al. **Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: A review of literature and Brazilian data** *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.006>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

CARVALHO, Isabella Fernandes et al. Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital zika virus. **Journal of Applied Oral Science**, [s. l.], v. 27, p. 1–10, 2019.

CASTRO, Mariana San Jorge De et al. Avaliação das funções orofaciais do sistema

estomatognático nos níveis de gravidade de asma. **J Soc Bras Fonoaudiol**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 119–124, 2012.

CHIMELLI, Leila et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. **Acta Neuropathologica**, [s. l.], v. 133, n. 6, p. 983–999, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s00401-017-1699-5>>. Acesso em: 25 abr. 2018.

CORRÊA-FARIA, Patrícia et al. Perinatal factors associated with developmental defects of enamel in primary teeth: a case-control study. **Brazilian oral research**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 363–8, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689469>>

CORTINES, Andréa A. O.; COSTA, Luciane R. Associated factors and persistence of palatal groove in preterm infants: A cohort study. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 16, n. 1, 2016. Disponível em: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995662/pdf/12887\\_2016\\_Article\\_671.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995662/pdf/12887_2016_Article_671.pdf)>. Acesso em: 4 maio. 2018.

D'AGOSTINO, Érica Santana et al. Chronology and sequence of deciduous teeth eruption in children with microcephaly associated to the Zika virus. **Special Care in Dentistry**, [s. l.], n. September, p. 1–7, 2019.

DE LIMA GUSMÃO, Teresa Paula et al. Dental Changes In Children With Congenital Zika Syndrome. **Oral diseases**, [s. l.], p. odi.13238, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/odi.13238>><<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31742839>>

DEL CAMPO, Miguel et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics, Part A**, [s. l.], v. 173, n. 4, p. 841–857, 2017.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. ZIKA VIRUS (I). ISOLATIONS AND SEROLOGICAL SPECIFICITY. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 33–57, 1955.

DIMOU, L.; GALLO, V. NG2-glia and their functions in the central nervous system. **Glia**, [s. l.], v. 63, n. 8, p. 1429–1451, 2015.

EICKMANN, Sophie Helena et al. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 1–3, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2016000700601&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000700601&lng=pt&tlng=pt)>

FALCÃO NETO, Pedro Garcia; FALCÃO, Mário Cícero. Cronologia de erupção dos primeiros dentes decíduos em crianças nascidas prematuras com peso inferior a 1500g. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 17–23, 2014.

FONTELES, Cristiane Sá Roriz et al. Lingual Frenulum Phenotypes in Brazilian Infants With Congenital Zika Syndrome. **The Cleft Palate-Craniofacial Journal**, [s. l.], p. 105566561876699, 2018. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1055665618766999>>

GARIB, Daniela G. et al. Etiologia das más oclusões: persoectica clínica (parte III) - fissuras labiopalatinas. **Revista Clínica Ortodontia Denal Press**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 30–36, 2010.

HOHOFF, Ariane et al. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants – What do we know? Part 1: The palate of the term newborn.

**Head & Face Medicine**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 8, 2005. a. Disponível em: <<http://www.head-face-med.com/content/1/1/8>>. Acesso em: 4 maio. 2018.

HOHOFF, Ariane et al. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants – What do we know? Part 2: The palate of the preterm/low birthweight infant. **Head & Face Medicine**, [s. l.], v. 1, n. 19, 2005. b. Disponível em: <<http://www.head-face-med.com/content/1/1/9>>. Acesso em: 4 maio. 2018.

HUNT, Paul et al. Segmentation, crest prespecification and the control of facial form. **European Journal of Oral Sciences**, [s. l.], v. 106, n. S1, p. 12–18, 1998.

IMBAUD, Tamara Christine de Souza et al. Frequência de rinite e alterações orofaciais em pacientes com má oclusão dentária. **Revista Paulista de Pediatria**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 184–188, 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0103058215001483>>

INGRAM, Jenny et al. The development of a tongue assessment tool to assist with tongue-tie identification. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, [s. l.], v. 100, n. 4, p. F344–F348, 2015.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Medecine et maladies infectieuses**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 302–7, 2014. Disponível em: <[https://ac.els-cdn.com/S0399077X14001085/1-s2.0-S0399077X14001085-main.pdf?\\_tid=8e94ad9b-009b-47e7-9332-b0400982e440&acdnat=1522931075\\_b5702fdca90d2f319616adb550a37ba](https://ac.els-cdn.com/S0399077X14001085/1-s2.0-S0399077X14001085-main.pdf?_tid=8e94ad9b-009b-47e7-9332-b0400982e440&acdnat=1522931075_b5702fdca90d2f319616adb550a37ba)>. Acesso em: 5 abr. 2018.

JACOBSEN, Pernille E. et al. Developmental enamel defects in children born preterm: A systematic review. **European Journal of Oral Sciences**, [s. l.], v. 122, n. 1, p. 7–14, 2014.

JASKOLL, Tina et al. Cytomegalovirus inhibition of embryonic mouse tooth development: A model of the human amelogenesis imperfecta phenocopy. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 53, n. 5, p. 405–415, 2008.

KOUSKOURA, Thaleia et al. The genetic basis of craniofacial and dental abnormalities. **Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin**, [s. l.], v. 121, n. 7–8, p. 636–646, 2011.

LEAL, Mariana C. et al. Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital zika virus infection, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 1253–1259, 2017.

LEÃO, J. C. et al. Zika virus: oral healthcare implications. **Oral Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 12–17, 2017.

MACNAMARA, F. N. Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 139–145, 1954.

MARINHO, Fatima et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 701–712, 2016. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/en\\_2237-9622-ress-S1679\\_49742016000400004.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/en_2237-9622-ress-S1679_49742016000400004.pdf)>. Acesso em: 24 abr. 2018.

MASOOD, Farah; BENAVIDES, Erika. **Alterations in Tooth Structure and Associated Systemic Conditions** *Radiologic Clinics of North America* Elsevier Inc, ,

2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.08.009>>

MENDES NETO, Nilson N. et al. Perinatal Case Fatality Rate Related to Congenital Zika Syndrome in Brazil: A Cross-Sectional Study. **Pediatric Neurology**, [s. l.], v. 81, p. 47–48, 2018. Disponível em: <[https://ac.els-cdn.com/S0887899417311311/1-s2.0-S0887899417311311-main.pdf?\\_tid=9bcb67de-eff9-4ba7-82fc-b7420ef7db75&acdnat=1524596575\\_d60433e38f6944d86961a9cc6614e864](https://ac.els-cdn.com/S0887899417311311/1-s2.0-S0887899417311311-main.pdf?_tid=9bcb67de-eff9-4ba7-82fc-b7420ef7db75&acdnat=1524596575_d60433e38f6944d86961a9cc6614e864)>. Acesso em: 24 abr. 2018.

MOORE, Cynthia A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, [s. l.], v. 171, n. 3, p. 288–295, 2017.

NUNES, Magda Lahorgue et al. **Microcephaly and Zika virus: A clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil** *Jornal de Pediatria*, 2016. Disponível em: <[www.jpmed.com.br](http://www.jpmed.com.br)>. Acesso em: 25 abr. 2018.

OLIVEIRA, Consuelo Silva De; VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Microcephaly and Zika virus. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 92, n. 2, p. 103–105, 2016. Disponível em: <[www.jpmed.com.br](http://www.jpmed.com.br)>. Acesso em: 25 abr. 2018.

OLIVEIRA, Wanderson K. et al. Zika Virus Infection and Associated Neurologic Disorders in Brazil. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 376, n. 16, p. 1591–1593, 2017. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1608612>>

PINHO, J. R. O. et al. Are Low Birth Weight, Intrauterine Growth Restriction, and Preterm Birth Associated With Enamel Developmental Defects? **PEDIATRIC DENTISTRY**, [s. l.], v. 34, n. 53, p. 546–550, 2012. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/009042959390521B>>

PROCTER, Annie M. et al. Deformation of the palate in preterm infants. **Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition**, [s. l.], v. 78, p. F29–F32, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720732/pdf/v078p00F29.pdf>>. Acesso em: 4 maio. 2018.

REYNOLDS, Megan R. et al. Vital Signs: Update on Zika Virus–Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, [s. l.], v. 66, n. 13, p. 366–373, 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/pdfs/mm6613e1.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2018.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and zika virus infections – An unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. **Eurosurveillance**, [s. l.], v. 19, n. 41, 2014. Disponível em: <[www.eurosurveillance.org;pii=20929](http://www.eurosurveillance.org;pii=20929)>. Acesso em: 28 abr. 2018.

SALANITRI, S.; SEOW, W. K. Developmental enamel defects in the primary dentition: Aetiology and clinical management. **Australian Dental Journal**, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 133–140, 2013.

SHAN, Chao et al. A Rapid Zika Diagnostic Assay to Measure Neutralizing Antibodies in Patients. **EBioMedicine**, [s. l.], v. 17, p. 157–162, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.006>>

SILVA, Antonio Augusto Moura Da et al. Early growth and neurologic outcomes of

infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1953–1956, 2016.

SIQUEIRA, Rafaella Máximo Pereira; SANTOS, Maria Teresa Botti Rodrigues; CABRAL, Glória Maria Pimenta. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: A comparative study. **International Journal of Paediatric Dentistry**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 523–532, 2018.

SMARIUS, Bram et al. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. **World J Methodol**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 93–100, 2017.

STEWART, R. E.; POOLE, A. E. The orofacial structures and their association with congenital abnormalities. **Pediatric Clinics of North America**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 547–584, 1982. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34181-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34181-5)>

TONGE, C. H. The Time-Structure Relationship of Tooth Development in Human Embryogenesis. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 48, n. 5, p. 745–752, 1969.

VICTORA, Cesar Gomes et al. **Microcephaly in Brazil: How to interpret reported numbers?** **The Lancet**, 2016. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)00273-7.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)00273-7.pdf)>. Acesso em: 29 abr. 2018.

ZANLUCA, Camila et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 569–572, 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762015000400569&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000400569&lng=en&tlng=en)>

ZOHRABIAN, Vahe M.; POON, Colin S.; ABRAHAMS, James J. Embryology and Anatomy of the Jaw and Dentition. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**, [s. l.], v. 36, n. 5, p. 397–406, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2015.08.002>>

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Fendas labiopalatinas



### APÊNDICE B – Palato atrésico



### APÊNDICE C – Freio lingual submucoso



APÊNDICE D – Freio lingual curto



APÊNDICE E - Alterações no formato da coroa dentária



APÊNDICE F – Alterações no esmalte



## ANEXOS

### ANEXO A – Questionário Geral

Confidential

NINAR  
Page 1 of 1150

## Cadastro

ID criança \_\_\_\_\_

---

**GOVERNO DO ESTADO DO MARANHÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**  
**HOSPITAL JUVÊNIO MATOS**  
**CENTRO DE REFERÊNCIA EM NEURODESENVOLVIMENTO, ASSISTÊNCIA E REABILITAÇÃO DE CRIANÇAS**

**BLOCO A - CADASTRO**

**Nós precisamos de algumas informações para identificação**

1A. Qual o nome da criança? \_\_\_\_\_

2A. Número do prontuário no NINAR \_\_\_\_\_

3A. Qual o sexo dele (dela)?  
 Masculino  
 Feminino

4A. Qual a data de nascimento de [cadastro\_1a]? \_\_\_\_\_

5A. Idade cronológica da criança (em meses) \_\_\_\_\_

6A. Em que cidade ele (ela) nasceu?  
 São Luís  
 Ribamar  
 Paço do Lumiar  
 Raposa  
 Outra

Outra: \_\_\_\_\_

7A. Qual o nome da maternidade onde ele (ela) nasceu?  
 Hospital Universitário Materno- Infantil  
 Maternidade Benedito Leite  
 Maternidade Marly Sarney  
 Maternidade Santa Casa  
 Maternidade Maria do Amparo  
 Maternidade N. Sra. da Penha  
 Clínica São Marcos  
 Clínica Luiza Coelho  
 Clínica São José  
 Outro

7A.  Não sabe

7B. Outra, qual? \_\_\_\_\_

03/04/2018 09:45 [www.projectredcap.org](http://www.projectredcap.org) 

8A. Em que cidade [cadastro\_1a] está residindo?

- São Luís  
 Ribamar  
 Paço do Lumiar  
 Raposa  
 Outra

Outra:

\_\_\_\_\_

9A. Qual o nome completo da mãe biológica de [cadastro\_1a]?

\_\_\_\_\_

9A.

- Não sabe

10A. E o nome completo do pai biológico dele (dela)?

\_\_\_\_\_

10A.

- Não sabe

11A. Qual o seu grau de parentesco (principal entrevistado) com [cadastro\_1a]?

- Mãe biológica  
 Pai biológico  
 Avó  
 Avô  
 Tia  
 Tio  
 Mãe/Pai social  
 Outro

Outro:

\_\_\_\_\_

12A. Qual a data da primeira consulta no NINAR

\_\_\_\_\_

13A. Qual a idade cronológica (em meses) da primeira consulta no NINAR

\_\_\_\_\_

14A. A criança tem Síndrome da Infecção congênita pelo vírus Zika?

- Não  
 Sim

15A. Data do cadastramento

\_\_\_\_\_

16A. Foto 1:

17A. Foto 2:

18A. Foto 3:

---

## BLOCO B - DADOS DE RESIDÊNCIAS

AGORA VAMOS FALAR SOBRE AS RESIDÊNCIAS DA FAMÍLIA DE [cadastro\_1a]

1B. Quantas pessoas viviam na casa onde a sra. (ou da mãe de [cadastro\_1a]) morava quando estava grávida? (Considere apenas as pessoas que estavam morando na casa há pelo menos 3 meses, e que não eram temporários, como um tio que estava temporariamente vivendo na residência por menos de 3 meses ou visitantes)?

\_\_\_\_\_

1B.

- Não sabe

2B. Qual o endereço atual de residência de [cadastro\_1a]?

Rua, avenida, etc:

\_\_\_\_\_

## Questionário Geral Parte 1

---



---

### BLOCO C - DADOS DEMOGRÁFICOS e SOCIOECONÔMICOS

AGORA GOSTARÍAMOS DE CONVERSAR SOBRE CARACTERÍSTICAS DE PESSOAS DA FAMÍLIA de [cadastro\_1a]

1C. Qual era a idade da Sra. (ou da mãe) no início da gravidez de [cadastro\_1a]?

1C.

Não sabe

2C. Qual o último curso que a Sra. (ou a mãe) frequentou ou frequenta?

- Alfabetização de jovens e adultos Ensino Fundamental
- Alfabetização de jovens e adultos Ensino Médio Fundamental
- Médio
- Curso técnico (curso profissionalizante aprovado pelo MEC)
- Curso profissionalizante
- Superior Incompleto
- Superior completo
- Especialização/residência
- Mestrado
- Doutorado
- Nunca estudou
- Não sabe

3C. Qual a última série que a Sra. (ou a mãe) frequentou ou frequenta?

- Primeira
- Segunda
- Terceira
- Quarta
- Quinta
- Sexta
- Sétima
- Oitava
- Não se aplica (nunca estudou ou curso superior)
- Não sabe

4C. A Sra. (ou A mãe) tinha alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa durante a gravidez de [cadastro\_1a]?

- Sim
- Não
- Não sabe

5C. Qual era a ocupação da Sra. (ou da mãe - o que fazia nesse trabalho) durante a gravidez de [cadastro\_1a]?

5C.

- Não se aplica (não tinha atividade remunerada)
- Não sabe

6C. Qual era a idade do pai de [cadastro\_1a] no início da gravidez?

6C.

- Não sabe

22C. [cadastro\_1a] tem Carteira de Passe Livre Interestadual?

- Não  
 Sim  
 Não sabe

LEI Nº 8.899, DE 29 DE JUNHO DE 1994, PUBLICADA EM 30 DE JUNHO DE 1994: concede passe livre às pessoas portadoras de deficiência no sistema de transporte coletivo interestadual.

23C. [cadastro\_1a] está inscrita no Serviço Travessia?

- Não  
 Sim  
 Não sabe

---

**AGORA VAMOS FALAR SOBRE A CASA ONDE A SRA. (OU A MÃE) VIVIA DURANTE O PERÍODO DA GRAVIDEZ E ALGUMAS COISAS QUE A FAMÍLIA TINHA NA CASA**

24C. Qual o tipo de residência durante a gravidez de [cadastro\_1a]?

- Apartamento  
 Casa  
 Outro

24C. Outro:

\_\_\_\_\_

25C. Qual o lugar da residência durante a gravidez de [cadastro\_1a]?

- Cidade/urbano  
 Rural  
 Outro

25C. Outro:

\_\_\_\_\_

26C. O quarto onde a Sra. (ou a mãe) dormia na gravidez de [cadastro\_1a] tinha ar condicionado ou ventilador?

- Ar condicionado  
 Ventilador  
 Os dois  
 Nenhum dos dois

---

**LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO DO QUE VOCÊS TINHAM EM CASA NA ÉPOCA DA GRAVIDEZ**

27C. A família tinha BANHEIRO em casa?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

28C. Quantos banheiros?

(banheiro(s))

\_\_\_\_\_

28C.

- Não sabe

29C. A família tinha EMPREGADO DOMÉSTICO trabalhando na casa pelo menos 5 dias da semana?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

30C. Quantos empregados domésticos?

(empregados domésticos)

\_\_\_\_\_

30C.

- Não sabe

31C. A família tinha CARRO?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

- 32C. Quantos carros?  
(carros)
- 32C.  Não sabe
- 33C. A família tinha MICROCOMPUTADOR OU COMPUTADOR DE MESA (não considerar calculadora, tablet, palms e smartphones) em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 34C. Quantos microcomputadores?  
(microcomputador(s))
- 34C.  Não sabe
- 35C. A família tinha LAVA LOUÇA em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 36C. Quantas lava louças?  
(lava louça(s))
- 36C.  Não sabe
- 37C. A família tinha GELADEIRA em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 38C. Quantas geladeiras?  
(geladeira(s))
- 38C.  Não sabe
- 39C. A família tinha FREEZER (separado ou quando a geladeira tem freezer incorporado) em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 40C. Quantos freezers?  
(freezer(s))
- 40C.  Não sabe
- 41C. A família tinha MÁQUINA DE LAVAR ROUPA que não fosse do tipo tanquinho?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 42C. Quantas lava roupas?  
(lava roupas)
- 42C.  Não sabe
- 43C. A família tinha DVD em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 44C. Quantos DVDs?  
(DVD(s))
- 44C.  Não sabe
- 45C. A família tinha MICRO-ONDAS em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe

- 46C. Quantos micro-ondas?  
(micro-onda(s))
- 46C.  Não sabe
- 47C. A família tinha MOTOCICLETA em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 48C. Quantas motocicletas?  
(motocicleta(s))
- 48C.  Não sabe
- 49C. A família tinha SECADORA DE ROUPA em casa?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 50C. Quantas secadoras de roupa?  
(secadora de roupa(s))
- 50C.  Não sabe
- 51C. Na época da gravidez, a água utilizada na casa vinha de onde (ler opções)?  
 Rede geral de distribuição, "CAEMA"  
 Poço ou nascente  
 Outro meio  
 Não sabe
- 51C. Outro:  
\_\_\_\_\_
- 52C. Na época da gravidez, a rua em frente à casa era pavimentada ou asfaltada?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe

---

**BLOCO D - ANTECEDENTES MATERNOS E PATERNOS****Agora vamos conversar sobre parentesco dos pais de [cadastro\_1a]**

- 1D. A Sra. (ou A mãe) e o pai de [cadastro\_1a] são parentes?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 1D. Tipo: \_\_\_\_\_
- 2D. Qual o grau de parentesco? \_\_\_\_\_
- 2D.  Não se aplica  
 Não sabe

- 9E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 10E. Tipo de aborto 2  Espontâneo  
 Provocado
- 10E. Causa 2 Aborto: \_\_\_\_\_
- 10E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 11E. Tipo de aborto 3  Espontâneo  
 Provocado
- 11E. Causa 3 Aborto: \_\_\_\_\_
- 11E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 12E. Tipo de aborto 4  Espontâneo  
 Provocado
- 12E. Causa 4 Aborto: \_\_\_\_\_
- 12E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 13E. Quantas crianças pesando menos de 2.500 gramas a Sra. (ou a mãe de [cadastro\_1a]) teve? \_\_\_\_\_
- 13E.  Não sabe
- 14E. Quantos filhos vivos a Sra. (a mãe de [cadastro\_1a]) tem atualmente? \_\_\_\_\_
- 14E.  Não sabe
- 15E. Quantas consultas de pré-natal a Sra. (a mãe de [cadastro\_1a]) fez durante a gravidez de [cadastro\_1a]? \_\_\_\_\_
- 15E.  Não se aplica (não fez pré-natal)  
 Não sabe
- 16E. Em que mês de gravidez a Sra. (a mãe de [cadastro\_1a]) iniciou as consultas de pré-natal? \_\_\_\_\_
- 16E.  Não se aplica (não fez pré-natal)  
 Não sabe
- 17E. Com quem Sra. (a mãe de [cadastro\_1a]) fez o pré-natal?  Médico  
 Enfermeira  
 Auxiliar de enfermagem  
 Parteira leiga ou agente de saúde  
 Outro  
 Médico e Enfermeira  
 Não se aplica  
 Não sabe
- 17E. Outro: \_\_\_\_\_

- 36E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 37E. Aumento de gânglios (Inguas)?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 37E. Mês da gravidez: \_\_\_\_\_
- 38E. Duração do aumento dos gânglios: \_\_\_\_\_  
(dias)
- 38E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 39E. Durante a gravidez de [cadastro\_1a], a Sra. (ou a mãe) teve alguma doença?  
 Sim  
 Não  
 Não sabe
- 40E. Nome da doença 1: \_\_\_\_\_
- 40E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 40.1E. [doencag1], mês da gravidez: \_\_\_\_\_
- 41E. [doencag1], Duração: \_\_\_\_\_
- 41E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 42E. Nome da doença 2: \_\_\_\_\_
- 42E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 42.1E. [doencag2], mês da gravidez: \_\_\_\_\_
- 43E. [doencag2], Duração: \_\_\_\_\_
- 43E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 44E. Nome da doença 3: \_\_\_\_\_
- 44E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 44.1E. [doencag3], mês da gravidez: \_\_\_\_\_
- 45E. [doencag3], duração \_\_\_\_\_
- 45E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 46E. Nome da doença 4: \_\_\_\_\_
- 46E.  Não se aplica  
 Não sabe
- 46.1E. [doencag4], mês da gravidez: \_\_\_\_\_
- 47E. [doencag4], duração: \_\_\_\_\_

47E.  Não se aplica  
 Não sabe

48E. Nome da doença 5:

48E.  Não se aplica  
 Não sabe

48.1E. [doencag5], mês de gravidez:

49E. [doencag5], duração

49E.  Não se aplica  
 Não sabe

LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SÓ SOBRE A GRAVIDEZ QUE RESULTOU NO NASCIMENTO DE {[cadastro\_1a]}

50E. Durante a gestação de [cadastro\_1a], a Sra. (ou a mãe) teve relação sexual sem camisinha?  Sim  
 Não  
 Não sabe

---

---

**Durante a gestação, a Sra. (ou a mãe) usou:**

51E. Álcool?  Sim  
 Não  
 Não sabe

52E. Qual a frequência do uso do álcool na gestação?  Todo dia  
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente  
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses  
 Raramente (não foram todos os meses)  
 Não quer informar  
 Não se aplica  
 Não sabe

53E. Durante a gravidez de [cadastro\_1a] com que frequência a sra. (ou a MÃE) consumiu quatro ou mais unidades de bebida alcoólica em uma única ocasião?  Todos os dias  
 Quase todos os dias  
 1 a 4 vezes na semana  
 1 a 3 vezes por mês  
 Raramente  
 Nunca  
 Não se aplica  
 Não sabe

54E. Cigarro?  Sim  
 Não  
 Não sabe

55E. Quantos cigarros por dia?

\_\_\_\_\_ (cigarros)

55E.  Não se aplica  
 Não sabe

56E. Qual a frequência do uso do cigarro na gestação de [cadastro\_1a]?

- Todo dia  
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente  
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses  
 Raramente (não foram todos os meses)  
 Não quer informar  
 Não se aplica  
 Não sabe

57E. Maconha/merla?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

58E. Qual a frequência do uso de maconha/merla na gestação?

- Todo dia  
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente  
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses  
 Raramente (não foram todos os meses)  
 Não quer informar  
 Não se aplica  
 Não sabe

59E. Crack/cocaína?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

60E. Qual a frequência do uso de crack/cocaína na gestação?

- Todo dia  
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente  
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses  
 Raramente (não foram todos os meses)  
 Não quer informar  
 Não se aplica  
 Não sabe

61E. Opióides (morfina, heroína, codeína, fentanil)?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

62E. Qual a frequência do uso de opióides (morfina, heroína e derivados) na gestação?

- Todo dia  
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente  
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses  
 Raramente (não foram todos os meses)  
 Não quer informar  
 Não se aplica  
 Não sabe

63E. Outras drogas?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

63E. Nome:

64E. Qual a frequência do uso de [drogasg\_nome] na gestação?

- Todo dia  
 Não foram todos os dias, mas usou semanalmente  
 Não foram todas as semanas, mas usou em todos os meses  
 Raramente (não foram todos os meses)  
 Não quer informar  
 Não se aplica  
 Não sabe

---

**DURANTE A GESTAÇÃO DE [cadastro\_1a], A SRA. (OU A MÃE) USOU QUE MEDICAMENTOS:**

---

65E. Medicamento 1:	_____
65E. Medicamento 1	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
66E. Mês de início de [med1g]:	_____
66E.	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
67E. Tempo de uso de [med1g]:	_____
	(dias)
68E. Medicamento 2:	_____
68E. Medicamento 2	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
69E. Mês de início de [med2g]:	_____
69E.	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
70E. Tempo de uso de [med2g]:	_____
	(dias)
71E. Medicamento 3:	_____
71E. Medicamento 3	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
72E. Mês de início de [med3g]:	_____
72E.	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
73E. Tempo de uso de [med3g]:	_____
	(dias)
74E. Medicamento 4:	_____
74E. Medicamento 4	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
75E. Mês de início de [med4g]:	_____
75E.	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
76E. Tempo de uso de [med4g]:	_____
	(dias)
77E. Medicamento 5:	_____
77E. Medicamento 5	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe
78E. Mês de início de [med5g]:	_____
78E.	<input type="radio"/> Não se aplica <input type="radio"/> Não sabe

---

**BLOCO F - EXAMES LABORATORIAIS NA GESTAÇÃO**

---

**AGORA, NÓS GOSTARÍAMOS DE SABER SE DURANTE OU APÓS A GRAVIDEZ DE [cadastro\_1a], A SRA. (OU A MÃE) FEZ OS SEGUINTE EXAMES:**

**(Verificar todos os exames e cartão da gestante)**

- 1F. VDRL para sífilis?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 2F. O VDRL deu positivo?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 3F. Teste rápido para SÍFILIS?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 4F. O Teste rápido para SÍFILIS deu positivo?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 5F. FTA-ABS IgM para SÍFILIS?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 6F. O FTA-ABS IgM para SÍFILIS deu positivo?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 7F. FTA-ABS IgG para SÍFILIS?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 8F. O FTA-ABS IgG para SÍFILIS deu positivo?  Sim  
 Não  
 Não sabe

---

**Nós gostaríamos de saber se durante a gestação, de [cadastro\_1a] a Sra. (ou a mãe de [cadastro\_1a]) fez os seguintes exames:**

- 9F. IgM para TOXOPLASMOSE?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 10F. IgM para TOXOPLASMOSE deu positivo?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 11F. IgG para TOXOPLASMOSE?  Sim  
 Não  
 Não sabe
- 12F. IgG para TOXOPLASMOSE deu positivo?  Sim  
 Não  
 Não sabe

- 13F IgM para RUBÉOLA?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 14F IgM para RUBÉOLA deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 15F IgM para CITOMEGALOVÍRUS?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 16F IgM para CITOMEGALOVÍRUS deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 17F IgG para CITOMEGALOVÍRUS?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 18F IgG para CITOMEGALOVÍRUS deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 19F IgM para HERPES SIMPLES 1 E 2?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 20F IgM para HERPES SIMPLES 1 E 2 deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 21F IgG para HERPES SIMPLES 1 E 2?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 22F IgG para HERPES SIMPLES 1 E 2 deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 23F Exame para AIDS?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 24F O exame para AIDS deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe

---

**LEMBRANDO QUE ESTAMOS FALANDO SOBRE OS EXAMES QUE A SRA. (OU A MAE) FEZ A GESTAÇÃO DE [cadastro\_1a]:**

**A Sra. (ou a mãe de [cadastro\_1a]) fez os seguintes exames:**

- 25F RT-PCR para ZIKA?
- Sim  
 Não  
 Não sabe
- 26F RT-PCR para ZIKA deu positivo?
- Sim  
 Não  
 Não sabe

**BLOCO J - DADOS DO NASCIMENTO DA CRIANÇA**

Agora vamos conversar sobre peso, comprimento, tamanho da cabeça e condições de nascimento de [cadastro\_1a]

- 1j. Peso ao nascer: \_\_\_\_\_  
(g)
- 1j.  Não sabe
- 2j. Comprimento ao nascer: \_\_\_\_\_  
(cm)
- 2j.  Não sabe
- 3j. Perímetro cefálico ao nascer: \_\_\_\_\_  
(cm)
- 3j.  Não sabe
- 4j. Perímetro torácico ao nascer: \_\_\_\_\_  
(cm)
- 4j.  Não sabe

**APGAR:**

- 5j. 1º minuto \_\_\_\_\_
- 5j.  Não sabe
- 6j. 5º minuto \_\_\_\_\_
- 6j.  Não sabe
- 7j. 10º minuto \_\_\_\_\_
- 7j.  Não sabe
- 8j. Cor da pele da criança (referida pela mãe ou acompanhante)
- Branca
- Preta
- Parda
- Amarela/oriental
- Indígena
- Não sabe

**BLOCO K - SINTOMAS E DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS APÓS O NASCIMENTO**

- 1K. Logo após o nascimento, foi dito por algum profissional de saúde que [cadastro\_1a] poderia ter algum problema?
- Sim
- Não
- Não sabe
- 2K. Microcefalia
- Sim
- Não
- Não se aplica
- Não sabe

3K. Problema 2

3K.

- \_\_\_\_\_  
 Não se aplica  
 Não sabe

4K. Problema 3

4K.

- \_\_\_\_\_  
 Não se aplica  
 Não sabe

5K. Após o nascimento, [cadastro\_1a] foi para:

- \_\_\_\_\_  
 Alojamento conjunto  
 Unidade de cuidados intermediários  
 UTI neonatal  
 Outro  
 Não sabe

5K. Outro:

6K. Quantos dias [cadastro\_1a] ficou internado(a) na UTI?

\_\_\_\_\_  
(dias)

6K.

- Não se aplica  
 Não sabe

7K. Na maternidade, [cadastro\_1a] ficou internado(a) por quantos dias?

7K.

- \_\_\_\_\_  
 Não sabe

8K. Na internação, [cadastro\_1a] precisou de oxigênio?

- Sim  
 Não  
 Não se aplica  
 Não sabe

8K.

- Não se aplica

9K. Na internação, [cadastro\_1a] precisou de antibiótico?

- Sim  
 Não  
 Não se aplica  
 Não sabe

9K.

- Não se aplica

10K. Na internação, [cadastro\_1a] precisou fazer alguma cirurgia?

- Sim  
 Não  
 Não se aplica  
 Não sabe

10K.

- Não se aplica

10K. Qual?

---

**NO MOMENTO DA ALTA, [cadastro\_1a] ESTAVA:**

11K. Mamando no peito?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

12K. Usando alguma medicação para um problema de saúde?

- Sim  
 Não  
 Não sabe

## ANEXO B – Questionário Odontológico

### BLOCO R - ODONTOLOGIA

Nº DO EXAME: 1º ( ) 2º ( ) 3º ( ) 4º ( ) 5º ( ) 6º ( ) 7º ( ) 8º ( ) 9º ( ) 10º ( )

Data da Avaliação odontológica: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome da Criança: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Nome da Mãe: \_\_\_\_\_

Número Redcap: \_\_\_\_\_

- 1R. A criança possui dentes?  
(TEMDENTE)  1. Não  
 2. Sim
- 2R. De onde vem a água da casa para beber?  
(AGUACASA)  1. Rede pública-água encanada  
 2. Poço artesiano  
 3. Poço-cacimba  
 4. Rio-riacho-lagoa  
 5. Mineral-industrializada  
 9. Não sabe
- 3R. A criança acorda para mamar no peito à noite?  
(MAMMANOITE)  1. Não  
 2. Sim \_\_\_\_\_ (número de vezes)  
 9. Não sabe
- 4R. A criança usa mamadeira à noite?  
(MAMADERIANOITE)  1. Não  
 2. Sim \_\_\_\_\_ (número de vezes)  
 9. Não sabe
- 5R. Quando a criança começou a comer-beber outros alimentos além do leite materno?  
(OUTROALIM)  1. Não (Não começou a comer-beber outros alimentos)  
 2. Sim \_\_\_\_\_ (em meses)  
 9. Não sabe
- 6R. Nos alimentos líquidos (leite, suco, mingau) foi usado açúcar ou mel para adoçar?  
(ACUCARUSO)  1. Não (não foi usado)  
 2. Sim  
 9. Não sabe
- 7R. A criança bebe líquidos açucarados ou com açúcar (sucos, refrigerantes, leites, mingaus, iogurtes)?  
(LIQACUCAR)  1. Não (não bebe líquidos açucarados)  
 2. Sim  
 9. Não sabe
- 8R. Quantas vezes por dia a criança bebe esses líquidos açucarados ou com açúcar (sucos, leites, mingaus, refrigerantes, iogurtes)?  
(LIQACUCARQUANT)  1. \_\_\_\_\_ (número de vezes)  
 9. Não sabe
- 9R. A criança toma bebidas com chocolate?  
(CHOCOUSO)  1. Não (não toma bebidas com chocolate)  
 2. Sim  
 9. Não sabe
- 10R. Quantas vezes por dia a criança toma bebidas com chocolate?  
(CHOCOQUANT)  1. \_\_\_\_\_ (número de vezes)  
 9. Não sabe
- 11R. Quantas vezes por dia a criança come alimentos como biscoitos doces, bolos, bombons ou pirulitos?  
(ALIMACUCARQUANT)  1. 1x  
 2. 2x  
 3. 3x  
 4. 4x ou mais  
 5. Não come  
 6. Não sabe
- 12R. A criança usa ou usou chupetas?  
(CHUPETA)  1. Não  
 2. Sim  
 9. Não sabe

- 13R. A criança chupa ou chupou o dedo? (DEDO)
1. Não  
 2. Sim  
 9. Não sabe
- 14R. Quando começam a fazer a limpeza da boca da criança? (HIGINICIO)
1. Antes dos dentes nascerem  
 2. Assim que o primeiro dente nasceu  
 3. Não faz/faz  
 9. Não sabe
- 15R. Como é (foi) feita a higiene da boca antes de nascerem os dentes? (HIGBOCA)
1. Gaze molhada com água filtrada ou fervida  
 2. Fralda molhada com água filtrada ou fervida  
 3. Algodão molhado com água filtrada ou fervida  
 4. Não limpa /limpa  
 5. Outros \_\_\_\_\_  
 9. Não sabe
- 16R. Quando nasceu o primeiro dente da criança? (PRIMDENTE)
1. \_\_\_\_\_ (meses)  
 2. Não (ainda não nasceu)  
 9. Não sabe
- 17R. Atualmente, como é feita a higiene dos dentes da criança? (HIGDENTE)
1. Apenas escova de dente (pular para a questão 20)  
 2. Escova de dente e creme dental  
 3. Escova de dente, creme dental e fio dental  
 4. Outros \_\_\_\_\_  
 5. Não limpa  
 9. Não sabe
- 18R. Qual creme dental é utilizado para higiene dos dentes da criança? (PASTATIPO)
1. Infantil. Qual? \_\_\_\_\_  
 2. O mesmo creme dental dos adultos da casa Qual? \_\_\_\_\_  
 3. Não usa  
 4. Não sabe
- 19R. O creme dental utilizado pela criança tem flúor? (PASTAFLUOR)
1. Não  
 2. Sim  
 9. Não sabe
- 20R. Durante um dia, qual o número de vezes é feita a limpeza dos dentes (com escova) da criança? (HIGQUANT)
1. 1 x  
 2. 2 x  
 3. 3 x  
 4. 4 x ou mais  
 5. Não faz a limpeza  
 9. Não sabe
- 21R. Atualmente quem faz a higiene dos dentes da criança? (HIGQUEM)
1. Mãe  
 2. Pai  
 3. Outros \_\_\_\_\_  
 9. Não sabe
- 22R. Marque todos os horários que é feita a limpeza dos dentes da criança: (HIGHORARIO)
1. Ao acordar  
 2. Após café da manhã  
 3. Após lanche da manhã  
 4. Após almoço  
 5. Após lanche da tarde  
 6. Após jantar  
 7. Antes de dormir
- 23R. A criança possui o hábito de ranger ou apertar os dentes durante o dia ou noite? (Não considerar episódios convulsivos)
1. Mãe  
 2. Pai  
 9. Não Sabe

ANEXO C – Ficha de Exame Clínico Odontológico

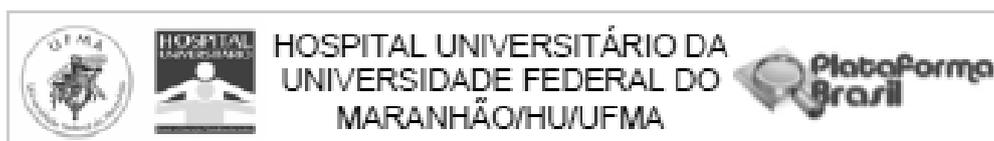
**FICHA DE EXAME CLÍNICO ODONTOLÓGICO** Nome: \_\_\_\_\_

Nº DO EXAME: 1º( ) 2º( ) 3º( ) 4º( ) 5º( ) 6º( ) 7º( ) 8º( ) 9º( ) 10º( )

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Nº Redcap: \_\_\_\_\_

Dentes Presentes		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	75	74	73	72	71	81	82	83	84	85	
Erupção																						
Placa Visível	V																					
	P																					
	M																					
	D																					
Cárie	O																					
	V																					
	P																					
	M																					
Defeitos Estruturais	D																					
	M																					
	D																					
	O																					
		<b>ALTERAÇÕES</b>																				
		<input type="checkbox"/> palato profundo, ogival <input type="checkbox"/> fenda palatina <input type="checkbox"/> ausência de úvula <input type="checkbox"/> úvula reduzida <input type="checkbox"/> ausência de freio lingual <input type="checkbox"/> freio lingual curto <input type="checkbox"/> outras: _____																				
		<b>Código</b>																				
		0-Superfície Higiêna 1-Mancha Branca Ativa (opaca e rugosa) 2-Mancha Branca Inativa (lisa e brilhante) 3-Cavidade ativa em dentina (amolecida) 3.1 <1/2 3.2 >1/2 4-Cavidade Inativa (dura e essecrada) 4.1 <1/2 4.2 >1/2 5-Restaurado 6-Restauração defeituosa/fraturada 7-Recidiva de Cárie 8-Destruição Coronária (envolvimento pulpar) 9-Presença de Fístula 10-Presença de Abscesso X-Dente Ausente																				
		<b>Código</b>																				
		0-Sem Alterações 1-Opacidade Demarcada (lisa) 2-Opacidade Difusa (lisa) 3-Hipoplasia s/diminuição da espessura do esmalte 3.1 <1/2 3.2 >1/2 4-Hipoplasia com ausência de esmalte (amelo-gênese) 4.1 <1/2 4.2 >1/2 5-Opacidade + Hipoplasia 6-Filorose (linhas horizontais) 7-Microdúria 8-Geminação ou Fusão 9-Outras: _____																				

## ANEXO D – Parecer do Comitê de Ética em pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** MONITORAMENTO DA MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E DE CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO DE UMA COORTE DE CRIANÇAS COM PROVÁVEL INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VIRUS DA ZIKA

**Pesquisador:** ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 55329616.7.0000.5086

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.510.305

#### Apresentação do Projeto:

No primeiro semestre do ano de 2015 foram identificados os primeiros casos de doença pelo vírus Zika no Brasil. Logo em seguida, em outubro de 2015, foi detectada a presença de microcefalia em recém-nascidos associada à presença desse vírus no líquido amniótico, sugerindo relação causal entre os dois eventos. A partir daí sobreviu uma epidemia, com maior intensidade até agora na região Nordeste do país, mas com potencial para se

espalhar por outras regiões, tendo sido classificada pela OMS como Emergência de Saúde Pública Internacional. A microcefalia tem sido associada com sérias alterações neurológicas, mas é possível seja só a ponta do iceberg, representando apenas os casos mais graves. Há ainda poucos artigos publicados descrevendo características da infecção nos primeiros meses de vida. Há, também, dúvidas sobre a prevalência dessa afecção

congenita, uma vez que o critério utilizado atualmente no Brasil para identificar microcefalia não é o mais adequado por sua baixa especificidade. Diante disso, essa pesquisa engloba três diferentes propostas metodológicas, cada uma com a intenção de esclarecer um diferente aspecto da epidemia de infecção congênita pelo vírus Zika. A primeira consiste na descrição e acompanhamento clínico de uma coorte de casos de microcefalia congênita notificados no

Endereço: Rua Barão de Irapery nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

**APÊNDICE V**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**NOME DA PESQUISA:**

“Monitoramento da microcefalia em recém-nascidos e acompanhamento clínico e de crescimento e desenvolvimento de uma coorte de crianças com infecção congênita pelo vírus da ZIKA”.

“Síndrome congênita pelo Zika vírus, soroprevalência e análise espacial e temporal de vírus Zika e Chikungunya no Maranhão”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

**TELEFONES PARA CONTATO:** (98) 327-29681/3272-9675.

**PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA:** CNPq/FAPEMA

**OBJETIVOS DA PESQUISA:**

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos realizando uma pesquisa para entender se os recentes casos de bebês maranhenses com cabeças menores que o normal para idade (o que chamamos de microcefalia) estão relacionados ao fato de suas mães terem tido infecção pelo vírus Zika quando estavam grávidas. Para isso, precisamos comparar alguns dados do prontuário de bebês nascidos com microcefalia e de bebês nascidos com o tamanho da cabeça normal. Esses dados são coletados rotineiramente por ocasião do nascimento e das avaliações clínicas realizadas no acompanhamento durante a internação. Convidamos você a participar desta pesquisa e pedimos que autorize a participação do seu bebê.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar, você precisará assinar este formulário.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Sua participação é voluntária. Não é obrigatório você participar da pesquisa.
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.

- Ressaltamos que, sua participação é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo dessa doença que tantos agravos tem trazido aos bebês.
- Afirmamos ainda que esta pesquisa está sendo iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. Comitês de Ética são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.
- Este termo de consentimento livre e esclarecido será rubricado em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, por você, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou membro da equipe.
- Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado em duas vias, sendo que uma ficará com o pesquisador responsável e outra com você.

#### O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você nos autorizará a coletar material biológico (sangue) seu e de seu filho, para confirmação diagnóstica do vírus Zika e avaliação da resposta imune ao vírus, além coletar dados do seu prontuário e de seu filho, por ocasião do nascimento e do acompanhamento de rotina realizado pelos profissionais que o acompanham, incluindo alguns exames de imagem, caso tenham sido realizados, avaliação de desenvolvimento, exame oftalmológico, odontológico, para nos ajudar a compreender os motivos do nascimento de bebês com microcefalia e suas consequências.

#### QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Reiteramos que o estudo não apresenta nenhum risco físico, posto que os exames clínicos realizados serão feitos por profissionais qualificados e fazem parte da rotina de acompanhamento de crianças. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra. Entretanto, se você, em qualquer

momento da pesquisa, se sentir desconfortável em participar, poderá interromper a participação, se assim desejar.

#### HÁ BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

A sua participação e de seu bebê ajudarão a entender o recente fenômeno de muitos casos de microcefalia em recém-nascidos, filhos de mães infectadas pelo vírus Zika. Conhecer os fatores que podem favorecer o nascimento de um bebê com microcefalia poderá ajudar você e outras famílias, em futuras gestações, ou outras pessoas que possam vir a ter risco de microcefalia pelo vírus Zika. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento, mas sem identificar sua participação no estudo. Além disso, ainda poderá contribuir com novas estratégias para o combate às consequências do grave problema.

#### E A CONFIDENCIALIDADE?

Os registros referentes aos seus dados e de seu filho permanecerão confidenciais. Vocês serão identificados por um código, e as informações pessoais contidas nos registros não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem.

#### O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo, entre em contato com os Profs. Drs: Antonio Augusto Moura da Silva (98) 3272-9681, das 8:00 às 18 horas.

Para obter informações sobre seus direitos como objeto de pesquisa, entre em contato com: Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão pelo telefone (98) 2109- 1350.

Endereço do CEP-HUUFMA: Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário. Telefone (98) 2109 1350, endereço Rua Barão de Itapary, 227, quarto andar, Centro, São Luís-MA. CEP- 65.020-070.

Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma cópia ficará com você e a outra com o pesquisador responsável. A participação é voluntária e você pode deixar a pesquisa em qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa ou ser penalizado.

Agradecemos muito a sua colaboração.

**ASSINATURAS:**

Nome do voluntário:

---

Assinatura do voluntário:

---

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do Pesquisador:

---

Assinatura do Pesquisador:

---

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



## JORNAL DE PEDIATRIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

### GUIA PARA AUTORES

#### TABLE OF CONTENTS

• Descrição	p.1
• Fator de Impacto	p.1
• Fontes de Indexação	p.1
• Comitê Editorial	p.1
• Guia para autores	p.3



ISSN: 1678-4762

#### DESCRIÇÃO

Publicação bimensal da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), em circulação desde 1934. O Jornal de Pediatria publica artigos originais e artigos de revisão, abrangendo as diversas áreas da pediatria. Através da publicação e divulgação de relevantes contribuições científicas da comunidade médico-científica nacional e internacional da área de pediatria, o Jornal de Pediatria busca elevar o padrão da prática pediátrica e do atendimento médico especializado em crianças e adolescentes.

#### FATOR DE IMPACTO

2018: 1,689 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2018

#### FONTES DE INDEXAÇÃO

MEDLINE®

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Index Medicus

EMBASE

SciELO - Scientific Electronic Library Online

University Microfilms International

Excerpta Medica

Sociedad Iberoamericana de Informacion Cientifica (SIIC) Data Bases

Science Citation Index Expanded

Journal Citation Reports - Science Edition

#### COMITÊ EDITORIAL

*Editor-chefe*

**Renato Soibelmann Prociandy**, Professor titular, Departamento de Pediatria e Cuidados Infantis, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

### *Tipos de Artigo*

O Jornal de Pediatria aceita submissões de artigos originais, artigos de revisão e cartas ao editor. **Artigos originais** incluem relatos de estudos controlados e randomizados, estudos de triagem e diagnóstico e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como registros sobre pesquisas básicas realizadas com animais de laboratório (ver seção **Resultados dos ensaios clínicos** mais adiante). Os manuscritos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras (excluindo página de rosto, referências e anexos), 30 referências e quatro tabelas e figuras. Acesse <http://www.equator-network.org/> para informações sobre as diretrizes a serem seguidas na pesquisa em saúde para esse tipo de artigo.

**Artigos de revisão** incluem meta-análises, avaliações sistemáticas e críticas da literatura sobre temas de relevância clínica, com ênfase em aspectos como causa e prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Os artigos de revisão não devem exceder 6.000 palavras (excluindo página de rosto, referências e tabelas) e devem citar no mínimo 30 referências atualizadas. Normalmente, profissionais de reconhecida experiência são convidados a escrever artigos de revisão. As metanálises estão incluídas nesta categoria. O Jornal de Pediatria também considera artigos de revisão não solicitados. Entre em contato pelo e-mail [assessoria@jped.com.br](mailto:assessoria@jped.com.br) para submeter um esboço ou roteiro ao Conselho Editorial antes de submeter o manuscrito completo. Acesse <http://www.equator-network.org/> para informações sobre as diretrizes a serem seguidas na pesquisa em saúde para esse tipo de artigo.

**Cartas ao editor** costumam expressar uma opinião, discutir ou criticar artigos publicados anteriormente no Jornal de Pediatria. As cartas não devem exceder 1.000 palavras e seis referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores do artigo ao qual a carta se refere será publicada junto com a carta.

**Editoriais e comentários**, que normalmente fazem referência a artigos selecionados, são solicitados a especialistas na área. O Conselho Editorial pode considerar a publicação de comentários não solicitados, desde que os autores apresentem um esboço ao Conselho Editorial antes de submeter o manuscrito.

### *Idioma*

A partir de 9 de dezembro de 2019, os trabalhos devem ser enviados em inglês, pois serão publicados apenas em inglês (html e pdf). A grafia adotada é a do inglês americano.

### *Check-list para submissão*

Você pode usar esta lista para fazer um check-list final do seu artigo antes de enviá-lo para avaliação pela revista. Por favor, verifique a seção relevante neste Guia para Autores para obter mais detalhes.

**Certifique-se de que os seguintes itens estão presentes:**

Um autor foi designado como o autor para correspondência, incluindo-se seus detalhes de contato: e-mail e endereço postal completo.

Todos os arquivos necessários foram entregues:

#### *Manuscrito*

Incluir palavras-chave

Todas as figuras (incluir legendas relevantes)

Todas as tabelas (incluindo títulos, descrição, notas de rodapé)

Certifique-se de que todas citações de figuras e tabelas no texto correspondem aos arquivos enviados

Arquivos Suplementares (quando necessário)

#### *Considerações adicionais*

A gramática e ortografia foram verificadas

Todas as referências mencionadas na seção Referências são citadas no texto, e vice-versa

Foi obtida permissão para uso de material protegido por direitos autorais de outras fontes (incluindo a Internet)

Foram feitas declarações de conflitos de interesse relevantes

As políticas da revista detalhadas neste guia foram revisadas.

Para mais informações, visite o nosso Centro de suporte.

## ANTES DE COMEÇAR

### *Ética na publicação*

Por favor veja nossas páginas informativas sobre Ética na publicação e Diretrizes éticas para publicação em revistas científicas.

### *Declaração de conflito de interesse*

Todos os autores devem divulgar quaisquer relações financeiras e pessoais com outras pessoas ou organizações que possam influenciar de forma inadequada (viés) seu trabalho. Exemplos de potenciais conflitos de interesse incluem empregos, consultorias, propriedade de ações, honorários, testemunhos de peritos remunerados, pedidos de patentes/inscrições e subsídios ou outros tipos de financiamento. Caso não haja conflitos de interesse, por favor, registre isso: "Conflitos de interesse: nenhum". Mais Informações.

### *Declaração de envio e verificação*

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não foi publicado anteriormente (exceto sob a forma de resumo ou como parte de uma palestra ou tese acadêmica publicada, ou como pré-impressão eletrônica, consulte a seção "Publicação múltipla, redundante ou concorrente" de nossa política de ética para mais informações), que não está sendo avaliado para publicação em outro lugar, que sua publicação foi aprovada por todos os autores e tácita ou explicitamente pelas autoridades responsáveis onde o trabalho foi realizado e que, se aceito, não será publicado em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outro idioma, inclusive eletronicamente, sem o consentimento por escrito do detentor dos direitos autorais. Para verificar a originalidade do manuscrito, ele pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade CrossCheck.

### *Colaboradores*

Cada autor é obrigado a declarar sua contribuição individual para o artigo: todos os autores devem ter participado substancialmente da pesquisa e/ou da preparação do artigo, de modo que o papel de cada um dos autores deve ser descrito. A afirmação de que todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito deve ser verdadeira e incluída na Cover Letter aos editores.

### *Autoria*

Todos os autores devem ter contribuído de forma substancial em todos os seguintes aspectos: (1) concepção e delineamento do estudo, ou aquisição de dados, ou análise e interpretação de dados, (2) escrita do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual relevante, (3) aprovação final da versão a ser submetida.

### *Mudanças na autoria*

Espera-se que os autores avaliem cuidadosamente a lista e a ordem dos autores antes de submeter seu manuscrito e que forneçam a lista definitiva de autores no momento da submissão. Qualquer adição, remoção ou rearranjo de nomes de autores na lista de autoria deve ser feita somente antes da aceitação do manuscrito e somente se aprovado pelo editor da revista. Para solicitar tal alteração, o editor deve receber do autor para correspondência o seguinte: (a) o motivo da mudança na lista de autores e (b) confirmação por escrito (e-mail, carta) de todos os autores concordando com a adição, remoção ou rearranjo. No caso de adição ou remoção de autores, isso inclui a confirmação do autor adicionado ou removido.

Somente em circunstâncias excepcionais, o editor aceitará a adição, supressão ou rearranjo de autores após o manuscrito ter sido aceito. Enquanto o editor estiver avaliando o pedido, a publicação do manuscrito permanecerá suspensa. Se o manuscrito já tiver sido publicado on-line, qualquer solicitação aprovada pelo editor resultará em uma retificação.

### *Resultados dos ensaios clínicos*

Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de pesquisa que designe prospectivamente participantes humanos ou grupos de seres humanos a uma ou mais intervenções relacionadas à saúde, para avaliar os efeitos dos desfechos de saúde. As intervenções relacionadas à saúde incluem qualquer intervenção realizada para modificar um desfecho biomédico ou relacionado à saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, intervenções alimentares e mudanças nos procedimentos de cuidados). Os desfechos de saúde

incluem quaisquer medidas biomédicas ou relacionadas à saúde obtidas em pacientes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos.

De acordo com a posição do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), a revista não aceitará os resultados publicados no mesmo registro de ensaios clínicos no qual o registro primário seja uma publicação anterior se os resultados publicados forem apresentados sob a forma de um breve resumo ou tabela estruturados (menos de 500 palavras). No entanto, a divulgação de resultados em outras circunstâncias (por exemplo, reuniões de investidores) é desencorajada e pode impedir a aceitação do manuscrito. Os autores devem divulgar em sua totalidade as publicações em registros de resultados do mesmo trabalho ou relacionados a ele.

#### *Relatos de ensaios clínicos*

Ensaio controlado randomizado devem ser apresentados de acordo com as diretrizes CONSORT. Na submissão do manuscrito, os autores devem fornecer a lista de verificação CONSORT acompanhada de um fluxograma que mostre o progresso dos pacientes ao longo do ensaio, incluindo recrutamento, inscrição, randomização, remoção e conclusão, e uma descrição detalhada do procedimento de randomização. A lista de verificação CONSORT e o modelo do fluxograma estão disponíveis no seguinte link: <http://www.consort-statement.org/>. Acesse <http://www.equator-network.org/> para informações sobre as diretrizes a serem seguidas na pesquisa em saúde para esse tipo de artigo.

#### *Registro de ensaios clínicos*

A inclusão em um registro público de ensaios clínicos é uma condição para a publicação de ensaios clínicos nesta revista, de acordo com as recomendações do *International Committee of Medical Journal Editors*. Os ensaios devem ser registrados no início ou antes da inclusão dos pacientes. O número de registro do ensaio clínico deve ser incluído no fim do resumo do artigo. Estudos puramente observacionais (aqueles em que a designação da intervenção médica não está a critério do investigador) não exigirão registro.

#### *Direitos autorais*

Após a aceitação de um artigo, os autores devem assinar o *Journal Publishing Agreement* (Acordo de Publicação de Artigo) (ver mais informações sobre esse item) de forma a atribuir à Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) os direitos autorais do manuscrito e de quaisquer tabelas, ilustrações ou outro material submetido para publicação como parte do manuscrito (o "Artigo") em todas as formas e mídias (já conhecidas ou desenvolvidas posteriormente), em todo o mundo, em todos os idiomas, por toda a duração dos direitos autorais, efetivando-se a partir do momento em que o Artigo for aceito para publicação. Um e-mail será enviado ao autor para correspondência confirmando o recebimento do manuscrito junto com o *Journal Publishing Agreement* ou um link para a versão on-line desse acordo.

#### ***Direitos do Autor***

Como autor, você (ou seu empregador ou instituição) tem certos direitos de reuso do seu trabalho. Mais informações.

#### *A Elsevier apoia o compartilhamento responsável*

Descubra como você pode compartilhar sua pesquisa publicada nas revistas da Elsevier.

#### *Papel da Fonte de Financiamento*

Deve-se identificar quem forneceu apoio financeiro para a realização da pesquisa e/ou preparação do artigo e descrever brevemente o papel do(s) patrocinador(es), se houver, no delineamento do estudo; na coleta, análise e interpretação de dados; na redação do manuscrito; e na decisão de enviar o artigo para publicação. Se a fonte (ou fontes) de financiamento não teve (ou tiveram) tal participação, isso deve ser mencionado.

#### *Acesso aberto*

Esta revista é uma revista revisada por pares, de acesso aberto subsidiado pelo qual a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) arca com a maior parte dos custos de publicação da revista.

Autores de artigos submetidos a partir de 1º de setembro de 2018, que sejam aceitos para publicação no *Jornal de Pediatria*, deverão pagar uma taxa de publicação à SBP a fim de contribuir com os custos de publicação. Ao submeterem o manuscrito a esta revista, os autores concordam com esses termos.

#### **Valores**

Se qualquer um dos autores for associado quíte com a SBP: R\$ 1.500,00 por manuscrito aceito

Se nenhum dos autores for associado à SBP: R\$ 2.200,00 por manuscrito aceito

Autor estrangeiro: USD 1.000,00 por manuscrito aceito.

Quando o manuscrito for aceito para publicação, os autores receberão instruções sobre a taxa de publicação. Para mais informações, por favor, entre em contato com [assessoria@jped.com.br](mailto:assessoria@jped.com.br).

### **Direitos do usuário**

A permissão de reuso é definida pela seguinte licença de usuário final:

*Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)*

Para fins não comerciais, permite que outros distribuam e copiem o artigo, e o incluam em um trabalho coletivo (como uma antologia), desde que se dê crédito ao(s) autor(es) e desde que não se altere ou modifique o artigo.

### *Elsevier Publishing Campus*

O Elsevier Publishing Campus ([www.publishingcampus.com](http://www.publishingcampus.com)) é uma plataforma on-line que oferece palestras gratuitas, treinamento interativo e conselhos profissionais para apoiá-lo na publicação de sua pesquisa. A seção College of Skills oferece módulos sobre como preparar, escrever e estruturar seu artigo e explica como os editores analisarão o seu artigo quando ele for submetido para publicação. Use esses recursos para garantir que sua publicação seja a melhor possível.

### *Idioma (uso e serviços de edição)*

Por favor, escreva o seu texto em inglês de boa qualidade (o inglês americano é usado nesta revista).

Os autores que sentirem necessidade de edição do manuscrito na língua inglesa, para eliminar possíveis erros gramaticais ou ortográficos de forma a atender à demanda do correto uso do inglês científico, podem contratar o Serviço de Edição da Língua Inglesa disponível no WebShop da Elsevier.

### *Consentimento Informado e detalhes do paciente*

Estudos envolvendo pacientes ou voluntários requerem a aprovação do comitê de ética e o consentimento informado, que devem ser documentados no artigo. Consentimentos, permissões e desobrigações pertinentes devem ser obtidos sempre que um autor desejar incluir detalhes de casos ou outras informações pessoais ou imagens de pacientes e de quaisquer outros indivíduos em uma publicação da Elsevier. Os consentimentos por escrito devem ser mantidos pelo autor e cópias dos consentimentos ou provas de que tais consentimentos foram obtidos devem ser fornecidos à Elsevier mediante solicitação. Para mais informações, reveja a Política da Elsevier sobre o Uso de Imagens ou Informações Pessoais de Pacientes ou Outros Indivíduos. A menos que você tenha permissão por escrito do paciente (ou, se for o caso, dos parentes mais próximos ou tutores), os detalhes pessoais de qualquer paciente incluído em qualquer parte do artigo e em qualquer material complementar (incluindo todas as ilustrações e vídeos) devem ser removidos antes da submissão.

### *Submissão*

Nosso sistema de submissão on-line é um guia passo-a-passo dos procedimentos para inserção dos detalhes do seu manuscrito e para o upload de seus arquivos. O sistema converte os arquivos de seu artigo em um único arquivo PDF usado no processo de revisão por pares (peer-review). Arquivos editáveis (por exemplo, Word, LaTeX) são necessários para compor seu manuscrito para publicação final. Toda a correspondência, incluindo a notificação da decisão do Editor e os pedidos de revisão, são enviados por e-mail.

### *Submeta seu manuscrito*

Por favor envie o seu manuscrito por meio do site <https://www.editorialmanager.com/jpediatria>.

## **PREPARAÇÃO**

### *Revisão duplo-cega*

Esta revista usa revisão duplo-cega, o que significa que as identidades dos autores não são conhecidas pelos revisores e vice-versa. Mais informações estão disponíveis em nosso site. Para facilitar o processo, deve-se incluir separadamente o seguinte:

**Página de abertura (com detalhes do autor):** deve incluir o título, os nomes dos autores, as afiliações, os agradecimentos e qualquer Declaração de Interesse, e o endereço completo do autor para correspondência, incluindo um endereço de e-mail.

**Manuscrito cego (sem detalhes do autor):** O corpo principal do artigo (incluindo referências, figuras, tabelas e quaisquer agradecimentos) não deve incluir nenhuma identificação, como os nomes ou afiliações dos autores.

#### *Uso de Processador de Texto*

É importante que o arquivo seja salvo no formato original do processador de texto utilizado. O texto deve estar em formato de coluna única. Mantenha o layout do texto o mais simples possível. A maioria dos códigos de formatação será removida e substituída no processamento do artigo. Em particular, não use as opções do processador de texto para justificar texto ou hifenizar palavras. Destaques como negrito, itálico, subscripto, sobrescrito, etc. podem ser usados. Ao preparar tabelas, se você estiver usando uma grade na criação das tabelas, use apenas uma grade para cada tabela individualmente, e não uma grade para cada linha. Se nenhuma grade for utilizada, use a tabulação, e não espaços, para alinhar as colunas. O texto eletrônico deve ser preparado de forma muito semelhante ao dos manuscritos convencionais (veja também o *Guia para Publicar com a Elsevier*). Observe que os arquivos de origem das figuras, das tabelas e dos gráficos serão necessários, independentemente se você irá embuti-los ou não no texto. Veja também a seção sobre imagens eletrônicas.

Para evitar erros desnecessários, é aconselhável usar as funções "verificação ortográfica" e "verificação gramatical" do seu processador de texto.

#### *Estrutura do Artigo*

##### *Subdivisão – Seções não numeradas*

O texto principal nos **artigos originais** deve conter as seguintes seções, indicadas por uma legenda: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. As seções nos **artigos de revisão** podem variar dependendo do tópico tratado. Sugerimos que os autores incluam uma breve introdução, na qual eles expliquem (da perspectiva da literatura médica) a importância daquela revisão para a prática da pediatria. Não é necessário descrever como os dados foram selecionados e coletados. A seção de conclusões deve correlacionar as ideias principais da revisão para possíveis aplicações clínicas, mantendo generalizações dentro do escopo do assunto sob revisão.

##### *Introdução*

Indique os objetivos do trabalho e forneça um background adequado, evitando uma avaliação detalhada da literatura ou um resumo dos resultados. Faça uma introdução breve, incluindo apenas referências estritamente relevantes para sublinhar a importância do tópico e para justificar o estudo. No fim da introdução, os objetivos do estudo devem estar claramente definidos.

##### *Materiais e Métodos*

Forneça detalhes suficientes para viabilizar a reprodução do trabalho. Métodos já publicados devem ser indicados por uma referência: apenas as modificações relevantes devem ser descritas. Esta seção deve descrever a população estudada, a amostra a ser analisada e os critérios de seleção; também deve definir claramente as variáveis em estudo e descrever detalhadamente os métodos estatísticos empregados (incluindo referências apropriadas sobre métodos estatísticos e software). Procedimentos, produtos e equipamentos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. Deve ser incluída uma declaração relativa à aprovação pelo comitê de ética de pesquisa (ou equivalente) da instituição em que o trabalho foi realizado.

##### *Resultados*

Os resultados do estudo devem ser apresentados de forma clara e objetiva, seguindo uma sequência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Use figuras no lugar de tabelas para apresentar dados extensos.

##### *Discussão*

Os resultados devem ser interpretados e comparados com dados publicados anteriormente, destacando os aspectos novos e importantes do presente estudo. Devem-se discutir as implicações dos resultados e as limitações do estudo, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas ao fim da seção Discussão, levando em consideração a finalidade do trabalho. Relacione as conclusões com os objetivos iniciais do estudo, evitando declarações não

embasadas pelos achados e dando a mesma ênfase aos achados positivos e negativos que tenham importância científica similar. Se relevante, inclua recomendações para novas pesquisas.

### *Informações essenciais sobre a página de abertura*

A página de abertura deve conter as seguintes informações: a) título conciso e informativo. Evite termos e abreviaturas desnecessários; evite também referências ao local e/ou cidade onde o trabalho foi realizado; b) título curto com não mais de 50 caracteres, incluindo espaços, mostrado nos cabeçalhos; c) nomes dos autores (primeiro e último nome e iniciais do meio) e o ORCID ID. O ORCID ID deve estar na página de abertura e, também, no perfil do EVISE de todos os autores. Para isso, o autor deve ir em Update your Details, campo ORCID. Se algum dos autores não tem esta ID, deve registrar-se em <https://orcid.org/register>; d) grau acadêmico mais elevado dos autores; e) endereço de e-mail de todos os autores; f) se disponível, URL para o curriculum vitae eletrônico ("Currículo Lattes" para autores brasileiros, ORCID etc.) g) contribuição específica de cada autor para o estudo; h) declaração de conflitos de interesse (escreva nada a declarar ou divulgue explicitamente quaisquer interesses financeiros ou outros que possam causar constrangimento caso sejam revelados após a publicação do artigo); i) instituição ou serviço com o/a qual o trabalho está associado para indexação no Index Medicus/MEDLINE; j) nome, endereço, número de telefone, número de fax e e-mail do autor para correspondência; k) nome, endereço, número de telefone, número de fax e e-mail do autor encarregado do contato pré-publicação; l) fontes de financiamento, ou nome de instituições ou empresas fornecedoras de equipamentos e materiais, se aplicável; m) contagem de palavras do texto principal, sem incluir resumo, agradecimentos, referências, tabelas e legendas para figuras; n) contagem de palavras do resumo; o) número de tabelas e figuras.

### **Resumo**

É necessário um resumo conciso e factual. O resumo deve indicar de forma breve o objetivo da pesquisa, os principais resultados e as conclusões mais importantes. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ser compreendido sozinho. Por esse motivo, as referências devem ser evitadas, mas, se necessário, cite o(s) autor(es) e ano(s). Além disso, abreviações não padrão ou incomuns devem ser evitadas, mas, se forem essenciais, devem ser definidas em sua primeira menção no próprio resumo. O resumo não deve ter mais de 250 palavras ou 1.400 caracteres. Não inclua palavras que possam identificar a instituição ou cidade onde o estudo foi realizado, para facilitar a revisão cega. Todas as informações no resumo devem refletir com precisão o conteúdo do artigo. O resumo deve ser estruturado conforme descrito a seguir:

### **Resumo para artigos originais**

**Objetivo:** Declarar por que o estudo foi iniciado e as hipóteses iniciais. Defina com precisão o objetivo principal do estudo; apenas os objetivos secundários mais relevantes devem ser listados. **Método:** Descrever o desenho do estudo (se apropriado, indique se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), local (se apropriado, descreva o nível de atendimento, isto é, se primário, secundário ou terciário, clínica privada ou instituição pública, etc.), pacientes ou participantes (critérios de seleção, número de casos no início e no final do estudo etc.), intervenções (incluem informações essenciais, como métodos e duração do estudo) e critérios utilizados para medir os resultados. **Resultados:** Descrever os achados mais importantes, os intervalos de confiança e a significância estatística dos achados. **Conclusões:** Descrever apenas conclusões que refletem o objetivo do estudo e fundamentadas por suas descobertas. Discutir possíveis aplicações das descobertas, com igual ênfase em resultados positivos e negativos de mérito científico similar.

### **Resumo para artigos de revisão**

**Objetivo:** Explicar por que a revisão foi realizada, indicando se a mesma se concentra em um fator especial, tal como etiologia, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico da doença. **Fontes:** Descrever todas as fontes de informação, definindo bancos de dados e anos pesquisados. Indicar brevemente os critérios de seleção dos artigos para a revisão e avaliar a qualidade da informação. **Resumo dos achados:** Indique os principais achados quantitativos ou qualitativos. **Conclusões:** Indique suas conclusões e sua aplicação clínica, mantendo generalizações dentro do escopo do assunto sob revisão.

### *Palavras-chave*

Imediatamente após o resumo, forneça um máximo de 6 palavras-chave, utilizando a ortografia americana e evitando termos gerais e plurais e múltiplos conceitos (evite, por exemplo, "e", "de"). Use poucas abreviações: apenas aquelas firmemente estabelecidas no campo de pesquisa podem ser

escolhidas. Essas palavras-chave serão usadas para fins de indexação. Por favor, utilize os termos listados no *Medical Subject Headings (MeSH)*, disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando descritores adequados não estiverem disponíveis, novos termos podem ser utilizados.

#### **Abreviações**

Seja moderado no uso de abreviações. Todas as abreviações devem ser explicadas em sua primeira menção no texto. As abreviações não padrão no campo da pediatria devem ser definidas em uma nota de rodapé a ser colocada na primeira página do artigo. Evite o uso de abreviações no resumo; aquelas que são inevitáveis no resumo devem ser definidas em sua primeira menção, bem como na nota de rodapé. Assegure-se da consistência das abreviações em todo o artigo.

#### **Agradecimentos**

Agrupe os agradecimentos em uma seção separada ao fim do artigo antes das referências e, portanto, não os inclua na página de abertura, como uma nota de rodapé para o título ou de outra forma. Liste aqui os indivíduos que forneceram ajuda durante a pesquisa (por exemplo, fornecendo ajuda linguística, assistência escrita ou prova de leitura do artigo, etc.). Somente indivíduos ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas não são qualificados para autoria, devem ser mencionados. Os indivíduos citados nesta seção devem concordar por escrito com a inclusão de seus nomes, uma vez que os leitores podem inferir o endosso das conclusões do estudo.

#### **Formatando as fontes de financiamento**

Listar as fontes de financiamento usando a forma padrão para facilitar o cumprimento dos requisitos do financiador:

Financiamento: Esse trabalho recebeu financiamento do National Institutes of Health [números dos financiamentos xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [número do financiamento zzzz]; e dos United States Institutes of Peace [número do financiamento aaaa].

Não é necessário incluir descrições detalhadas sobre o programa ou tipo de financiamento e prêmios. Quando a verba recebida é parte de um financiamento maior ou de outros recursos disponíveis para uma universidade, faculdade ou outra instituição de pesquisa, cite o nome do instituto ou organização que forneceu o financiamento.

Se nenhum financiamento foi fornecido para a pesquisa, inclua a seguinte frase:

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

#### **Unidades**

Siga as regras e convenções internacionalmente aceitas: use o sistema internacional (SI) de unidades. Se outras unidades forem mencionadas, forneça seu equivalente em SI.

#### **Fórmulas matemáticas**

Por favor, cite equações matemáticas como texto editável e não como imagens. Apresente fórmulas simples de acordo com o texto normal sempre que possível e use a barra oblíqua (/) em vez de uma linha horizontal para pequenos termos fracionários, por exemplo, X/Y. Em princípio, as variáveis devem ser apresentadas em itálico. Potências de e são frequentemente mais convenientemente indicadas pela exponencial. Numere consecutivamente quaisquer equações a serem exibidas separadamente do texto (se referidas explicitamente no texto).

#### **Notas de rodapé**

Notas de rodapé não devem ser usadas. Em vez disso, incorpore as informações relevantes no texto principal.

#### **Imagens**

##### **Manipulação de imagem**

Embora seja aceito que os autores às vezes precisem manipular imagens para obter maior clareza, a manipulação para fins de dolo ou fraude será vista como abuso ético científico e será tratada de acordo. Para imagens gráficas, esta revista aplica a seguinte política: nenhum recurso específico pode ser aprimorado, obscurecido, movido, removido ou introduzido em uma imagem. Os ajustes de brilho, contraste ou equilíbrio de cores são aceitáveis se, e enquanto não obscurecerem ou eliminarem qualquer informação presente no original. Os ajustes não lineares (por exemplo, alterações nas configurações de gama) devem ser divulgados na legenda da figura.

### *Imagens eletrônicas*

#### *Pontos Gerais*

- Certifique-se de usar letras uniformes e dimensionamento de suas imagens originais.
- Incorpore as fontes usadas se o aplicativo fornecer essa opção.
- Prefira usar as seguintes fontes em suas ilustrações: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol ou use fontes similares.
- Numere as ilustrações de acordo com sua sequência no texto.
- Use uma convenção de nomeação lógica para seus arquivos de imagens.
- Forneça legendas para ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas às dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração como um arquivo separado.

Um guia detalhado sobre imagens eletrônicas está disponível.

**Você é convidado a visitar este site; alguns trechos das informações detalhadas são fornecidos aqui.**

#### *Formatos*

Se as suas imagens eletrônicas forem criadas em um aplicativo do Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), forneça "como está" no formato de documento original.

Independentemente do aplicativo utilizado que não seja o Microsoft Office, quando sua imagem eletrônica for finalizada, utilize "Salvar como" ou converta as imagens para um dos seguintes formatos (observe os requisitos de resolução para desenhos em linha contínua, meio-tom e combinações de desenho/meio-tom descritos a seguir).

EPS (ou PDF): Desenhos vetoriais, incorporar todas as fontes utilizadas.

TIFF (ou JPEG): Fotografias em cores ou em tons de cinza (meios-tons), mantenha um mínimo de 300 dpi.

TIFF (ou JPEG): Desenho de linha de bitmap (pixels pretos e brancos puros), mantenha um mínimo de 1000 dpi.

TIFF (ou JPEG): Combinações de linha de bitmap/meio-tom (colorido ou escala de cinza), mantenha um mínimo de 500 dpi.

#### **Por favor não:**

- Forneça arquivos otimizados para o uso da tela (por exemplo, GIF, BMP, PICT, WPG); esses formatos tipicamente têm um baixo número de pixels e um conjunto limitado de cores;
- Forneça arquivos com resolução muito baixa;
- Envie gráficos desproporcionalmente grandes para o conteúdo.

#### *Imagens Coloridas*

Por favor certifique-se de que os arquivos de imagens estão em um formato aceitável (TIFF [ou JPEG], EPS [ou PDF] ou arquivos do MS Office) e com a resolução correta. Se, juntamente com o seu artigo aceito, você enviar figuras de cor utilizáveis, a Elsevier assegurará, sem custo adicional, que essas figuras aparecerão em cores (por exemplo, ScienceDirect e outros sites).

#### *Serviços de Ilustração*

O Elsevier's WebShop oferece serviços de ilustração aos autores que estão se preparando para enviar um manuscrito, mas estão preocupados com a qualidade das imagens que acompanham o artigo. Os experientes ilustradores da Elsevier podem produzir imagens científicas, técnicas e de estilo médico, bem como uma gama completa de quadros, tabelas e gráficos. O "polimento" da imagem também está disponível; nossos ilustradores trabalham suas imagens e as aprimoram para um padrão profissional. Visite o site para saber mais a respeito disso.

#### *Legendas de figuras*

Certifique-se de que cada figura tenha uma legenda. Forneça as legendas separadamente, não anexadas às figuras. Uma legenda deve incluir um breve título (não na figura em si) e uma descrição da ilustração. Mantenha o texto curto nas ilustrações propriamente ditas, mas explique todos os símbolos e abreviações utilizados.

#### *Tabelas*

Por favor, envie as tabelas como texto editável e não como imagem. As tabelas podem ser colocadas

ao lado do texto relevante no artigo, ou em páginas separadas no fim. Numere as tabelas de forma consecutiva de acordo com sua ordem no texto e coloque as notas de tabela abaixo do corpo da mesma. Seja moderado no uso das tabelas, e assegure-se de que os dados apresentados nas mesmas não duplicam os resultados descritos em outro lugar no artigo. Evite usar grades verticais e sombreamento nas células da tabela.

## Referências

### Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). Qualquer referência citada no resumo deve ser fornecida na íntegra. Não recomendamos o uso de resultados não publicados e comunicações pessoais na lista de referências, mas eles podem ser mencionados no texto. Se essas referências estiverem incluídas na lista de referências, elas devem seguir o estilo de referência padrão da revista e devem incluir uma substituição da data de publicação por "Resultados não publicados" ou "Comunicação pessoal". A citação de uma referência como *in press* implica que o item foi aceito para publicação.

### Links de referência

Maior exposição da pesquisa e revisão por pares de alta qualidade são asseguradas por links on-line às fontes citadas. Para permitir-nos criar *links* para serviços de resumos e indexação, como Scopus, CrossRef e PubMed, assegure-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Lembre-se que sobrenomes, títulos de revistas/livros, ano de publicação e paginação incorretos podem impedir a criação de *links*. Ao copiar referências, por favor tenha cuidado, porque as mesmas já podem conter erros. O uso do DOI — Identificador de objeto digital (Digital Object Identifier) é encorajado.

Um DOI pode ser usado para citar e criar um *link* para artigos eletrônicos em que um artigo está *in press* e detalhes de citação completa ainda não são conhecidos, mas o artigo está disponível on-line. O DOI nunca muda, então você pode usá-lo como um *link* permanente para qualquer artigo eletrônico.

Um exemplo de uma citação usando um DOI para um artigo que ainda não foi publicado é: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). A seismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000894>. Por favor, observe que o formato dessas citações deve seguir o mesmo estilo das demais referências no manuscrito.

### Referências da Web

A URL completa deve ser fornecida e a data em que a referência foi acessada pela última vez. Qualquer informação adicional, se conhecida (DOI, nomes de autores, datas, referência a uma publicação-fonte etc.), também deve ser fornecida. As referências da Web podem ser listadas separadamente (por exemplo, após a lista de referências) sob um título diferente, se desejado, ou podem ser incluídas na lista de referência.

### Referências de dados

Esta revista sugere que você cite conjuntos de dados subjacentes ou relevantes em seu manuscrito citando-os em seu texto e incluindo uma referência de dados em sua lista de referências. As referências de dados devem incluir os seguintes elementos: nome(s) do(s) autor(es), título do conjunto de dados, repositório de dados, versão (quando disponível), ano e identificador persistente. Adicione [conjunto de dados] imediatamente antes da referência para que possamos identificá-la corretamente como uma referência de dados. O identificador [conjunto de dados] não aparecerá no seu artigo publicado. Os usuários do Mendeley Desktop podem facilmente instalar o estilo de referência para esta revista clicando no seguinte link: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/jornal-de-pediatria>. Ao preparar seu manuscrito, você poderá selecionar esse estilo utilizando os plug-ins do Mendeley para o Microsoft Word ou o LibreOffice.

### Estilo de Referências

As referências devem seguir o estilo Vancouver, também conhecido como o estilo de Requisitos Uniformes, fundamentado, em grande parte, em um estilo do American National Standards Institute, adaptado pela National Library of Medicine dos EUA (NLM) para suas bases de dados. Os autores

devem consultar o *Citing Medicine*, o *Guia de estilo da NLM para autores, editores e editoras*, para obter informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referência. Os autores também podem consultar exemplos de referências ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), em uma lista de exemplos extraídos ou baseados no *Citing Medicine* para fácil uso geral; esses exemplos de referências são mantidos pela NLM. As referências devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto entre colchetes. Não use numeração automática, notas de rodapé ou de pé de página para referências. Artigos não publicados aceitos para publicação podem ser incluídos como referências se o nome da revista estiver incluído, seguido de "in press". Observações e comunicações pessoais não publicadas não devem ser citadas como referências; se for essencial para a compreensão do artigo, essa informação pode ser citada no texto, seguida pelas observações entre parênteses, observação não publicada ou comunicação pessoal. Para mais informações, consulte os "Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas", disponíveis em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>. Na sequência, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo *Jornal de Pediatria*.

#### **Artigos em revistas**

1. Até seis autores: Araújo LA, Silva LR, Mendes FA. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:455-64.
2. Mais de seis autores: Ribeiro MA, Silva MT, Ribeiro JD, Moreira MM, Almeida CC, Almeida-Junior AA, et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88:509-17.
3. Organização como autor: Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants from the Vermont Oxford network: 1998-2003. *Neonatology*. 2010;97: 329-38.
4. Nenhum autor fornecido: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1995;95:314-7.
5. Artigo publicado eletronicamente antes da versão impressa: Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Procianny RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]

#### **Livros**

Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005. p. 146-58.

#### **Estudos Acadêmicos**

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertação]. Mount Pleasant, MI: Central Michigan University; 2002.

#### **CD-ROM**

Anderson SC, Poulsen KB. *Andersons electronic atlas of hematology* [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002.

#### **Homepage/website**

R Development Core Team [Internet]. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2003 [cited 2011 Oct 21]. Available from: <http://www.R-project.org>

#### **Paper presentation**

Bugni VM, Okamoto KY, Ozaki LS, Teles FM, Molina J, Bueno VC, et al. Development of a questionnaire for early detection of factors associated to the adherence to treatment of children and adolescents with chronic rheumatic diseases - "the Pediatric Rheumatology Adherence Questionnaire (PRAQ)". Paper presented at the ACR/ARHP Annual Meeting; November 5-9, 2011; Chicago, IL.

#### **Fonte de abreviações da Revista**

Os nomes das Revistas devem ser abreviados de acordo com a Lista de Abreviações de Palavras do Título.

## *Vídeo*

A Elsevier aceita material de vídeo e sequências de animação para apoiar e aprimorar suas pesquisas científicas. Os autores que têm arquivos de vídeo ou animação que desejam enviar com seu artigo são fortemente encorajados a incluir links para estes dentro do corpo do artigo. Isso pode ser feito da mesma maneira que uma figura ou tabela, referindo-se ao conteúdo de vídeo ou animação e mostrando no corpo do texto onde ele deve ser colocado. Todos os arquivos enviados devem ser devidamente identificados de modo que se relacionem diretamente com o conteúdo do arquivo de vídeo. Para garantir que seu vídeo ou material de animação esteja apropriado para uso, por favor forneça os arquivos em um dos nossos formatos de arquivo recomendados com um tamanho máximo total de 150 MB. Qualquer arquivo único não deve exceder 50 MB. Os arquivos de vídeo e animação fornecidos serão publicados on-line na versão eletrônica do seu artigo nos produtos de web da Elsevier, incluindo o ScienceDirect. Por favor forneça imagens estáticas com seus arquivos: você pode escolher qualquer quadro do vídeo ou animação ou fazer uma imagem separada. Essa imagem estática será usada em vez de ícones padrão, para personalizar o link para seus dados de vídeo. Para obter instruções mais detalhadas, visite nossas páginas de instruções de vídeo.

Nota: uma vez que o vídeo e a animação não podem ser incorporados à versão impressa da revista, por favor forneça o texto para ambas as versões eletrônica e impressa para as partes do artigo que se referem a esse conteúdo.

## *Material suplementar*

Materiais suplementares, como tabelas, imagens e clipes de som, podem ser publicados com seu artigo para aprimorá-lo. Os itens suplementares enviados são publicados exatamente como são recebidos (arquivos do Excel ou PowerPoint aparecerão dessa forma on-line). Por favor, envie seu material junto com o artigo e forneça uma legenda concisa e descritiva para cada arquivo suplementar. Se você deseja fazer alterações no material suplementar durante qualquer etapa do processo, certifique-se de fornecer um arquivo atualizado. Não anote quaisquer correções em uma versão anterior. Por favor, desabilite a opção "Controlar alterações" nos arquivos do Microsoft Office, pois estas aparecerão na versão publicada.

## *DADOS DA PESQUISA*

Esta revista incentiva e permite que você compartilhe dados que suportem a publicação de sua pesquisa onde for apropriado, e permite que você interligue os dados com seus artigos publicados. Dados de pesquisa referem-se aos resultados de observações ou experimentação que validam os achados da pesquisa. Para facilitar a reprodutibilidade e o reuso dos dados, esta revista também o incentiva a compartilhar seu software, código, modelos, algoritmos, protocolos, métodos e outros materiais úteis relacionados com o projeto.

A seguir são mostradas várias maneiras pelas quais você pode associar dados ao seu artigo ou fazer uma declaração sobre a disponibilidade de seus dados ao enviar seu manuscrito. Se estiver compartilhando dados de uma dessas maneiras, você é encorajado a citar os dados em seu manuscrito e na lista de referências. Consulte a seção "Referências" para obter mais informações sobre a citação de dados. Para obter mais informações sobre o depósito, compartilhamento e uso de dados de pesquisa e outros materiais de pesquisa relevantes, visite a página de Dados de Pesquisa.

### *Vinculação de dados*

Se você disponibilizou seus dados de pesquisa em um repositório de dados, é possível vincular seu artigo diretamente ao conjunto de dados. A Elsevier colabora com uma série de repositórios para vincular artigos no ScienceDirect a repositórios relevantes, dando aos leitores acesso a dados subjacentes que lhes dará uma melhor compreensão da pesquisa descrita.

Existem diferentes maneiras de vincular seus conjuntos de dados ao seu artigo. Quando disponível, você pode vincular diretamente seu conjunto de dados ao seu artigo, fornecendo as informações relevantes no sistema de submissão. Para mais informações, visite a página de vinculação de bancos de dados.

Para os repositórios de dados suportados, um banner do repositório aparecerá automaticamente ao lado do seu artigo publicado no ScienceDirect.

Além disso, você pode vincular a dados ou entidades relevantes através de identificadores dentro do texto de seu manuscrito, utilizando o seguinte formato: Banco de Dados: xxxx (por ex., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

#### *Mendeley Data*

Esta revista é compatível com o Mendeley Data, permitindo que você deposite quaisquer dados de pesquisa (incluindo dados brutos ou processados, vídeos, códigos, software, algoritmos, protocolos

e métodos) associados ao seu manuscrito em um repositório de acesso aberto e gratuito. Durante o processo de submissão, depois de fazer o upload de seu manuscrito, você terá a oportunidade de fazer o upload de seus conjuntos de dados relevantes diretamente para o Mendeley Data. Os conjuntos de dados serão listados e estarão acessíveis diretamente aos leitores ao lado do seu artigo publicado on-line.

Para mais informações, visite a página Mendeley Data para Revistas.

#### *Declaração de dados*

Para promover a transparência, encorajamos os autores a declarar a disponibilidade de seus dados ao submeter o artigo. Isso pode ser um requisito da instituição de fomento. Caso seus dados não estejam disponíveis para acesso ou não forem adequados para publicação, você terá a oportunidade de descrever o motivo durante o processo de submissão, afirmando, por exemplo, que os dados da pesquisa são confidenciais. A declaração aparecerá com seu artigo publicado no ScienceDirect. Para obter mais informações, visite a página sobre declaração de dados.

## **APÓS A ACEITAÇÃO**

#### *Disponibilidade do artigo aceito*

Esta revista disponibiliza os artigos on-line o mais rapidamente possível após a aceitação. Um identificador de objeto digital (DOI — Digital Object Identifier) é asignado a seu artigo, tornando-o totalmente citável e pesquisável por título, nome(s) do(s) autor(es) e o texto completo.

#### *Provas*

Um conjunto de provas (em arquivos PDF) será enviado por e-mail para o autor correspondente ou um link será fornecido no e-mail para que os autores possam baixar os próprios arquivos. A Elsevier agora fornece aos autores provas em PDF que podem receber anotações; para isso, você precisará fazer o download do programa Adobe Reader, versão 9 (ou posterior). As instruções sobre como fazer anotações nos arquivos PDF acompanharão as provas (também fornecidas on-line). Os requisitos exatos do sistema são fornecidos no site da Adobe.

Se não desejar usar a função de anotações em PDF, você pode listar as correções (incluindo as respostas ao Formulário de Consulta) e devolvê-las por e-mail. Por favor, liste suas correções citando o número da linha. Se, por qualquer motivo, isso não for possível, marque as correções e quaisquer outros comentários (incluindo as respostas ao Formulário de consulta) em uma impressão de sua prova, escaneie as páginas e devolva-as por e-mail. Por favor, use esta prova apenas para verificar a composição, edição, integridade e exatidão do texto, tabelas e figuras. Alterações significativas no artigo aceito para publicação só serão consideradas nesta etapa com permissão do editor-chefe da revista. Faremos todo o possível para que seu artigo seja publicado com rapidez e precisão. É importante garantir que todas as correções sejam enviadas de volta para nós em uma única comunicação: por favor, verifique atentamente antes de responder, pois a inclusão de quaisquer correções subsequentes não será garantida. A revisão é responsabilidade exclusiva do autor.

## **PERGUNTAS DOS AUTORES**

Visite o Centro de Apoio da Elsevier para encontrar as respostas de que você precisa. Aqui você encontrará tudo, desde Perguntas Frequentes até maneiras de entrar em contato.

Você também pode verificar o status do seu artigo enviado ou verificar quando seu artigo aceito será publicado.