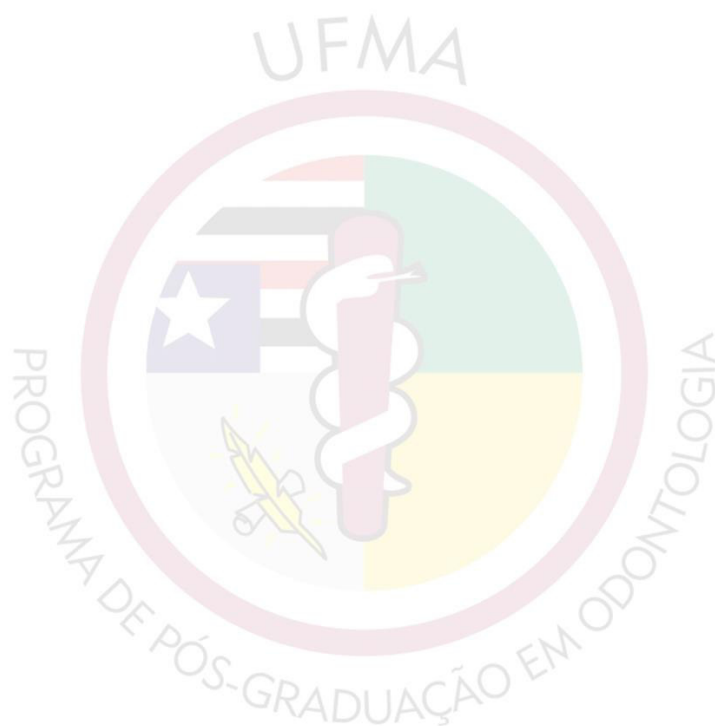




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO



**ANÁLISE DO HEMOGRAMA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS SÉRICOS NA CÁRIE DA
PRIMEIRA INFÂNCIA**



SÃO LUIS

2017

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO**

GISELE QUARIGUASI TOBIAS LIMA

**ANÁLISE DO HEMOGRAMA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS SÉRICOS NA CÁRIE DA PRIMEIRA INFÂNCIA**

SÃO LUÍS

2017

GISELE QUARIGUASI TOBIAS LIMA

**ANÁLISE DO HEMOGRAMA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS SÉRICOS NA CÁRIE DA PRIMEIRA INFÂNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do
título de Doutora em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro

SÃO LUIS

2017

Lima, Gisele Quariguasi Tobias.

ANÁLISE DO HEMOGRAMA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS SÉRICOS NA CÁRIE DA PRIMEIRA INFÂNCIA
/ Gisele Quariguasi Tobias Lima. - 2017.

124 f.

Orientador(a): Cecilia Cláudia Costa Ribeiro. Tese (Doutorado) -
Programa de Pós-graduação em Odontologia/CCBS, Universidade
Federal do Maranhão, Universidade Federal do Maranhão, Programa de
Pós-, 2017.

1. Cárie dentária. 2. Contagem de células sanguíneas. 3. Crianças. 4.
Marcadores inflamatórios. 5. Sacarose. I. Ribeiro, Cecilia Cláudia Costa.
II. Título.

GISELE QUARIGUASI TOBIAS LIMA

**ANÁLISE DO HEMOGRAMA E DOS MARCADORES
INFLAMATÓRIOS SÉRICOS NA CÁRIE DA PRIMEIRA INFÂNCIA**

A Comissão julgadora da Defesa de Tese de Doutorado em Odontologia, em sessão pública realizada no dia 23/ 02 / 2017, considerou a candidata:

() APROVADO

() REPROVADO

1) Examinador:

Profa. Dra. Rubenice Amaral da Silva

2) Examinador:

Prof. Dr. Mário Augusto Brondani

3) Examinador:

Profa. Dra. Meire Coelho Ferreira

4) Examinador:

Profa. Dra. Fernanda Ferreira Lopes

5) Presidente (Orientador):

Profa. Dra. Cecília Cláudia Costa Ribeiro

*“Quando somos mais nós
mesmos, somos mais capazes de
ajudar qualquer pessoa que
também escolha ser ela mesma,
pois elas verão, pelo nosso
exemplo, aquilo que também
poderão ser”*

Darryl Anka

Dedico este trabalho...

*A minha vó Francisca, minha mãe
Socorro, meu marido Zé Antônio e meus
filhos João Pedro e José Guilherme*

***“Por desejarmos, em Deus, estarmos
sempre juntos”***

À Profa. Dra Cecília Ribeiro,

*Por sua retidão, completude, abnegação e
disponibilidade; Por procurar, sempre na
sua simplicidade, direcionar o caminho a
ser seguido, e ainda com a manifestação de
grande prazer em dividir seus valiosos
conhecimentos, fundamentais em minha
vida. Meu mais eterno e terno
agradecimento, inferido a você que tem
grande amor em realizar as funções de
mestre e pesquisadora.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Senhor Pai, meu Deus**, por sempre soprar em meus ouvidos o caminho de amor a ser seguido, e por estar, a todo momento, iluminando minha vida.

Aos meus pais (Wagner- *in memoriam* e Socorro- por ser exemplo divino de mãe e mulher), ao meu marido Zé Antônio, meus filhos João Pedro e José Guilherme, amores de minha vida, meus irmãos (Geisa, Wagner, Geila e Luciana), meus sobrinhos (Rodrigo, Leonardo, Lucas, Isadora, Arthur e Heitor), aos meus sogros (José Antônio e Hélida), cunhados, tios e primos, que sempre me incentivaram em realizar tudo que julguei importante para minha vida. Obrigada pelo amor, alegria, carinho que nos une e por sermos uma família feliz e abençoada

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão**, na pessoa da Profa. Cecília Cláudia Ribeiro, coordenadora do programa, e ao Prof. Darlon Matins Lima, que esteve também à frente da coordenação 2012/2016 e aos demais docentes, discentes e corpo administrativo que conduzem a PPGO com grande desempenho e amor.

À Prof^a. Dr^a. Cláudia Maria Coelho, por sua amizade e por seu empenho em tornar possível a Pós-Graduação em Odontologia em nossa universidade.

A todo o corpo docente, discente e administrativo do **Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão**, em especial ao Departamento de Odontologia II.

Aos professores das disciplinas de Odontopediatria e Clínica Integrada Infantil: Cecília, Rubenice, Beth, Ana Margarida, Pierre, Alex, Tarcísio, Benedito, Soraia, Érica e Luciana pela amizade, carinho e agradável convivência. São sempre incentivadores e apoiadores de minhas realizações!

À querida Cadidja que, sempre muito doce e cuidadosa, me ajudou bastante com seus conhecimentos em microbiologia e, portanto, por tornar possível esse trabalho. A Mayra, que também nos ajudou bastante no Laboratório de Microbiologia da UFMA.

Ao Sr. Ivaldo e a Thais que sempre se disponibilizaram a colaborar com nosso estudo, nos ajudar e apoiar com suas orientações no Laboratório de Microbiologia do Curso de Odontologia.

Às **bolsistas de Extensão**, Dariane e Mayara e as voluntárias Andressa e Arianne que foram fundamentais na realização deste estudo. A vocês meu eterno agradecimento, pois a atenção e colaboração de vocês foram de muita importância para mim e para o nosso estudo.

A Silvinha, minha amiga e braço direito, por todo incentivo, amizade, companheirismo e disponibilidade ao longo desta inesquecível experiência.

Ao Laboratório Gaspar, na pessoa da Ângela Gaspar, à funcionária Tatiana, sempre cuidadosa com as crianças e muito preocupada com o bem-estar delas.

Aos amigos Salete, Alba, Maristela, Vera, Noeme, Waquim, Gilvan, Douglas, Anacleto, Sandoval, Josi, Sr. Cavalcante, Sr. Eliseu, Sr. Erivan, e Bispo Neto, pelo carinho, amizade, respeito, consideração e gratificante convivência. Sempre dispostos a me ajudar.

Aos meus colegas de Curso de Pós-Graduação, Halinna, Luana Cantanhede, Michael, Cadidja, Luana Dias, Luana Diniz, Flávia, Mayara, Mayra, Ana Laissa, Cirene, Mariana Proença, Leonardo Abrantes, Allana, Marjore, Nielsen, Heloiza, Nayra, Lauber, Camila Simas, pelas trocas de conhecimentos, experiências, incentivos e afetuosa convivência que tornaram mais fáceis e prazerosos os obstáculos que enfrentamos no transcorrer do curso.

Aos Gestores, professores e corpo administrativo das creche-escolas, mães, pais e filhos, pela disponibilidade, carinho, envolvimento e consideração, sem os quais este trabalho não seria viável. Meu profundo respeito e agradecimento.

Aos amigos da Conservadora, D. Meire, Márcia, Júnior, Abenilce, Fabiana e a Agente de Portaria Leidiane, que sempre me receberam com carinho e respeito.

Aos amigos e familiares distantes fisicamente, mas que sempre pensaram e torceram por mim.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio financeiro.

Aos amigos, que souberam compreender a jornada longa de dedicação e com isso muitas vezes a ausência necessária, muito obrigada

MINHA ETERNA GRATIDÃO...

RESUMO

Objetivo: A Cárie na Primeira Infância (CPI) tem sido associada a condições sistêmicas como a obesidade e outras carências nutricionais; no entanto, as evidências ainda são frágeis. O presente estudo propôs-se a avaliar condições sistêmicas que possam estar subjacentes à gravidade de cárie na primeira infância. Assim sendo, esta tese foi dividida em dois capítulos: O capítulo I teve como objetivo avaliar os níveis séricos de interleucina- 1β (IL- 1β), interleucina (IL- 6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e lipocalina associada à gelatinase dos neutrófilos humanos (NGAL) associados a maior gravidade da cárie na primeira infância (número de cavidades), em modelo teórico ajustado para as variáveis socioeconômicas e demográficas, escore Z do IMC e consumo de bebidas com açúcar de adição; e o capítulo II teve como objetivo comparar as médias de hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos em crianças com Cárie Grave na Primeira Infância (CPI-G) e livres de cárie e analisar a associação entre esses componentes do hemograma com a presença da CPI-G, em modelos ajustados para variáveis socioeconômicas e demográficas e para o consumo de bebidas ricas em açúcar.

Métodos: Estudo caso-controle foi realizado em São Luis, Maranhão, Brasil, no período de junho de 2015 à setembro de 2016. A amostra foi obtida a partir da aleatorização da amostra original de uma coorte histórica; sendo selecionadas 152 crianças, entre 4 e 5 anos de idade, 72 casos (crianças com CPI) e 80 controles (crianças livres de cárie). Os dados foram obtidos por meio de um questionário estruturado e validado contendo questões socioeconômicas, demográfica aplicado às mães ou responsáveis; de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) e de exame antropométrico, para avaliação do estado nutricional; exame clínico bucal das crianças para aferição de dentes cariados (índice ceo-d); exames de sangue e leitura de marcadores inflamatórios séricos e do hemograma. Para o Artigo 1, foi sugerido modelo de regressão de Poisson para avaliar: a associação entre os fatores sociais, o escore Z do IMC (Índice de Massa Corpórea), consumo de açúcar e gravidade de CPI; e para análise da associação entre os níveis séricos de IL- 1β , IL-6, TNF- α e NGAL e gravidade de CPI com modelo ajustado para variáveis socioeconômicas e demográfica, escore Z do IMC e consumo de bebidas com açúcar de adição. Estimou-se a razão das médias (RM) e os respectivos intervalos de confiança (IC 95%), a um nível de significância de 5%. Para o Artigo 2 foi feito um teste de comparação de médias (Teste T não pareado) das variáveis do hemograma (hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos) em crianças com CPI-G e livres de cárie, e aplicados modelos de Regressão Logística para testar a associação entre os níveis de hemoglobina, de neutrófilos, e eosinófilos e presença de CPI-G e ajustados para renda familiar, escolaridade da mãe, sexo e consumo de bebidas ricas em açúcar, com os coeficientes estimados em OR, intervalos de confiança de 95%, a um nível de significância de 5%.

Resultados: No capítulo 1, maiores tercís dos níveis séricos de IL-6 (2º tercíl- RM= 1,55, IC= 1,14-2,10, $p = 0,005$; 3º tercíl- RM=1,54, IC=1,13-2,09, $p = 0,006$), de TNF- α (3º tercíl- RM=1,33, IC=1,00-1,78, $p=0,040$) e de NGAL (2º tercíl- RM=1,79, IC= 1,10-2,90, $p \leq 0,001$; 3º tercíl- RM=2,04, IC=1,26-3,30, $p = 0,003$) se associaram com a maior gravidade da cárie na primeira infância, e se mantiveram associados mesmo após ajuste para IMC, entretanto após ajuste do modelo para o consumo de bebidas com açúcar de adição, as associações foram mantidas para IL-6, a força de associação do NGAL foi reduzida, e para TNF- α não houve associação. No capítulo 2, menores médias de hemoglobina ($p=0,036$), maiores médias de neutrófilos ($p=0,040$) e de eosinófilos ($p=0,034$) foram encontradas em crianças com CPI-G comparadas às livres de cárie; nos modelos de regressão ajustados para variáveis socioeconômicas, maiores níveis de hemoglobina foram protetores à CPI-G (OR 0,64; IC=0,41-0,97; $p=0,040$) enquanto maiores

níveis de neutrófilos foram indicadores de risco da CPI-G (OR 1,03; IC=1,02-1,06; p=0,040), e após ajuste para a frequência de consumo de bebidas ricas em açúcares, a força de associação desses componentes do hemograma com a CPI-G foi reduzida, sugerindo que a maior frequência de consumo desses açúcares seja fator comum às alterações do hemograma em relação à CPI-G. **Conclusão:** maiores níveis séricos de IL-6, TNF- α e NGAL estão associados à maior gravidade de cárie em crianças, sugerindo presença de inflamação sistêmica subjacente e o excessivo consumo de açúcares de adição parece estar implicado na relação entre maiores níveis séricos TNF- α e NGAL com gravidade da cárie em crianças. Maiores níveis de neutrófilos e de eosinófilos e menores de hemoglobina foram mostrados em crianças com a CPI-G sugerindo que alterações sistêmicas como deficiência de ferro e inflamação devam ser pesquisadas na presença de CPI-G por equipes multidisciplinares de saúde.

Palavras-chave: Cárie dentária. Crianças. Marcadores inflamatórios. Sacarose. Contagem de células sanguíneas.

ABSTRACT

Objective: Early Childhood Caries (ECC) has been associated with systemic conditions such as obesity and other nutritional deficiencies. These associations have not been adequately studied yet. The present study aimed at evaluating systemic conditions that may be underlying the severity of caries in early childhood. The aim of this study was to evaluate the serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and lipocalin associated with human neutrophil gelatinase (NGAL) associated with higher caries severity in early childhood (number of cavities), in a theoretical model adjusted for social variables, BMI Z score and consumption of beverages with added sugar; and Chapter II aimed at comparing the mean hemoglobin, neutrophils and eosinophils in children with Severe Early Childhood Cavities (S-ECC) and carie-free children and also to analyze the association between these components of the hemogram with the presence of S-ECC, in models adjusted for socioeconomic variables and for the consumption of sugar rich beverages. **Methods:** A case-control study was carried out in São Luis, Maranhão, Brazil, from June 2015 to September 2016. The sample was obtained from the randomization of the original sample from a historical cohort; with 152 children aged between 4 and 5 years old, 72 cases (children with ECC) and 80 controls (caries free). The data were obtained through a structured and validated questionnaire containing socioeconomic, demographic and maternal schooling questions applied to mothers or caregivers; a Food Frequency Questionnaire (FFQ) and anthropometric examination, to evaluate the nutritional status; oral clinical examination of children for assessment of decayed teeth (ceo-d index); blood tests and reading of serum inflammatory markers and blood count. For Article 1, a Poisson regression model was suggested to evaluate the association between social factors, the BMI Z score (Body Mass Index), sugar consumption and severity of ECC; and for the analysis of the association between serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and NGAL and severity of ECC with adjusted model for social variables, BMI Z score and consumption of added sugar beverages. The average ratio (AR) and the respective confidence intervals (95% CI) were estimated at a significance level of 5%. For Article 2, a comparison test of the hemogram (hemoglobin, neutrophils and eosinophils) of children with and without S-ECC was performed, and Logistic Regression models were applied to test the association between Levels of hemoglobin, neutrophils, and eosinophils and presence of S-ECC and adjusted for family income, mother's schooling, sex and consumption of sugar-rich beverages, with estimated coefficients in OR, 95% confidence intervals, Significance level of 5%. **Results:** In chapter 1, the highest tertiles of the serum levels of IL-6 (2nd tercile- AR = 1.55, CI = 1.14-2.10, p = 0.005, 3rd tercile- AR = 1.54, CI = 1.13-2.09, p = 0.006), TNF- α (3rd tercile- RM = 1.33, CI = 1.00-1.78, p = 0.040) and NGAL (2nd tercile- AR = 1.79, CI = 1.10-2.90, p $\leq$ 0.001, 3rd tercile- AR = 2.04, CI = 1.26-3.30, p = 0.003) were associated with the highest severity of caries in early infancy, even after adjusting for BMI, however after adjusting the model for the consumption of beverages with added sugar, the associations were maintained for IL-6 the strength of association of NGAL was reduced, and for TNF- α there was no association. In Chapter 2, lower mean hemoglobin levels (p = 0.036), higher mean neutrophils (p = 0.040) and eosinophils (p = 0.034) were found in children with S-ECC compared to caries-free ; in the regression models adjusted for

economic and socioeconomic variables, higher levels of hemoglobin were protective for S-ECC (OR 0.64; IC=0,41-0,97; p=0,040) while higher levels of neutrophils were indicators of risk of S-ECC (OR 1.03; IC=1,02-1,06; p=0,040), and after adjustment for frequency of consumption of sugar-rich beverages, the strength of association of these components with the S-ECC was reduced, suggesting that the higher frequency of consumption of these sugars are a common factor that bind blood-to-blood changes to S-ECC. **Conclusion:** Higher serum levels of IL-6, TNF- α and NGAL are associated with higher caries severity in children, suggesting the presence of underlying systemic inflammation and excessive consumption of added sugars seem to be implicated in the relationship between higher serum levels of TNF- α and NGAL with Severity of caries in children. Higher levels of neutrophils and eosinophils and lower levels of hemoglobin have been shown in children with S-ECC suggesting that systemic alterations such as iron deficiency and inflammation should be investigated in the presence of S-ECC by multidisciplinary health teams.

Keywords: Dental cavity. Children. Inflammatory markers. Sucrose. Blood cell count.

SUMÁRIO

	p
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2. CAPÍTULO I - Existe inflamação sistêmica subjacente à gravidade de cárie na primeira infância?.....	20
3. CAPÍTULO II - Alterações no hemograma em crianças com Cárie Grave na Primeira Infância.....	42
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
REFERÊNCIAS.....	57
APÊNDICE A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Autorização.....	65
APÊNDICE B: Questionário Estruturado Modificado para Avaliação das Condições Sociais Econômicas, de Saúde, Dieta, Higiene Oral e dor de dente.....	68
ANEXO A: Ficha Clínica Odontológica.....	83
ANEXO B : Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA.....	85
ANEXO C: Diretrizes para publicação de trabalhos na Pediatrics.....	92
ANEXO D: Diretrizes para publicação de trabalhos no International Journal of Paediatric Dentistry.....	115

1-REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Conceito e Epidemiologia da Cárie na Primeira Infância

A Cárie na Primeira Infância (CPI) é caracterizada pela presença de qualquer lesão de cárie (cavitada ou não) que ocorra na dentição decídua em crianças até 71 meses de idade. À CPI, adiciona-se o termo “grave”, para caracterizar crianças menores de 36 meses de idade com qualquer sinal de cárie em superfícies lisas; ou com 36-60 meses com uma ou mais superfícies cavitadas, perdidas (por cárie), restauradas (região antero-superior); ou se obedecer a um dos seguintes critérios: 4 ou mais lesões aos 3 anos de idade, 5 ou mais lesões aos 4 anos de idade, ou 6 ou mais lesões aos 5 anos de idade (AAPD, 2008).

A cárie em crianças é considerada um problema de saúde pública e sua distribuição nas populações é desigual e fortemente associada à condição socioeconômica (TRENTESAUX *et al.*, 2014).

No Brasil, crianças aos 5 anos de idade apresentam em média 2 dentes cariados, e mais de 53% dessa população passa pela experiência de cárie (BRASIL, 2011). Além disso, 80% das lesões de cárie não são tratadas até essa idade (BRASIL, 2011).

Nas macrorregiões mais pobres do Brasil (Norte e Nordeste) se observam os piores indicadores da doença, com maior proporção de dentes cariados em relação às regiões Sudeste e Sul, e médias de dentes cariados de 3,04 e 2,55 respectivamente (BRASIL, 2011).

Em um estudo de coorte retrospectiva realizado em 2008 no estado do Maranhão, a prevalência de cárie em crianças de baixa renda na faixa etária de 18 a 24 meses foi de 31,8%, com uma média de 0,8 dente com experiência de cárie (NUNES *et al.*, 2012).

A cárie dentária é considerada a doença crônica não transmissível mais comum na infância, podendo determinar prejuízos no sono, na mastigação, na vida social, no hormônio do crescimento e consequentemente, na qualidade de vida da criança, gerando impactos ao longo de sua vida (SHEIHAM, 2006; LOSSO *et al.*, 2009; FISHER-OWENS, 2014).

1.2 O consumo de açúcares de adição na Primeira Infância

Recentemente, a ingestão de açúcar na dieta, em particular as bebidas açucaradas, tem recebido atenção mundial (HA *et al.*, 2016). Crianças e adolescentes no mundo possuem alta ingestão de alimentos fontes de açúcar de adição, densos em energia e pobres em nutrientes (HA *et al.*, 2016, LOUIE *et al.*, 2016).

Os açúcares são um componente onipresente do abastecimento alimentar, consumidos como um componente natural de muitos alimentos e como adição aos alimentos durante o processamento, preparação ou na mesa (MURPHY; JONHSON 2003). Entretanto, excessos nesse padrão alimentar tem causado efeito direto no sobrepeso e no desenvolvimento da obesidade (WELSH *et al.*, 2005; MALIK *et al.*, 2006, 2010).

A prevalência de sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes aumentou em todo o mundo e atingiu proporções alarmantes (KELLER, BUCHER, 2015). Estudos mostram que o consumo de açúcar de adição, especialmente durante a primeira infância, é fator de risco para a obesidade infantil (HERBST *et al.*, 2011, LINARDAKIS *et al.*, 2008) e doenças cardiovasculares (VOS *et al.*, 2016).

A obesidade infantil além de constituir um fator de risco independente para doenças cardiovasculares (LAVIE *et al.*, 2009) e para o diabetes tipo 2 (VALLADARES-SALGADO *et al.*, 2014) também tem sido associada à presença de Cárie na Primeira Infância (ZAROR *et al.*, 2014). Crianças obesas tem apresentado altos índices de cárie (WERNER *et al.*, 2012; COSTACURTA *et al.*, 2014).

O consumo de açúcar de adição tem sido historicamente associado à cárie dentária, mas alguns dados sugerem um enfraquecimento na relação de açúcar e cárie e referem-se a fatores biológicos e comportamentais como fatores de risco para essa doença (PRICE *et al.*, 2001). Embora haja evidência do papel único dos açúcares na epidemia de cárie no mundo, a importância desse componente como causa de cárie tem sido subestimada (SCRIBNER *et al.*, 2007).

Em 2015, a Organização Mundial de Saúde referiu-se ao aumento da ingestão de açúcares livres, particularmente de bebidas, como preocupante; por isso lançou diretrizes para redução do consumo de açúcares livres para menos de 10% da ingestão total de energia; visando prevenção não só da cárie e da obesidade, mas possivelmente de outras doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) (WHO, 2015).

Países de baixa e média renda enfrentam uma rápida transição nutricional com aumento no índice de massa corporal da população e aumento das taxas de sobrepeso e da obesidade, especialmente advindos do consumo excessivo de carboidratos refinados (POPKIN, 2015). As implicações destas mudanças rápidas na dieta e nas composições corporais incluem a prevalência e gravidade de outras doenças crônicas não-transmissíveis (POPKIN, 2015).

1.3 O consumo de açúcares de adição e inflamação sistêmica

O consumo excessivo de açúcares de adição é prejudicial à saúde sistêmica do indivíduo, pois pode causar um quadro de inflamação crônica, além de resultar em aumento do risco não só da obesidade, como de outras DCNT como diabetes e doenças cardiovasculares (PEARSON *et al.*, 2003; KOLB, MANDRUP-POULSEN, 2010; GREGOR, HOTAMISLIGIL *et al.*, 2011).

O consumo abusivo de bebidas açucaradas é um fator de risco metabólico (MALIK *et al.*, 2010), resultando no depósito de gordura no fígado e visceral (MAERSK *et al.*, 2012). O elevado consumo de açúcares, especialmente das bebidas açucaradas, vem sendo implicado no aumento de marcadores da inflamação sistêmica tais como IL-1, IL-6 e TNF- α (ESPOSITO *et al.*, 2002; GERALDO, ALFENAS, 2008) inclusive em crianças (KOSOVA *et al.*, 2013).

A inflamação de baixo grau é um dos principais mecanismos subjacentes à obesidade (KILIC *et al.*, 2016). O tecido adiposo não é apenas um órgão que armazena energia, é também metabolicamente ativo na regulação de processos fisiológicos e patológicos, incluindo imunidade e inflamação; e segrega certas substâncias bioativas denominadas adipocinas, tais como as interleucinas IL-1, IL-6, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a lipocaína associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), entre outras (MURPHY; JONHSON, 2003; FERNANDEZ-SANCHEZ *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2013).

A IL-1 β é uma das formas moleculares de IL-1; uma potente adipocina pró-inflamatória que age em conjunto com o TNF- α na imunidade inata e na indução da resposta inflamatória (FERRERO-MILIANI *et al.*, 2007). A IL-6 tem sua secreção regulada por fatores, como a dieta e o tecido adiposo que podem ter um efeito sobre o metabolismo através de vários mecanismos, incluindo a expressão de genes específicos

do tecido adiposo, liberação de triglicérides, redução da lipase da lipoproteína e a sensibilidade à insulina (EDER *et al.*, 2009).

O TNF- α é uma adipocina com propriedades pró-inflamatórias importantes na imunidade inata e adaptativa, atua na proliferação celular e nos processos apoptóticos, além de ser importante na avaliação do desenvolvimento da lesão aterosclerótica e na interferência com as vias metabólicas do colesterol (POPA *et al.*, 2007).

O NGAL é uma adipocina que participa no processo inflamatório crônico e apresenta associação com a obesidade, com a resistência à insulina (MORENO-NAVARRETE *et al.*, 2010) e com as doenças cardiovasculares (GOUWELLEEUW *et al.*, 2015). O NGAL é um marcador para uma variedade de doenças associadas ao metabolismo lipídico e desempenha um papel importante na síndrome metabólica induzida por inflamação (MORENO-NAVARRETE *et al.*, 2010).

A obesidade é uma condição subjacente a doenças inflamatórias e metabólicas, portanto a dieta ou padrões alimentares desempenham papéis críticos na obesidade e outras condições fisiopatológicas (LEE *et al.*, 2013).

Com a crescente incidência de doenças cardiovasculares em adultos, a *American Heart Association* propôs limitar o consumo de açúcares de adição para crianças e adolescentes em até 25 g/dia (6 colheres de chá) (AHA, 2016) e recomendou que crianças até os dois anos de idade não tivessem qualquer contato com açúcares de adição na sua alimentação (VOS *et al.*, 2016).

Tendo em vista que: 1) os açúcares de adição estão envolvidos na etiologia tanto da CPI quanto da obesidade (MINHANE *et al.*, 2015), 2) que a cárie e a obesidade estão associadas em crianças (REIFSNIDER *et al.*, 2004; ZAROR *et al.*, 2014; RIBEIRO *et al.*, 2017) e que 3) o consumo excessivo desses açúcares pode resultar no aumento da inflamação sistêmica (LIU *et al.*, 2002; PRICE *et al.*, 2001; SCRIBNER *et al.*, 2007), seria plausível que crianças com CPI possam apresentar inflamação sistêmica subjacente a essa condição. Entretanto, não encontramos estudos que tenham avaliado os níveis séricos de marcadores inflamatórios em crianças com CPI.

1.4 O consumo de açúcares de adição e deficiência de ferro

O consumo excessivo de produtos industrializados ricos em açúcares de adição na infância pode reduzir a ingestão de alimentos que contêm calorias nutricionalmente

adequadas e levar à diminuição da ingestão de micronutrientes, como o ferro e à menores níveis de hemoglobina no sangue (WHO, 2007, 2008; CARVALHO *et al.*, 2015).

A deficiência de ferro é a desordem nutricional mais frequente e generalizada no mundo, atingindo proporções epidêmicas principalmente entre crianças e mulheres nos países em desenvolvimento (WHO, 2007). Nessa condição, a maioria do ferro no organismo do indivíduo é usada para síntese de hemoglobina, necessária no transporte de oxigênio; e essa deficiência nutricional pode levar à anemia por deficiência de ferro, considerada a causa mais comum de anemia no mundo (ÖZDEMİR, 2015).

Níveis significativamente menores de hemoglobina, assim como a anemia por deficiência de ferro já foram associados à CPI (SCHROTH *et al.*, 2013; BANSAL *et al.*, 2016). A hemoglobina é uma proteína presente nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos) que transporta o oxigênio para as células do corpo, usada como medida indireta para deficiência de ferro (INTERPRO, 2005).

É possível que outras alterações sistêmicas sanguíneas ligadas à resposta imune celular estejam presentes em crianças com CPI, visto que o consumo excessivo de açúcares de adição pode resultar em aumento da inflamação, e consequentemente dos níveis séricos de células brancas (LANG, OROSZ, 1955; TALUKDAR *et al.*, 2012).

Os neutrófilos e os eosinófilos são leucócitos polimorfonucleares que determinam resposta imune inata. Os neutrófilos são células fagocíticas e os eosinófilos são células que liberam mediadores inflamatórios (HOKAMA, MACHADO, 1997).

Considerando que quadros de inflamação crônica e de alteração no sistema imune celular possam estar associadas à Cárie na Primeira Infância, considerando ainda que essas alterações devam ser investigadas em crianças com CPI, o presente estudo foi segmentado em dois importantes capítulos;

Capítulo I. Existe inflamação sistêmica subjacente à gravidade de cárie na primeira infância?

Baseando-se nas premissas: 1) que os açúcares de adição estão envolvidos na etiologia tanto da CPI quanto da obesidade; 2) que essas duas doenças crônicas, cárie e obesidade, estão associadas entre si na infância e, 3) que o elevado consumo de açúcares pode resultar no aumento da inflamação sistêmica; esse primeiro estudo assumiu como hipótese que crianças com maior gravidade da cárie na primeira infância estariam com níveis séricos de marcadores inflamatórios alterados.

Dessa forma, esse estudo teve como objetivo analisar a associação entre os níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL) e a gravidade da cárie na primeira infância.

Capítulo II. Alterações no hemograma em crianças com cárie grave na primeira infância.

Como hipótese desse segundo capítulo, assumiu-se que alterações no hemograma estariam presentes em crianças com CPI, sendo o elevado consumo de açúcares de adição um possível fator comum a essas alterações. Assim, o estudo teve por objetivo comparar níveis séricos de hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos em crianças com Cárie Grave na Primeira Infância (CPI-G) com os níveis nas crianças livres de cárie; e analisar a associação entre esses componentes do hemograma com a CPI-G, em modelos ajustados para variáveis socioeconômicas, demográfica e para o consumo de açúcares de adição.

2- CAPÍTULO I

EXISTE INFLAMAÇÃO SISTÊMICA SUBJACENTE À GRAVIDADE DE CÁRIE NA PRIMEIRA INFÂNCIA?

AUTORES: Gisele Quariguasi Tobias Lima^a Me, e Cecília Claudia Costa Ribeiro^b Dra

^a Departamento de Odontologia II, Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão- Av. dos Portugueses, 1966 Campus Bacanga, São Luis-Maranhão. ^b Coordenação da Pós-Graduação em Odontologia, Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão- Av. dos Portugueses, 1966 Campus Bacanga, São Luis-Maranhão.

PALAVRAS-CHAVE: inflamação, cárie dentária, crianças, marcadores séricos

ABREVIATURAS:

AHA- *American Heart Association*

CPI - Cárie na Primeira Infância

DCNT- doença crônica não transmissível

IL-1 β - interleucina 1 β

IL-6 - interleucina 6;

TNF- α - fator de necrose tumoral α

NGAL - Lipocalina Associada à Gelatinase dos Neutrófilos Humanos

IMC - Índice de Massa Corporal

OMS - Organização Mundial de Saúde

DVC - doença cardiovascular

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ceo-d, cariados, extração indicada e obturados por dente

Os autores participaram da concepção e da análise da pesquisa; A aluna da pós-graduação em Odontologia Me Lima e a Dra Ribeiro foram responsáveis pela redação do trabalho; A Dra. Ribeiro teve a responsabilidade primária pelo conteúdo. A aluna da pós-graduação Me Lima participou da fase laboratorial. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Endereço de correspondência para Cecilia Claudia Costa Ribeiro, PhD, Coordenação da Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão 65085-580 Av. dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, MA E-mail: cecilia_ribeiro@hotmail.com.

DIVULGAÇÃO FINANCEIRA: Os autores indicaram não apresentar relação financeira relevante para este divulgar artigo.

FINANCIAMENTO: Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão – FAPEMA.

CONFLITO DE INTERESSES POTENCIAL: Os autores indicaram que não têm potenciais conflitos de interesse para divulgar.

RESUMO

Este estudo assumiu a hipótese de que os níveis séricos de marcadores inflamatórios estariam elevados em crianças com maior gravidade de cárie.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi analisar os níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL) associados a maior gravidade da cárie na primeira infância (número de cavidades).

Métodos: Estudo caso-controle aninhado a uma coorte histórica com crianças de 48 a 71 meses de idade. Os casos (n=72 crianças com CPI-G) e os controles (n= 80 crianças livres de cárie) foram selecionados aleatoriamente a partir da amostra original da coorte. O desfecho de interesse foi a gravidade de cárie na primeira infância, analisada como uma variável discreta (número de dentes com cavidades). As variáveis explicativas foram os níveis séricos dos marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL), sendo o modelo ajustado para sexo, renda familiar e escolaridade materna; escore Z do IMC e consumo de bebidas com açúcar de adição, por meio de regressão de Poisson. Os coeficientes estimados foram expressos por meio de razão das médias (RM), e intervalos de confiança de 95% e valores de $p \leq 0,05$.

Resultados: No modelo ajustado para os fatores socioeconômicos e demográfico, maiores tercís dos níveis séricos de IL6 (2º tercil- RM= 1,55, IC= 1,14-2,10, $p = 0,005$; 3º tercil- RM=1,54, IC=1,13-2,09, $p = 0,006$), de TNF- α (3º tercil- RM=1,33, IC=1,00-1,78, $p=0,040$) e de NGAL (2º tercil- RM=1,79, IC= 1,10-2,90, $p < 0,001$; 3º tercil- RM=2,04, IC=1,26-3,30, $p = 0,003$) se associaram com a maior gravidade da cárie na primeira infância. Após ajuste para IMC, foram mantidas as mesmas associações para todos esses marcadores com à CPI. Após ajuste do modelo para o consumo de bebidas

com açúcar de adição, as associações foram mantidas para IL-6; entretanto a força de associação do NGAL foi reduzida, enquanto para TNF- α perdeu a associação com gravidade de cárie.

Conclusão: Maiores níveis séricos de IL-6, TNF- α e NGAL estão associados ao maior número dentes cariados em crianças, sugerindo presença de inflamação sistêmica subjacente. O excessivo consumo de açúcares de adição parece implicado na relação entre maiores níveis séricos TNF- α e NGAL com a gravidade da cárie em crianças.

IS THERE A SYSTEMIC INFLAMMATION UNDERLYIN CARIES' SEVERITY IN EARLY CHILDHOOD?

AUTHORS: Gisele Quariguasi Tobias Lima^a Me and Cecília Claudia Costa Ribeiro^b Dra

^a Department of Dentistry II, Dentistry Course, Federal University of Maranhão - Av. dos Portugueses, 1966 Bacanga Campus, São Luis-Maranhão. ^b Coordination of the Post-Graduation in Dentistry, Dentistry Course, Federal University of Maranhão- Av. dos Portugueses, 1966 Bacanga Campus, São Luis-Maranhão.

KEYWORDS: inflammation, dental caries, children, serum markers

ABBREVIATIONS:

AHA- American Heart Association

ECC - Early Childhood Caries

CNCD- chronic non-communicable disease

IL-1- β –interleukin- 1 β

IL-6 - interleukin 6

TNF- α - tumor necrosis factor α

NGAL - Lipocalin Associated with Human Neutrophil Gelatinase

BMI - Body Mass Index

WHO - World Health Organization

CVD - cardiovascular disease

CFFC- Consent Form Free and Clarified

dmf-t - Decayed-Missing-Filled per tooth

The authors participated in the conception and analysis of the research. The graduate student in Dentistry Me. Lima and Dr Ribeiro were in charge of writing the paper. Dr. Ribeiro had primary responsibility for the content. The graduate student Me. Lima participated in the laboratory procedures. All the authors read and approved the final manuscript.

Mail address to Cecilia Claudia Costa Ribeiro, PhD, Coordination of Postgraduate in

Dentistry, Federal University of Maranhão 65085-580 Av.dos Portugueses, 1966 - Vila Bacanga, MA E-mail: cecilia_ribeiro@hotmail.com.

FINANCIAL DISCLOSURE: The authors decided not to show relevant financial relation for this article to disclose.

FINANCING: Funded by the Foundation for Research Support and Scientific and Technological Development of Maranhão - FAPEMA.

CONFLICT OF POTENTIAL INTERESTS: The authors showed that they have no potential conflicts of interest to disclose.

ABSTRACT

The present study assumed the hypothesis that serum levels of inflammatory markers would be elevated in children with higher caries severity.

Objective: The present study is aimed at analyzing serum levels of inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, TNF- α , and NGAL) associated with increased caries severity in early childhood (number of cavities).

Methods: Case-control study nested with a historical cohort with children aged 48-71 months. Cases (n = 72 children with S-ECC) and controls (n = 80 caries-free children) were randomly selected from the original cohort sample. The outcome of interest was the severity of dental caries in early childhood, analyzed as a discrete variable (number of teeth with cavities). The explanatory variables were the serum levels of the inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, TNF- α , and NGAL), being the model adjusted for gender, family income and maternal schooling, BMI Z score and consumption of Addition, through the Poisson regression. The estimated coefficients were expressed as average ratios (AR), and 95% confidence intervals and p values ≤ 0.05 .

Results: At the adjusted model for demographic and socio-economic factors, the highest tertiles of serum IL6 levels (2nd tercil- AR = 1.55, CI = 1.14-2.10, p = 0.005, 3rd tercil- AR = 1.54, CI = 1.13-2.09, p = 0.006), TNF- α (3rd tercil- AR = 1.33, CI = 1.00-1.78, p = 0.040) and NGAL (2nd tercil- AR = 1.79, CI = 1.10-2.90, p ≤ 0.001 , AR = 2.04, CI = 1.26 to 3.30, p = 0.003) were associated with greater severity of dental caries in early childhood. After adjusting for BMI, the same associations were kept for all the markers with CPI. After adjusting the model for consumption of beverages with added sugar, the associations were kept for IL6. However, the strength of NGAL association was reduced whereas for TNF- α lost its association with caries severity.

Conclusion: higher serum levels of IL-6, TNF- α and NGAL are associated with a greater

number of decayed teeth in children, suggesting the presence of underlying systemic inflammation. The excessive intake of added sugars seems to be implicated in the relationship shown here between higher serum levels of TNF- α and NGAL with caries severity in children.

1-INTRODUÇÃO

A Cárie na Primeira Infância (CPI) é o exemplo de doença crônica não-transmissível (DCNT) mais comum em crianças na fase pré-escolar^{1,2,3}, sendo caracterizada pelo surgimento de lesões de cárie (cavitadas ou não) em uma ou mais superfícies dentárias em crianças com até 71 meses⁴. A obesidade é uma outra DCNT que apresenta proporções epidêmicas em crianças⁵, e está sendo consistentemente associada à CPI^{6,7}, inclusive em países emergentes⁸.

O consumo excessivo de açúcares tem sido consistentemente implicado na etiologia tanto da cárie^{9,10} quanto da obesidade^{10,11}; sendo recomendada a redução do consumo diário desse componente pela Organização Mundial da Saúde, como estratégia de prevenção não somente da obesidade e da cárie, mas também de outras DCNT¹¹. A American Heart Association (AHA) também recomenda limitar o consumo de açúcares para crianças e adolescentes a fim de diminuir o risco futuro de doença cardiovascular¹².

A inflamação crônica de baixo grau está presente na etiologia das DCNT¹³. Na obesidade, o tecido adiposo é um órgão endócrino que secreta inúmeras adipocinas envolvidas na regulação do estado inflamatório sistêmico, constituindo elo entre o risco metabólico e DCNT¹⁴.

O consumo abusivo de bebidas açucaradas é um fator de risco metabólico¹⁵, resultando no depósito de gordura no fígado e visceral¹⁶. O elevado consumo açúcares, especialmente das bebidas açucaradas, tem implicado no aumento de marcadores da inflamação sistêmica¹⁷⁻¹⁹, inclusive em crianças²⁰.

Baseando-se nas premissas: 1) que os açúcares de adição estão envolvidos na etiologia tanto da CPI quanto da obesidade¹³; 2) que ambas doenças crônicas, cárie e obesidade, estão associadas em crianças⁶⁻⁸ e, 3) que o elevado consumo de açúcares pode resultar no aumento da inflamação sistêmica¹⁷⁻¹⁹, o presente estudo assume como hipótese que crianças com maior gravidade da cárie na primeira infância estariam com níveis séricos de marcadores inflamatórios alterados.

Com nossos maiores esforços, não encontramos outros estudos avaliando a associação dos níveis séricos de marcadores inflamatórios em crianças com CPI. Esse conhecimento é importante, pois a gravidade da cárie na infância poderia sinalizar a

presença de inflamação sistêmica subjacente, e consequentemente para o risco de outras doenças crônicas não transmissíveis.

Dessa forma, esse estudo teve como objetivo analisar a associação entre os níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL) e a gravidade da cárie na primeira infância.

2- DESENHO DA PESQUISA E MÉTODOS

2.1 Caracterização do estudo

A pesquisa consiste em um estudo caso-controle aninhado em uma coorte histórica: “Cárie na Primeira Infância na perspectiva binômio mãe/filho: transmissibilidade de microrganismos ou hábitos de saúde compartilhados?”, para avaliar fatores de risco associados à CPI, representativas de pré-escolares dos sete distritos sanitários de São Luis- MA.

2.2 Seleção dos pacientes e dados da amostra

A partir da amostra da coorte histórica (n=697) 358 crianças apresentaram-se na faixa etária de interesse (48 a 71 meses de idade). Quarenta e duas crianças não foram localizadas, sendo elegíveis 316 crianças para participar do presente estudo. Foi realizada a separação das crianças livres de cárie das crianças com CPI com auxílio da ferramenta “filtro” do software Excel 2010; resultando em 193 crianças livres de cárie e 123 crianças com CPI. Após esse passo, foi feito o uso função “aleatórioentre” do software Excel 2010 para selecionar de forma aleatória 72 casos (crianças com CPI) e 80 controles (crianças livres de cárie), as quais só participaram após assinatura do TCLE (APÊNDICE A) pela mãe ou responsável.

2.3 Coleta de dados

O estudo foi realizado nas creches-escolas no período de março de 2015 a julho de 2016.

Um questionário estruturado e validado foi aplicado às mães ou responsáveis, por meio de entrevista, com questões socioeconômicas e demográfica. Os dados de consumo alimentar da criança foram obtidos do questionário de frequência alimentar (APÊNDICE B).

As crianças foram submetidas a um exame físico geral para obtenção de dados antropométricos (altura em centímetros e peso corporal em Kg). A aferição da estatura foi realizada por um único examinador calibrado ($Kappa=0,86$) com o uso de um Estadiômetro Portátil - Altuxata^R (Belo Horizonte-MG). O peso foi aferido em uma balança digital de precisão calibrada (Filizola PL 200, Filizola^R, São Paulo, Brasil) com variação máxima de 100 g. As medidas foram obtidas de acordo com a padronização para técnica indicada pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional- Sisvan²¹.

Após escovação foi realizado o exame clínico bucal para aferição de dentes cariados, sendo utilizado o índice ceo-d²². Os instrumentos de análise utilizados foram: espelho bucal plano nº5 e sonda exploradora com ponta romba (SSWhite- artigos dentários Ltda-Rio de Janeiro-RJ)²². As crianças foram examinadas sob a luz natural, acomodadas em cadeiras comuns no pátio externo da própria escola. A coleta dos dados foi realizada por um único examinador, previamente calibrado ($kappa$ intraexaminador-0,96) e registrados em ficha clínica (ANEXO A).

2.4 Coleta de sangue

Para os exames de sangue, as crianças se apresentaram nas escolas com jejum de 12 horas. A coleta foi feita pela manhã (7:30 às 8:30h) por um técnico de enfermagem com experiência na realização de procedimentos em crianças. Após a venopunção e retirada de 8 mL de sangue, as alíquotas de soro foram separadas do plasma, armazenadas em congelamento e encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas da Pós-graduação em Odontologia da UFMA para avaliação dos marcadores inflamatórios: IL-1 β , IL6, TNF- α , e NGAL.

Para análise foram selecionadas as seguintes adipocinas: a interleucina 1 β (IL-1 β) que é uma citocina pró-inflamatória marcadora de várias doenças humanas²³ e está entre os mais importantes marcadores de indução da resposta inflamatória²⁴; a interleucina 6 (IL-6), sendo o mediador imune mais comumente avaliado em estudos clínicos e epidemiológicos e por ser causal para o desenvolvimento de doenças relacionadas à inflamação²⁵; o TNF- α é proposto como um marcador útil para o diagnóstico clínico de inflamação numa fase precoce²⁶; e o NGAL por sua participação no processo inflamatório crônico e por apresentar associação com a obesidade e à resistência à insulina²⁷. Escolhemos trabalhar com esses marcadores pela capacidade que eles possuem de medir o grau de inflamação subclínica comum em DCNT, dentre elas a obesidade¹³. Alguns

desses marcadores estão aumentados em indivíduos com alta frequência no consumo de açúcares de adição²⁸.

As concentrações séricas dos marcadores estudados foram avaliadas por meio de Kits Milliplex® Map (multi-analyte panels) Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 e 2 – Immunology Multiplex Assay (HADK1MAG-61-K e HADK2MAG-61-K) Sistema MagPix-Tecnologia xMAP Luminex- (EMD Millipore Corporation, Alemanha), obedecendo as orientações do fabricante.

2.5 Variáveis do estudo

As variáveis explicativas foram os níveis séricos dos marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL). Os marcadores inflamatórios foram medidos em valores absolutos de suas concentrações séricas, sendo essas variáveis posteriormente divididas em tercís para as análises. A IL-1 β foi categorizada em: 1º tercíl (0,52 à 0,87 pg/mL) 2º tercíl (>0,87 a 1,12 pg/mL) e 3º tercíl (>1,12 a 12,93 pg/mL). A IL-6 foi categorizada em: 1º tercíl (0 à 0,89 pg/mL), 2º tercíl (>0,89 a 2,75 pg/mL) e 3º tercíl (>2,75 a 56,43 pg/mL). O TNF α foi categorizado em: 1º tercíl (0,66 a 4,67 pg/mL), 2º tercíl (>4,67 a 8,11 pg/mL) e o 3º tercíl (>8,11 a 23,93 pg/mL). O NGAL foi categorizado em 1º tercíl (27,13 a 157,75 pg/mL), 2º tercíl (>157,75 a 260,85 pg/mL) e o 3º tercíl (>260,85 a 661,44 pg/mL).

O desfecho de interesse foi a gravidade de cárie na primeira infância (número de dentes cariados), sendo categorizada: 0 – nenhum dente cariado/ 1- um dente cariado / 2- dois dentes cariados/ 3- três dentes cariados/ 4- quatro dentes cariados/ 5- cinco dentes cariados e 6- seis ou mais dentes cariados. A gravidade de cárie foi analisada como variável discreta (0 até 6 ou mais dentes cariados) em modelos de regressão de Poisson.

As demais variáveis para ajuste do modelo foram os fatores socioeconômicos e demográfico (sexo, renda e escolaridade materna), o índice de massa corporal (IMC) e o consumo de bebidas com açúcar de adição.

O sexo foi categorizado em: 1- masculino e 2- feminino. A renda familiar foi categorizada de acordo com o recebimento de números de salário mínimo mensal brasileiro: 1- <2 e 2- $\geq$ 2 salários mínimos. A escolaridade materna foi categorizada em anos de estudo: 1. <4 anos de estudo; 2. $\geq$ 4 a < 12 anos de estudo; e 3. de $\geq$ 12 anos de estudo.

O cálculo do Índice de Massa Corporal foi obtido pela razão entre o peso e o quadrado da altura, sendo expresso em escore Z do IMC com o auxílio do software AnthroPlus (versão 3.2.2, January 2011, OMS). Essa variável foi categorizada em: 1. Eutrófico (escore-Z $\leq +1$); 2. Sobrepeso (escore-Z $> +1$ e $< +2$) e 3. Obesidade (escore-Z $\geq +2$)²⁹.

A variável consumo de bebidas com açúcar de adição foi formada pelo consumo dos seguintes itens alimentares: suco de caixa, refrigerante, achocolatado e iogurte, de acordo com os seguintes escores: 0- não consome; 1- até 1 vez por semana; 2- de 2 a 6 vezes por semana; 3- 1 vez por dia; 4- mais de 1 vez por dia. Os escores de consumo de cada bebida foram somados, sendo a frequência de consumo registradas como variável contínua. Essas bebidas ricas em açúcares de adição foram analisadas por serem bastante consumidas nessa faixa etária³⁰ e por serem as principais fontes de calorias discredionárias^{1*} ³¹.

2.6 Análise dos dados

Primeiramente foi feita uma análise descritiva das variáveis de ajuste (sexo, escolaridade materna, renda familiar, escore Z do IMC atual e consumo de bebidas com açúcar de adição), das variáveis explicativas (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL), e da variável desfecho (número de dentes cariados).

Em seguida foi feita análise bruta da associação entre as variáveis explicativas (IL-1 β , IL-6, TNF- α , e NGAL) e a gravidade de cárie em Modelo de Regressão de Poisson (Modelo Bivariado).

As análises ajustadas para variáveis socioeconômicas e demográfica foram: sexo, escolaridade materna, renda familiar. O modelo seguinte foi ajustado para variáveis socioeconômicas e para o escore Z do IMC. O modelo final foi ajustado para as variáveis socioeconômicas e para consumo de bebidas com açúcar de adição. Os coeficientes estimados foram calculados e expressos como razão das médias e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Todas as análises dos modelos de regressão foram realizadas no software STATA (versão 14, Stata Corp, College Station, TX), considerando-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

^{1*} são calorias extra que permanecem depois de todos os requisitos do grupo alimentar terem sido cumpridos.

2.7 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão (parecer nº 275.508) - (ANEXO B), Resolução CNS-466/12 e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada pelas mães ou responsáveis pelas crianças.

As crianças com necessidades de tratamento odontológico foram encaminhadas para tratamento na Clínica de Odontopediatria do curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão. Crianças com alterações nutricionais ou com alterações nos exames de sangue foram encaminhadas para avaliação pelo pediatra.

3- RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as características descritivas das variáveis estudadas em 152 crianças das creches-escolas (72 casos e 80 controles). Verificou-se que a maior frequência da escolaridade materna foi para a categoria 3 (de ≥ 11 anos de estudo) (70,2%). A maioria da amostra (87,5%) tinha renda familiar mensal menor que dois salários mínimos. Do total das crianças, 87,5% eram eutróficos. Em relação a frequência diária de consumo de bebidas ricas em açúcares de adição pelas crianças, observou-se que: 30,92% bebiam suco de caixa; 7,90% refrigerantes; 22,36% achocolatados e 31,58% iogurtes pelo menos 1 vez ao dia ou mais. Da amostra, 52,63% das crianças eram livres de cárie e 13,82% delas apresentavam seis ou mais dentes cariados.

Tabela 1- Distribuição e frequência das variáveis em pré-escolares (n=152) de creches-escolas de São Luis- MA (2015-2016).

Variáveis	n	%
Escolaridade materna (anos)		
<4	9	5,96
≥4 e < 12	36	23,84
≥12	106	70,2
Sexo		
masculino	73	48,03
feminino	79	51,97
Renda familiar (salário mínimo)		
< 2 salários mínimos	133	87,5
≥ 2 salários mínimos	19	12,5
Escore-Z do IMC atual		
Eutrófico (escore-Z ≤+1)	133	87,5
Sobrepeso (escore-Z >+1 e < +2)	9	5,92
Obesidade (escore-Z ≥+2)	10	6,58
Cárie grave na primeira infância (número de dentes cariados)		
nenhum dente cariado	80	52,63
um dente cariado	4	2,63
dois dentes cariados	10	6,58
três dentes cariados	12	7,89
quatro dentes cariados	19	12,5
cinco dentes cariados	6	3,95
seis ou mais dentes cariados	21	13,82
Consumo de suco caixa (frequência)		
não consome	35	23,03
até 1 vez por semana	20	13,16
de 2 a 6 vezes por semana	50	32,89
1 vez por dia	29	19,08
mais de 1 vez por dia	18	11,84
Consumo de refrigerante (frequência)		
não consome	21	13,82
até 1 vez por semana	74	48,68
de 2 a 6 vezes por semana	45	29,61
1 vez por dia	6	3,95
mais de 1 vez por dia	6	3,95
Consumo de achocolatado (frequência)		
não consome	34	22,37
até 1 vez por semana	31	20,39
de 2 a 6 vezes por semana	53	34,87
1 vez por dia	22	14,47
mais de 1 vez por dia	12	7,89
Consumo de iogurte		
não consome	21	13,82
até 1 vez por semana	43	28,29
de 2 a 6 vezes por semana	40	26,32
1 vez por dia	34	22,37
mais de 1 vez por dia	14	9,21
Interleucina- 1β (pg/ml)		
1º tercil 0,52 à 0,87	56	39,16
2º tercil >0,87 a 1,12	45	31,47
3º tercil >1,12 a 12,93	42	29,37
Interleucina- 6 (pg/ml)		
1º tercil 0 à 0,89	53	37,06
2º tercil >0,89 a 2,75	44	30,77
3º tercil >2,75 a 56,43	46	32,17
TNF- α (pg/ml)		
1º tercil 0,66 à 4,67	51	35,66
2º tercil >4,67 à 8,11	47	32,87
3º tercil >8,11 à 23,93	45	31,47
NGAL (pg/ml)		
1º tercil 27,13 à 157,75	26	34,21
2º tercil >157,75 à 260,85	26	34,21
3º tercil >260,85 à 661,44	24	31,58

Na análise bivariada de cada variável de ajuste em associação à CPI observou-se que a maior escolaridade materna (≥ 12 anos de estudo) foi protetora para o maior número de dentes cariados (RM=0,63; IC 0,40-0,98; $p=0,040$). A obesidade foi indicador de risco para maior gravidade de cárie (RM=1,67; IC 1,07-2,60; $p=0,022$). Quanto maior a frequência do consumo das bebidas com açúcares de adição maior foi a gravidade de cárie (RM=1,13; IC 1,09-1,17; $p<0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2- Associação entre as variáveis socioeconômicas e a gravidade da CPI

Variáveis	Análise de Associação
	RM (IC 95%) <i>p</i>
sexo	
masculino	(Ref) 1,11(0,88-1,41) 0,359
feminino	
escolaridade materna (anos)	
<4	(Ref.)
≥ 4 e < 12	0,95(0,59-1,52) 0,848
≥ 12	0,63(0,40-0,98) 0,040
renda familiar (salário mínimo)	
< 2 salários mínimos	(Ref) 1,03(0,71-1,50) 0,858
≥ 2 salários mínimos	
escore-Z do IMC atual	
Eutrófico (escore-Z $\leq +1$)	(Ref.)
Sobrepeso (escore-Z $> +1$ e $< +2$)	1,27(0,74-2,18) 0,385
Obesidade (escore-Z $\geq +2$)	1,67(1,07-2,61) 0,022
consumo de bebidas com açúcar de adição^a	
variação de 0 a 16 vezes	1,13(1,09-1,17) < 0,001
média 6,6	

^a somatório das bebidas (sucos de caixa, achocolatados, refrigerantes e iogurtes)

Na análise bivariada dos marcadores inflamatórios e CPI (Tabela 3, Coluna 1), observou-se que os níveis séricos de IL-6 no segundo (RM=1,69; IC: 1,25-2,28; $p=0,001$) e no terceiro tercís (RM=1,47; IC: 1,09-2,00; $p=0,012$) foram significativamente associados com a maior gravidade de cárie. Os níveis séricos de TNF α no terceiro tercís (RM=1,33; IC:1,00-1,78 $p=0,040$) foram significativamente associados ao maior número de dentes cariados. Os níveis séricos de NGAL no segundo (RM= 1,85; IC: 1,15-2,95; $p=0,010$) e no terceiro tercís (RM= 2,20, IC 1,39-3,49; $p=0,001$) também foram significativamente associados com a maior gravidade de cárie (Tabela 3, Coluna 1).

No modelo multivariado dos marcadores inflamatórios que incluiu ajuste para variáveis socioeconômicas (Tabela 3, Coluna 2), os segundos e terceiros tercís da IL 6 e do NGAL, bem como o maior tercís do TNF- α permaneceram significativamente associados com a gravidade da cárie.

No modelo multivariado dos marcadores inflamatórios que incluiu ajuste para variáveis socioeconômicas e para escore Z do IMC (Tabela 3, Coluna 3), maiores níveis de IL-6 e NGAL no segundo e terceiro tercis mantiveram associação significativa com a gravidade de cárie, enquanto para o TNF- α a significância foi limítrofe.

No modelo multivariado que incluiu ajuste para variáveis socioeconômicas e para consumo de bebidas com açúcares de adição (Tabela 3, Coluna 4), os níveis séricos de IL-6 nos segundo e terceiro tercis se mantiveram significativamente associados à gravidade da cárie; enquanto os níveis séricos do NGAL no segundo tercil e do TNF- α no maior tercil perderam associação com a gravidade da cárie. Os níveis séricos de NGAL no terceiro tercil mantiveram associação significativa com o maior número de dentes cariados, porém com intensidade reduzida, ou seja com menor RM.

Tabela 3- Regressão de Poisson das variáveis explicativas sobre a gravidade da CPI

Variáveis	Análise ^a Bruta	Análise ^a de Modelo Ajustada para fatores sociais ^b	Análise ^a de Modelo Ajustada para fatores sociais e Z escore do IMC ^c	Análise ^a de Modelo Ajustada para fatores sociais e bebidas com açúcar de adição ^d
	RM (IC 95%) <i>p</i>	RM (IC 95%) <i>p</i>	RM (IC 95%) <i>p</i>	RM (IC 95%) <i>p</i>
Interleucina 1β (pg/mL)				
1º tercil 0,52 à 0,87	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
2º tercil >0,87 a 1,12	1,09(0,82-1,45) 0,518	1,01(0,75-1,35) 0,942	1,03(0,76-1,38) 0,827	1,17(0,87-1,58) 0,282
3º tercil >1,12 a 12,93	1,05(0,79-1,41) 0,701	1,05(0,78-1,41) 0,723	1,03(0,77-1,38) 0,820	1,29(0,95-1,75) 0,095
Interleucina 6 (pg/mL)				
1º tercil 0 à 0,89	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
2º tercil >0,89 a 2,75	1,69(1,25-2,28) 0,001	1,55(1,14-2,10) 0,005	1,53(1,13-2,08) 0,006	1,48(1,09-2,02) 0,012
3º tercil >2,75 a 56,43	1,47(1,09-2,00) 0,012	1,54(1,13-2,09) 0,006	1,51(1,11-2,06) 0,008	1,63(1,20-2,23) 0,002
TNF alfa (pg/mL)				
1º tercil 0,66 à 4,67	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
2º tercil >4,67 à 8,11	0,99(0,73-1,35) 0,994	1,00(0,73-1,36) 0,980	1,01(0,74-1,38) 0,922	0,82(0,59-1,13) 0,243
3º tercil >8,11 à 23,93	1,33(1,00-1,78) 0,040	1,33(1,00-1,78) 0,040	1,33(0,99-1,77) 0,051	1,26(0,95-1,69) 0,105
NGAL (pg/mL)				
1º tercil 27,13 à 157,75	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)	(Ref.)
2º tercil >157,75 à 260,85	1,85(1,15-2,95) 0,010	1,79(1,10-2,90) < 0,001	1,66(1,01-2,73) 0,042	1,44(0,87-2,38) 0,156
3º tercil >260,85 à 661,44	2,20(1,39-3,49) 0,001	2,04(1,26-3,30) 0,003	2,22(1,36-3,64) 0,001	2,00(1,24-3,23) 0,004

^a Modelo de Regressão de Poisson ^b sexo, escolaridade materna e renda familiar ^c 1. Eutrófico (escore-Z $\leq +1$); 2. Sobrepeso (escore-Z $> +1$ e $< +2$); 3. Obesidade (escore-Z $\geq +2$) ^d somatório das bebidas (sucos de caixa, achocolatados, refrigerantes e iogurtes)

4- DISCUSSÃO

Nossos resultados dão suporte a hipótese de que existe uma inflamação sistêmica subjacente à maior gravidade de cárie na primeira infância; os maiores tercis dos níveis séricos de marcadores IL-6, TNF- α e NGAL foram associados ao maior número de dentes cariados, mesmo após ajuste para variáveis confundidoras

socioeconômicas. A IL-6 e o NGAL permaneceram associados à maior gravidade de cárie nos demais modelos (Tabela 3, Colunas 3 e 4).

Não encontramos outros trabalhos que tenham avaliado os níveis séricos de marcadores inflamatórios associados à CPI. Como possíveis explicações para a inflamação sistêmica subjacente associada à gravidade de CPI aqui encontrada, aponta-se para a existência de possíveis fatores comuns, como a obesidade e o maior consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, os quais também foram associados ao maior número de dentes cariados (Tabela 2).

O tecido adiposo tem sido implicado na inflamação sistêmica de baixo grau^{14,32} porém, o ajuste do modelo para a obesidade, no nosso estudo, não alterou a força da associação dos níveis séricos de IL-6 e NGAL com a gravidade da CPI. Esse achado sugere que a obesidade não parece explicar a ligação entre maiores níveis dos marcadores inflamatórios séricos com gravidade de CPI encontrada em nossos resultados.

O excessivo consumo de bebidas com açúcar de adição também tem sido ligado à inflamação sistêmica de baixo grau^{6,28}. No presente estudo, o ajuste do modelo para consumo dessas bebidas removeu a associação do TNF- α , bem como reduziu a força de associação do NGAL com a gravidade da CPI; sugerindo que as bebidas ricas em açúcares de adição parecem estar envolvidas na associação entre o aumento dos níveis de TNF- α , e NGAL com a cárie em crianças.

Outra explicação para o aumento dos níveis séricos de marcadores inflamatórios com a gravidade da CPI no presente estudo poderia estar na doença cárie contribuindo como a inflamação sistêmica³³. Alguns estudos já mostraram que níveis de alguns marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α estão aumentados na saliva de adolescentes com cárie³⁴ e crianças com CPI grave³⁵, sendo possível que quadros de infecções por cárie sejam a explicação para o aumento dos níveis salivares desses marcadores³⁶.

Para testar se esse mecanismo infeccioso poderia explicar nossos resultados de aumento dos níveis séricos de marcadores da inflamação, adicionalmente avaliamos a infecção dentária pelo índice pufa (p= polpa exposta, u= ulceração, f= fístula e a= abscesso)³⁷ como uma variável explicativa para as variáveis respostas dos níveis séricos desses marcadores. A média de dentes cariados com pufa foi de 3,13 (32%). A infecção dentária (0, 1 e 2 ou mais dentes com pufa) não se associou aos maiores níveis nos níveis séricos de IL-1 β , IL-6, TNF- α e NGAL (dados não apresentados em tabelas); sugerindo

que a infecção local na cavidade bucal não seria a explicação da associação entre aumento desses marcadores séricos e gravidade da CPI aqui observada.

Embora, no nosso estudo, a amostra reflita uma limitação em termos de representatividade de pré-escolares, a mesma foi aleatorizada a partir de uma amostra de coorte histórica em São Luís – Brasil.

Como ponto forte do nosso estudo destaca-se a análise da gravidade de cárie como variável contínua (número de dentes cariados) em modelo de regressão de Poisson, o que aumenta o poder de encontrar associações entre as exposições e esse desfecho. Destacamos ainda que os modelos foram ajustados para confundidores socioeconômicos e demográfico, sendo ainda testados os efeitos da obesidade e do consumo de açúcares de adição como fatores comuns da associação aqui mostrada entre aumento de marcadores de inflamação e gravidade de CPI. Outro ponto que merece destaque neste estudo é a inflamação ter sido avaliada no soro de crianças através da análise de quatro marcadores inflamatórios que são indicadores de inflamação crônica de baixo grau, os quais vem sendo implicados no risco de DCNT²⁴⁻²⁷.

A redução do consumo excessivo de açúcares de adição é apontada pela OMS como estratégia de prevenção não só da cárie e da obesidade, mas também de outras DCNT³⁸. Recomendações recentes da American Heart Association (AHA) alertam que crianças não devam ser expostas aos açúcares de adição nos primeiros mil dias de vida¹² com estratégia de diminuir futuro risco cardiovascular³⁹. A AHA sugere ainda que o consumo das bebidas ricas em açúcares de adição seja controlado, e que o consumo total de açúcares de adição não ultrapasse 25 gramas diárias para crianças e adolescentes¹². Como medida de comparação, o teor de açúcares dessas bebidas aqui avaliadas (refrigerantes, achocolatados, sucos de caixinha e iogurtes adoçados) varia de 9 a 14g por 100 mL (informações obtidas nos rótulos dos produtos); sendo que muitas vezes o conteúdo da embalagem já pode atingir ou ultrapassar o limite da recomendação de 25 g de açúcar da AHA¹².

Em conjunto, nossos resultados dão suporte às recomendações que vem sendo feitas para restrição de consumo de açúcares de adição^{12,38}, ao mostrarem que a gravidade da cárie na infância esteve associada além da obesidade também com os maiores níveis séricos dos marcadores inflamatórios ligados ao risco cardiovascular⁴⁰. Esses achados em relação à cárie são inéditos e podem ajudar a explicar o porquê das perdas dentárias

em adultos jovens serem apontadas como preditoras de risco de doenças cardiovasculares em estudos de coortes após 20 anos a 60 anos de seguimento^{41,42}.

Chama-se a atenção para a necessidade da restrição de consumo de bebidas ricas em açúcares de adição na infância como estratégia de prevenção não só da obesidade e da CPI, mas também de reduzir o risco de inflamação crônica silenciosa associada à essas condições.

5- CONCLUSÃO

Maiores níveis séricos de IL-6, TNF- α e NGAL foram associados à maior gravidade da CPI, sugerindo a presença de inflamação crônica subjacente ao processo da doença cárie nessas crianças. O excessivo consumo de açúcares de adição parece implicar na relação entre maiores níveis séricos TNF- α e NGAL com gravidade da cárie em crianças.

REFERÊNCIAS

- 1- Sheiham A. Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. *Br Dent J*. 2006;201(10):625-626.
- 2- Losso EM, Tavares MCR, Silva JYB, Urban C de A. Severe early childhood caries: an integral approach. *J Pediatr* 2009;85 (4): 1224-1229.
- 3- Fisher-Owens S. Broadening perspectives on pediatric oral health care provision: social determinants of health and behavioral management. *Pediatr Dent*. 2014; 36(2):115-120.
- 4- American Academy of Pediatric Dentistry. 2008-9. Definition, oral health policies and clinical guidelines. Available at: http://www.aapd.org/assets/1/7/D_ECC.pdf. Accessed August 12, 2016.
- 5- Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health*. 2009; 14(3): 177–182.
- 6- Reifsnider E, Mobley C, Mendez B D. Childhood obesity an early childhood caries in a WIC population. *J Multicult Nurs Health*. 2004; 10(2): 24-31.
- 7- Zaror S C, Sapunar Z J, Muñoz N S, González C D. Association between overweight and early childhood caries. *Rev Child Pediatr*. 2014;85(4):455-461.
- 8- Ribeiro CCC et al. Overweight, obese, underweight and frequency of sugar consumption as risk indicators for early childhood caries in Brazilian preschool children. *Int J Paedr Dent*. Accept on 2017.
- 9- Colak H, Dülgergil CT, Dalli M, Hamidi MM. Early childhood caries update: A review of causes, diagnoses, and treatments. *J Nat Sci Biol Med*. 2013;4(1):29-38.
- 10- DeBoer MD, Scharf RJ, Demmer RT. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5-year-old children. *Pediatrics*. 2013;132(3):413-420.
- 11- World Health Organisation. *Reducing consumption of sugar-sweetened beverages to reduce the risk of unhealthy weight gain in adults*. WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions, 2015.
- 12- American Heart Association. *Dietary Recommendations for Healthy Children*. Journ of the American Heart Associat, 2016.
- 13- Minhane AM, Vinoy S, Russel W, Baka A, Roche HM, Tuohy KM et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7): 999–1012.

- 14- Özen B, Van Strijp AJ, Özer L, Olmus H, Genc A, Cehreli SB. Evaluation of Possible Associated Factors for Early Childhood Caries and Severe Early Childhood Caries: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *J Clin Pediatr Dent*. 2016;40(2):118-123.
- 15- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2477-2483.
- 16- Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):283-289.
- 17- Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:492–498.
- 18- Price KD, Price CS, Reynolds RD. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2001;158:1–12.
- 19- Scribner KB, Pawlak DB, Ludwig DS. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:2190 –2199.
- 20- Kosova EC, Auinger P, Bremer AA. The relationships between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic markers in young children. *J Acad Nutr Diet*. 2013 Feb;113(2):219-227.
- 21- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica (2008). Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na assistência à saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
- 22- World Health Organization. *Oral health surveys: basic methods*. 4th Ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
- 23- Allantaz F, Chaussabel D, Banchereau J, Pascual V. Microarray-based identification of novel biomarkers in IL-1 B-mediated diseases. *Curr Opin Immunol*. 2007;19(6):623-632.

- 24- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147(2):227-235.
- 25- Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies^{1–3}. *Am J Clin Nutr* 2014;99:813–833.
- 26- Gurrola-Diaz CM, Sánchez-Enriquez S, Oregon-Romero E, Garcia-López PM, Garzón de la Mora P, Bastidas-Ramírez BE et al. Establishment of a cut-point value of serum TNF-alpha levels in the metabolic syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(1):51-56.
- 27- Moreno-Navarrete JM, Manco M, Ibáñez J, García-Fuentes E, Ortega F, Gorostiaga E, et al. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(2):240-249.
- 28- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):677-685.
- 29- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição Incorporação da curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN. Available at: http://nutricao.saude.gov.br/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf. Accessed August 12, 2016.
- 30- Longo-Silva G, Toloni MHA, Menezes RCE, Asakuraa L, Oliveira, MAA e Taddei, JAAC. Introdução de refrigerantes e sucos industrializados na dieta de lactentes que frequentam creches públicas. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):34-41.
- 31- U.S. Secretary of Health and Human Services and Secretary of Agriculture. Scientific report of the 2015 dietary guidelines advisory committee. Available at: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf> Accessed January 26, 2017.
- 32- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162. Epub 2014 Mar 11.

- 33- Southward K. The systemic theory of dental caries. *Gen Dent*. 2011;59(5):367-373.
- 34- Gornowicz A, Bielawska A, Bielawski K, Grabowska SZ, Wójcicka A, Zalewska M, et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19:711–716.
- 35- Menon MM, Balagopal RV, Sajitha K, Parvathy K, Sangeetha GB, Arun XM, Sureshkumar J. Evaluation of salivary interleukin 6 in children with early childhood caries after treatment. *Contemp Clin Dent*. 2016;7(2):198-202.
- 36- Elsalhy M, Azizieh F, Raghupathy R. Cytokines as diagnostic markers of pulp inflammation. *Int Endod J*. 2013;46:573–580.
- 37- Monse B, Heinrich-Weltzien R, Benzian H, Holmgren C, van Palenstein Helderman W. PUFA--an index of clinical consequences of untreated dental caries. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010;38(1):77-82.
- 38- World Health Organization. *Reducing consumption of sugar-sweetened beverages to reduce the risk of unhealthy weight gain in adults*. WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions, 2015.
- 39- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics 2013 Update: A Report From the American Heart-Association*. J American Heart Assoc, 2013.
- 40- American Heart Association. *Markers of inflammation and cardiovascular disease*. J American Heart Assoc, 2003.
- 41- Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):467-474.
- 42- Tu YK, Galobardes B, Smith GD, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe MS. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart*. 2007;93(9):1098-1103.

3- CAPÍTULO II

ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA DE CRIANÇAS COM CÁRIE GRAVE NA PRIMEIRA INFÂNCIA.

GISELE QUARIGUASI TOBIAS LIMA¹& CECÍLIA CLAUDIA COSTA RIBEIRO²

¹Departamento de Odontologia II, Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão- Av. dos Portugueses, 1966 Campus Bacanga, São Luis-Maranhão. ²

Coordenação da Pós-Graduação em Odontologia, Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão- Av. dos Portugueses, 1966 Campus Bacanga, São Luis-Maranhão.

RESUMO

Objetivo: Comparar níveis de hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos em crianças com Cárie Grave na Primeira Infância (CPI-G) com crianças livres de cárie; e analisar a associação entre esses componentes do hemograma com a presença da CPI-G, em modelos ajustados para variáveis socioeconômicas e demográfica e para o consumo de bebidas ricas em açúcar de adição.

Métodos: Estudo caso-controle aninhado a um estudo de coorte retrospectivo envolvendo crianças entre 48 e 71 meses de idade (grupos: caso=72-com CPI-G e controle= 80-livres de cárie). Primeiro foi feito um teste de comparação de médias (Teste T não pareado) das variáveis do hemograma (hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos) em crianças com CPI-G e livres de cárie. Em seguida os níveis de neutrófilos, eosinófilos e hemoglobina foram analisados em associação com a presença de CPI-G, e ajustados para renda familiar, escolaridade materna, sexo e consumo de bebidas ricas em açúcar, em modelos de Regressão Logística com os coeficientes estimados em OR (IC=95% e valores de $p \leq 0.05$).

Resultados: Menores médias de hemoglobina ($p=0,036$), maiores médias de neutrófilos ($p=0,040$) e de eosinófilos ($p=0,034$) foram encontradas em crianças com CPI-G comparadas às livres de cárie. No modelo ajustado para variáveis socioeconômicas maiores níveis de hemoglobina foram protetores à CPI-G (OR= 0,64; IC=0,41-0,97; $p=0,040$) enquanto maiores níveis de neutrófilos foram indicadores de risco da CPI-G (OR= 1,03; IC=1,02-1,06; $p=0,040$). Entretanto, após ajuste desse modelo para a

frequência de consumo de bebidas ricas em açúcares de adição, a força de associação desses componentes do hemograma com a CPI-G não foi significativa, sugerindo que a maior frequência de consumo desses açúcares seja fator comum às alterações do hemograma em relação à CPI-G.

Conclusão: Alterações no hemograma estão subjacentes à gravidade da cárie em crianças, sugerindo que alterações sistêmicas como deficiência de ferro e inflamação e o consumo de bebidas contendo açúcar de adição devam ser pesquisadas na presença de CPI-G por equipes multidisciplinares de saúde.

Palavras chave: Cárie dentária. Crianças. Sacarose. Contagem de células sanguíneas.

CHANGES IN BLOOD COUNT OF CHILDREN WITH SEVERE EARLY CHILDHOOD CARIES.

Gisele Quariguasi Tobias Lima¹, Cecília Claudia Costa Ribeiro²

¹Department of Dentistry II, Dentistry Course, Federal University of Maranhão - Av. dos Portugueses, 1966 Bacanga Campus, São Luis-Maranhão. ² Coordination of the Post-Graduation in Dentistry, Dentistry Course, Federal University of Maranhão- Av. dos Portugueses, 1966 Bacanga Campus, São Luis-Maranhão

SUMMARY

Objective: Comparing levels of hemoglobin, neutrophils and eosinophils in children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) with caries-free children analyzing the association between such components of the blood count with the presence of S-ECC in models adjusted for socioeconomic variables and for the consumption of sugar-rich beverages.

Methods: Case-control study nested in a retrospective cohort study involving children between 48 and 71 months of age (groups: case = 72- S-ECC and control = 80 caries-free). First, we performed a mean comparison test (hemoglobin, neutrophils and eosinophils) of children with and without S-ECC. Afterwards, the levels of neutrophils, eosinophils and hemoglobin were analyzed in association with the presence of S-ECC and adjusted for family income, mother's schooling, sex and consumption of sugar-rich beverages, in Logistic Regression models with coefficients estimated in OR.

Results: Lower hemoglobin averages ($p = 0.036$), higher neutrophils ($p = 0.040$), and eosinophils averages ($p = 0.034$) were found in children with S-ECC compared to caries-free ones. In the model adjusted for socioeconomic variables, higher levels of hemoglobin were protective for S-ECC (OR 0.64; CI=0,41-0,97; $p=0,040$) while higher levels of neutrophils were indicators of risk of S-ECC (OR 1.03; IC=1,02-1,06; $p=0,040$). However, after adjusting this model for the frequency of consumption of sugar-rich beverages, the strength of association of these components with the S-ECC was reduced, suggesting that the higher frequency of consumption of such sugars are a common factor that link changes of the blood count to S-ECC.

Conclusion: Changes in the blood count are underlying the severity of caries in children, suggesting that systemic changes such as iron deficiency and inflammation should be investigated in the presence of S-ECC by multidisciplinary health teams.

.Keywords: Dental caries. Children. Sucrose. Blood cell count.

1-INTRODUÇÃO

A Cárie na Primeira Infância (CPI) é caracterizada pela presença de qualquer lesão de cárie (cavitada ou não) que ocorra na dentição decídua em crianças até 71 meses de idade. À CPI foi adicionado o termo grave para caracterizar crianças menores de 36 meses de idade com qualquer sinal de cárie em superfícies lisas; ou com 36-60 meses com uma ou mais superfícies cavitadas, perdidas (por cárie); ou restauradas (região antero-superior); ainda se obedecer a um dos seguintes critérios: 4 ou mais lesões aos 3 anos de idade, 5 ou mais lesões aos 4 anos de idade, ou 6 ou mais lesões aos 5 anos de idade, recebendo o título de Cárie Grave na Primeira Infância (CPI-G)¹.

A CPI tem um forte componente social e sua prevalência mostra-se relevante em grupos socioeconomicamente desfavorecidos². Especialmente nesses grupos, a oferta de alimentos de menor custo, ricos em açúcares de adição e gorduras saturadas e pobre em nutrientes, é elevada, podendo representar um fator de risco comum à má nutrição e à CPI^{3,4}.

A maior ingestão de açúcar reduz o consumo de outros nutrientes importantes da dieta, como o ferro⁵. Alguns estudos têm mostrado que crianças com cárie tem mais deficiência de ferro^{6,7} e níveis mais baixos de hemoglobina^{7,8}.

É possível que haja outras alterações sistêmicas sanguíneas ligadas à resposta imune celular presentes em crianças com CPI, tendo em vista que o consumo excessivo de açúcares de adição poderia resultar em aumento da inflamação e em alterações séricas das células de defesa, levando a quadros de neutrofilia⁹ ou eosinofilia¹⁰. Com nossos maiores esforços não encontramos outros estudos avaliando células de defesa do sangue associado à gravidade da CPI.

Como hipótese assumiu-se que alterações no hemograma estariam presentes em crianças com CPI, sendo o elevado consumo de açúcares de adição um possível fator comum a alterações no hemograma. Assim, o presente estudo teve por objetivo comparar níveis de hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos em crianças com Cárie Grave na Primeira Infância (CPI-G) com níveis em crianças livres de cárie; e analisar a associação entre esses componentes do hemograma com a presença da CPI-G, em modelos ajustados para variáveis socioeconômicas e demográfica e para o consumo de bebidas ricas em açúcar de adição.

2 MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo e seleção da amostra

Este foi um estudo caso-controle, aninhado a uma coorte histórica intitulada “Cárie na Primeira Infância na perspectiva binômio mãe/filho: transmissibilidade de microrganismos ou hábitos de saúde compartilhados?”, conduzida em São Luís- MA, Brasil, para avaliar fatores de risco associados à CPI.

Do total da amostra da coorte histórica (n=697), 358 crianças foram selecionadas para o estudo, pois estavam na faixa etária de interesse e 42 foram excluídas pois não foram localizadas. Destas, foram elegíveis 316 crianças para participarem de um sorteio para ingresso no estudo. Após separação das crianças livres de cárie das crianças com CPI com auxílio da ferramenta “filtro” do software Excel 2010, encontrou-se 193 crianças livres de cárie e 123 crianças com CPI. Em seguida foi feito o uso função “aleatórioentre” do software Excel 2010 para selecionar aleatoriamente 72 casos (crianças com cárie grave na primeira infância) e 80 controles (crianças livres de cárie), as quais participaram do estudo após assinatura do TCLE (APÊNDICE A) pela mãe ou responsável.

2.2 Procedimentos de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada nas próprias unidades de ensino no período de março de 2015 a julho de 2016. As mães responderam um questionário estruturado, por meio de entrevista, contendo dados socioeconômicos e demográfico; e responderam também a um questionário modificado de frequência alimentar para crianças (APÊNDICE B).

Após escovação supervisionada foi realizado o exame clínico bucal nas crianças para diagnóstico da presença de CPI, de acordo com o critério da Associação Americana de Odontopediatria¹; e com auxílio de espelho bucal plano nº5 e sonda exploradora com ponta romba¹¹. As crianças foram examinadas sob a luz natural, acomodadas em cadeiras comuns no pátio externo da própria escola. A coleta dos dados foi realizada por um único examinador, previamente calibrado (kappa intraexaminador-0,96) e registrados em ficha clínica (ANEXO A).

As coletas para os exames de sangue foram realizadas nas próprias escolas, onde as crianças se apresentaram com jejum de 12 horas. A coleta foi feita das 7:30 às 8:30h da manhã por um técnico de enfermagem, com experiência na realização de procedimentos em crianças. Um laboratório de análises clínicas credenciado ficou responsável pela coleta e análise bioquímica do sangue-hemograma completo.

2.3 Variáveis do estudo e Análise dos dados

As variáveis do hemograma usadas no estudo foram os níveis de hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos, sendo analisadas no presente estudo como variáveis contínuas. A hemoglobina é uma proteína presente nos glóbulos vermelhos do sangue (eritrócitos), com a função de transportar o oxigênio para as células do corpo, sendo usada como medida indireta para deficiência de ferro¹². Os neutrófilos e os eosinófilos foram analisados em nosso estudo por serem leucócitos polimorfonucleares que determinam resposta imune inata; os neutrófilos são células fagocíticas e os eosinófilos são células que libertam mediadores inflamatórios¹³.

As médias dos níveis celulares séricos de neutrófilos, eosinófilos e hemoglobina em crianças com CPI-G e livres de cárie foram comparadas através do Teste t de Student.

Nos modelos de regressão, o desfecho de interesse para o estudo foi a presença de CPI-G, a qual foi analisada como uma variável categórica em modelo de regressão Logística: 0- Livre de cárie e 1- Cárie Grave na Primeira Infância (CPI-G).

As variáveis usadas para ajuste do modelo foram: os fatores socioeconômicos e o consumo de bebidas com açúcar de adição.

A renda familiar foi categorizada de acordo com o salário mínimo mensal brasileiro: 1- <2 e 2- ≥ 2 salários mínimos; a escolaridade materna foi categorizado em anos de estudo: 1º tercil <4, 2º tercil ≥ 4 e < 12 e 3º tercil ≥ 12 anos de estudos; e o sexo, categorizado em 1- masculino e 2- feminino.

A variável consumo de bebidas com açúcar de adição foi formada pelo consumo dos seguintes itens alimentares: suco de caixa, refrigerante, achocolatado e iogurte, de acordo com os seguintes escores: 0- não consome; 1-até 1 vez por semana; 2-de 2 a 6 vezes por semana; 3- 1 vez por dia; 4- mais de 1 vez por dia. Os escores de consumo de cada bebida foram somados, sendo a frequência de consumo registrada como variável contínua. Essas bebidas ricas em açúcares de adição foram analisadas por serem bastante consumidas nessa faixa etária¹⁴.

Para análise bruta da associação entre os níveis de hemoglobina, de neutrófilos e de eosinófilos com a presença de CPI-G foi aplicado o modelo de regressão logística (Modelo Bivariado).

Foram feitas análises ajustadas para variáveis socioeconômicas e demográfica, e consumo de produtos com açúcar de adição em modelo de regressão logística multivariado.

Os coeficientes estimados foram calculados e expressos como razão de odds (OD) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Todas as análises dos modelos de regressão foram realizadas no software STATA (versão 14, Stata Corp, College Station, TX), considerando-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

2.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão sob o parecer nº 275.508 (ANEXO B), atendendo aos critérios da Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS-466/12 e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelas mães ou responsáveis pelos participantes.

As crianças portadoras de lesões cárie ou outras necessidades de tratamento odontológico foram encaminhadas para tratamento na Clínica de Odontopediatria do curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão e aquelas com diagnóstico de alterações no hemograma foram encaminhadas para avaliação do pediatra do Hospital Universitário da UFMA ou do centro de saúde localizado em seu bairro de origem.

3- RESULTADOS

No teste de comparação das médias observou-se menores médias de hemoglobina nas crianças com CPI-G (média= 12,19%) comparadas com as crianças livre de cárie (média=12,47%), sendo essa diferença significativa ($p=0,036$). Maiores médias no percentual de neutrófilos foram observadas nos casos CPI-G (média= 42%) comparadas às crianças livre de cárie (média = 38%), sendo essa diferença significativa ($p=0,040$). Da mesma forma, maiores médias no percentual de eosinófilos foram observadas nos casos CPI-G (média=7,34%) comparadas aos controles livres de cárie (média = 5,80%), sendo essa diferença também significativa ($p=0,034$) (Tabela 1).

Na análise bivariada dos componentes do hemograma com a CPI-G, observou-se que maiores níveis séricos de hemoglobina foram protetores para presença da cárie (OR=0,64; IC=0,43-0,97; p=0,039); enquanto maiores níveis de neutrófilos (OR=1,03; IC=1,01-1,06; p=0,043) e de eosinófilos (OR=1,08; IC=1,01-1,17; p=0,038) foram indicadores de risco à presença de CPI-G (Tabela 2).

No modelo ajustado para as variáveis renda familiar, escolaridade materna e sexo, os maiores níveis de hemoglobina permaneceram como protetores para a CPI-G (OR=0,64; IC= 0,41-0,97, p=0,040) e os maiores níveis de neutrófilos como indicador de risco à presença de CPI-G (OR=1,03; IC=1,00-1,06, p=0,040) (Tabela 2).

Quando o modelo foi ajustado também para a frequência de consumo de bebidas ricas em açúcares, tanto a hemoglobina (OR=0,65; IC= 0,41-1,03, p=0,070) quanto os níveis de neutrófilos (OR=1,03; IC=0,99-1,06, p=0,072) perderam a significância da associação com a CPI-G (Tabela 2).

4- DISCUSSÃO

Alterações no hemograma foram mostradas nas crianças com CPI-G; sendo observado, nas médias, menores níveis de hemoglobina e maiores médias percentuais de neutrófilos e de eosinófilos nessas crianças quando comparadas às crianças livre de cárie. Nos modelos de regressão ajustado para fatores socioeconômicos e demográfico, ainda foi observada uma associação inversa dos níveis de hemoglobina com CPI-G e uma associação positiva dos níveis de neutrófilos e CPI-G.

O ajuste do modelo que incluiu a frequência de consumo de bebidas ricas em açúcares removeu a significância da indicação de proteção entre maiores níveis de hemoglobina e CPI-G; bem como da associação positiva de neutrófilos e cárie, sugerindo que o excessivo consumo dessas bebidas parece estar envolvido como fator comum às associações aqui encontradas entre componentes do hemograma e CPI-G.

Crianças com CPI-G apresentaram menores médias de hemoglobina comparadas às livre de cárie. Ainda, menores níveis de hemoglobina foram associados à CPI-G em nosso estudo, reforçando achados que mostraram níveis séricos de hemoglobina estariam inversamente associados à CPI-G^{7,8}. Como possível explicação para essa associação, o consumo de alimentos ricos em açúcar está ligado a menor ingestão de micronutrientes

como o ferro⁵. Nesse sentido, quando houve o ajuste do modelo para o consumo de bebidas ricas em açúcares, a associação perdeu a significância sugerindo que esse padrão de consumo parece ser um fator comum entre os menores níveis de hemoglobina e gravidade da cárie.

Crianças com CPI-G apresentaram maiores médias percentuais de neutrófilos comparadas às livres de cárie. Não encontramos outros estudos que tenham avaliado associação entre níveis séricos de neutrófilos e cárie em crianças. Seria plausível que possam existir fatores sistêmicos comuns subjacentes à associação, aqui mostrada, entre aumento de neutrófilos e gravidade de cárie; por exemplo um padrão alimentar não saudável que seja comum a inflamação sistêmica¹⁵ e à cárie¹⁶. Reforçando essa hipótese, quando houve o ajuste do modelo de regressão para o consumo de bebidas ricas em açúcares, a associação entre maior frequência de neutrófilos e CPI-G perdeu a significância.

Como outra explicação para associação entre níveis de neutrófilos e CPI-G, aponta-se para a possibilidade dessa associação aqui mostrada possa ser de causalidade reversa, com a gravidade da cárie resultando em neutrofilia, pois infecções dentárias vem sendo apontadas como fontes de infecções sistêmicas¹⁷. Testamos essa hipótese para o mecanismo infeccioso dentário, através de análise bivariada do índice pufa (p= polpa exposta, u= ulceração, f= fístula e a= abscesso)¹⁸ como variável explicativa para aumento de neutrófilos no hemograma, entretanto essa associação não foi significativa (p=0,43; dados não mostrados em tabela).

Maiores médias de eosinófilos foram observadas em crianças com CPI-G comparadas às livres de cárie. Não encontramos outros estudos que tenham analisado essa relação entre aumento de eosinófilos e cárie em crianças. A eosinofilia é um quadro inflamatório que vem sendo consistentemente associado à asma em crianças¹⁹; embora essa associação não tenha sido objeto de nosso estudo, a literatura tem apontado associação entre asma e cárie em crianças em estudo de metanálise²⁰. Ressalta-se ainda que o maior consumo de bebidas ricas em açúcares também vem sendo associado à asma em crianças^{21, 22}. O consumo de açúcares também tem sido associado ao aumento de eosinófilos¹⁰.

O papel dos açúcares como determinante na etiologia da cárie está bem estabelecido, inclusive com dose-resposta^{23,24}, sendo recomendação da Organização

Mundial da Saúde a redução da ingestão de açúcares livres para prevenção não só da cárie e obesidade, mas possivelmente de outras doenças crônica não-transmissíveis²⁵.

Os sujeitos dessa pesquisa foram uma sub-amostra aleatorizada a partir de uma amostra de estudo representativo de 53 unidades pré-escolares pública de São Luís, o que reduziu possíveis vieses de seleção, tendo um tamanho amostral com poder para identificar médias alteradas de variáveis do hemograma de crianças com CPI-G.

5 CONCLUSÃO

Menores médias de hemoglobina e maiores médias percentuais de neutrófilos e de eosinófilos foram mostrados em crianças com a CPI-G. Alterações sistêmicas podem estar subjacentes à CPI-G, como deficiência de ferro e inflamação, as quais devem ser pesquisadas nessas crianças. Um padrão alimentar rico em açúcares de adição parece ser um fator comum às alterações das células sanguíneas em associação com a CPI-G aqui observadas.

Tabela 1- Comparação das médias de hemoglobina, neutrófilos e eosinófilos entre crianças com CPI-G e livres de cárie.

Variáveis do Hemograma	Crianças com cárie grave / médias e erro padrão	Crianças livres de cárie / médias e erro padrão	p
Hemoglobina	12,19 (0,09)	12,47 (0,08)	0,036
Neutrófilos	42 (1,25)	38 (1,19)	0,040
Eosinófilos	7,34 (0,55)	5,80 (0,44)	0,034

Significância estatística em $p < 0.05$ (Teste T)

Tabela 2- Análise bruta e ajustada da associação entre células do hemograma e presença de CPI-G.

Variáveis / CPI-G	Análise Bruta	Análise de Modelo Ajustada para fatores sociais	Análise de Modelo Ajustada para bebidas com açúcar de adição
	OR (IC 95%) p	OR (IC 95%) p	OR (IC 95%) p
Hemoglobina			
	0,64(0,43-0,97)	0,64(0,41-0,97)	0,65(0,41-1,03)
	0,039	0,040	0,070
Neutrófilos			
	1,03(1,01-1,06)	1,03(1,02-1,06)	1,03(0,99-1,06)
	0,043	0,040	0,072
Eosinófilos			
	1,08(1,01-1,17)	1,06(0,98-1,15)	1,03(0,95-1,13)
	0,038	0,114	0,400

Significância estatística em $p < 0.05$ (Modelo de Regressão Logística)

REFERÊNCIAS

- 1 American Academy of Pediatric Dentistry 2008-9. Definition, oral health policies and clinical guidelines. [Acessado em: 12 de agosto de 2016]. Disponível em: http://www.aapd.org/assets/1/7/D_ECC.pdf.
- 2 Colak H, Dülgergil CT, Dalli M, Hamidi MM. Early childhood caries update: A review of causes, diagnoses, and treatments. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;**4**:29-38.
- 3 Mobley C, Marshall TA, Milgrom P, Coldwell SE. The contribution of dietary factors to dental caries and disparities in caries. *Acad Pediatr.* 2009;**9**:410-414.
- 4 Evans EW, Hayes C, Palmer CA, Bermudez OI, Cohen SA, Must A. Dietary intake and severe early childhood caries in low-income, young children. *J Acad Nutr Diet.* 2013;**113**:1057-1061.
- 5 Gibson S, Boyd A. Associations between added sugars and micronutrient intakes and status: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of Young People aged 4 to 18 years. *Br J Nutr.* 2009;**101**:100-107.
- 6 Shaoul R, Gaitini L, Kharouba J, Darawshi G, Maor I, Somri M. The association of childhood iron deficiency anaemia with severe dental caries. *Acta Paediatr.* 2012;**101**:76-79.
- 7 Schroth RJ, Levi J, Kliwer E, Friel J, Moffatt ME. Association between iron status, iron deficiency anaemia, and severe early childhood caries: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2013;**7**:13:22.
- 8 Bansal K, Goyal M, Dhingra R. Association of severe early childhood caries with iron deficiency anemia. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2016;**34**:36-42.
- 9 Talukdar S, Oh DY, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, Lu M, Li P, Yan Q, Zhu Y, Ofrecio J, Lin M, Brenner MB, Olefsky JM. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med.* 2012;**18**:1407-1412.
- 10 Lang S, Orosz E. Changes in eosinophil count in increased sugar consumption *Ideggyogy Sz.* 1955;**8**:43-45.

- 11 World Health Organization. Oral health surveys: basic methods. 4th Ed. Geneva: World Health Organization 1997.
- 12 Interpro: protein sequence analysis and classification. Haemoglobin. Acessado em: [29 de janeiro de 2016]. Disponível em: https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2005_10/Page1.htm .
- 13 Hokama NK, Machado PEA. Interpretação clínica do hemograma na infecções. JBM. 1997Mar;**72**:38-49.
- 14 Longo-Silva G, Toloni MHA, Menezes RCE, Asakuraa L.,Oliveira, MAA e Taddei, JAAC. Introdução de refrigerantes e sucos industrializados na dieta de lactentes que frequentam creches públicas. Rev Paul Pediatr. 2015;**33**:34-41.
- 15 Palacios C, Rivas-Tumanyan S, Morou-Bermúdez E, Colon AM, Torres RY, Elías-Boneta AR. Association between Type, Amount, and Pattern of Carbohydrate Consumption with Dental Caries in 12-Year-Olds in Puerto Rico. Caries Res. 2016;**50**:560-570.
- 16 Babu NC, Gomes AJ. Systemic manifestations of oral diseases. J Oral Maxillofac Pathol. 2011; **15**:144-147.
- 17 Johansson MW. Activation states of blood eosinophils in asthma.ClinExp Allergy. 2014;**44**:482-498.
- 18 Monse B, Heinrich-Weltzien R, Benzian H, Holmgren C, van Palenstein Helderma W. PUFA--an index of clinical consequences of untreated dental caries. Community Dent Oral Epidemiol. 2010;**38**:77-82.
- 19 Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ, Akin C, Clayton F, Falcone FH et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. World Allergy Organ J. 2016 Feb 11; 9:7.
- 20 Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjäderhane L, Jaakkola JJ. Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis.Am J Epidemiol. 2011;**174**:631-641.
- 21 Berentzen NE, van Stokkom VL, Gehring U, Koppelman GH, Schaap LA, Smit HA, Wijga AH. Associations of sugar-containing beverages with asthma prevalence in 11-year-old children: the PIAMA birth cohort. Eur J Clin Nutr. 2015; **69**:303-308.

- 22 DeChristopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. *Public Health Nutr.* 2016; **19**:123-130.
- 23 Sheiham A, James WP. Diet and Dental Caries: The Pivotal Role of Free Sugars Reemphasized. *J Dent Res.* 2015; **94**:1341-1347.
- 24 Leong PM, Gussy MG, Barrow SY, de Silva-Sanigorski A, Waters E. A systematic review of risk factors during first year of life for early childhood caries. *Int J Paediatr Dent.* 2013; **23**:235-250.
- 25 World Health Organization. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages to reduce the risk of unhealthy weight gain in adults. WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions. 2015.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseando-se nos resultados encontrados nos dois capítulos, consideramos de fundamental importância que seja do conhecimento dos profissionais que atendem crianças, as condições que possam estar subjacentes à gravidade de Cárie na Primeira Infância (CPI): além da obesidade, possíveis alterações inflamatórias sistêmicas. Ademais, exames complementares mais simples, como o hemograma, devem ser solicitados como rotina nos quadros de gravidade da cárie em crianças.

Na cavidade bucal, a cárie dentária é um exemplo de DCNT, que vem sendo associada a outras DCNT. O Programa da Organização Mundial de Saúde para a Saúde Oral tem seu trabalho alinhado com a estratégia de promoção da saúde geral e prevenção de doenças crônicas. Assim, estratégias em saúde pública para prevenção das doenças bucais devem estar integradas às soluções de outras doenças crônicas, incluindo abordagens de fatores de risco comuns.

Chamamos atenção para necessidade da redução do consumo dos açúcares de adição, respaldando-se nas recomendações feitas pela OMS em 2015, como estratégia para redução não só da cárie e da obesidade, mas possivelmente de outras DCNT. Nosso estudo contribuiu com evidências nessa temática, ao mostrar que crianças com quadros de gravidade de cárie já possuem maiores níveis de marcadores da inflamação crônica sistêmica, as quais são fatores de risco futuro de DCNT como diabetes tipo II, doenças cardiovasculares e doenças renais crônicas.

REFERÊNCIAS

- ABNET, C.C. et al. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. **Int J Epidemiol**, v.34, n.2, p.467-474, Apr. 2005.
- ALAVAIKKO, S. et al. Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis. **Am J Epidemiol**, v.174, n.6, p. 631-641, Sep. 2011.
- ALLANTAZ, F. et al. Microarray-based identification of novel biomarkers in IL-1 B-mediated diseases. **Curr Opin Immunol**, v.19, n.6, p.623-632, Dec. 2007.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRIC DENTISTRY. 2008-9. **Definition, oral health policies and clinical guidelines**. Disponível em: < http://www.aapd.org/assets/1/7/D_ECC.pdf >. Acesso em: 12 ago. 2016.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION. Dietary Recommendations for Healthy Children. AHA, 2016. Disponível em: < http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyKids/HowtoMakeaHealthyHome/Dietary-Recommendations-for-Healthy-Children_UCM_303886_Article.jsp#.WNANI2_yvX4 > Acesso em: 30 jul. 2016.
- _____. Heart Disease and stroke statistics 2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 127, n.1, Jan. 2013.
- _____. Markers of inflammation and cardiovascular disease. **Circulation**, v. 107, p. 499-511, 2003.
- BABU, N.C.; GOMES, A.J. Systemic manifestations of oral diseases. **J Oral Maxillofac Pathol.**, v.15, n.2, p. 144-147, May 2011.
- BANSAL, K.; GOYAL, M.; DHINGRA, R. Association of severe early childhood caries with iron deficiency anemia. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, v. 34, n. 1, p. 36-42, jan-mar. 2016.
- BERENTZEN, N.E. et al. Associations of sugar-containing beverages with asthma prevalence in 11-year-old children: the PIAMA birth cohort. **Eur J Clin Nutr**, v.69, n.3, p.303-308. 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010. **Condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais**. Brasília, 2011. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_bucal.pdf. Acesso em: 11 jan 2017.
- _____. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Incorporação da curva de crescimento da Organização Mundial da Saúde de 2006 e 2007 no SISVAN**.

Disponível em: < http://nutricao.saude.gov.br/docs/geral/curvas_oms_2006_2007.pdf >. Acesso em: 12 ago. 2016.

_____. Departamento de Atenção Básica (2008). **Protocolos do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN na Assistência à Saúde**. Brasília, 2008.

BRIDGER ,T. Childhood obesity and cardiovascular disease. **Paediatr Child Health**, v.14, n.13, p.177-182, Mar. 2009.

BUYKEN, A.E. et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies1–3. **Am J Clin Nutr**, v.99, p. 813-833, 2014.

CARVALHO, C. A. et al. Consumo alimentar e adequação nutricional em crianças brasileiras: revisão sistemática. **Rev Paul Pediatr**, v.33, n.2, p.211-221, abr./jun. 2015.

COLAK, H. et al. Early childhood caries update: A review of causes, diagnoses, and treatments. **J Nat Sci Biol Med.** , v.4, n.1, p.29-38, Jan. 2013.

COSTACURTA, M. et al. Dental caries and childhood obesity: analysis of food intakes, lifestyle. **Eur J Paediatr Dent.**, v.15, n.4, p.343-348, Dec. 2014.

DEBOER ,M.D.; SCHARF, R.J.; DEMMER, R.T. Sugar-sweetened beverages and weight gain in 2- to 5-year-old children. **Pediatrics**, v.132, n.3, p.413-420, Sep. 2013.

DECHRISTOPHER, L.R.; URIBARRI, J.; TUCKER, K.L. Intakes of apple juice, fruit drinks and soda are associated with prevalent asthma in US children aged 2-9 years. **Public Health Nutr**, v.19, n.1, p.123-130, Jan. 2016.

EDER, K. et al. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. **Inflamm Res.**, v.58, n.11, p. 727-736, Nov. 2009.

ELSALHY, M.; AZIZIEH, F.; RAGHUPATHY, R. Cytokines as diagnostic markers of pulpal inflammation. **Int Endod J**, v.46, n.6, p.573-580, Jun.2013.

ESPOSITO, K. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycaemia in humans: role of oxidative stress. **Circulation**, v.106, n.16, p.2067-2072, Oct., 2002.

EVANS, E.W. et al. Dietary intake and severe early childhood caries in low-income, young children. **J Acad Nutr Diet**, v. 113, n.8, p.1057-1061, Aug. 2013.

FERNANDEZ-SANCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **Int J Mol Sci.**, v.12, n.5, p.3117-3132, 2011.

FERRERO-MILIANI, L. et al. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. **Clin Exp Immunol.**, v.147, n.2, p.227-235, Feb. 2007.

FISHER-OWENS, S. Broadening perspectives on pediatric oral health care provision: social determinants of health and behavioral management. **Pediatr Dent**, v.36, n.2, p.115-120, Mar/Apr.2014.

GERALDO, J.M.; ALFENAS, R. de C. Role of diet on chronic inflammation prevention and control - current evidences. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v.52, n.6, p. 951-967, Aug. 2008.

GIBSON, S; BOYD, A. Associations between added sugars and micronutrient intakes and status: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of Young People aged 4 to 18 years. **Br J Nutr**, v. 101, n.1, p.100-107, Jan. 2009.

GIUGLIANO, D; CERIELLO, A; ESPOSITO, K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. **J Am Coll Cardiol**, v.48, n.4, p.677-685, Aug. 2006.

GORNOWICZ, A. et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. **Ann Agric Environ Med.**, v.19, n.4, p.711-716, 2012.

GOUWELEEUW, L. et al. The role of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) as biological constituent linking depression and cardiovascular disease. **Brain Behav Immun.**, v.46, p.23-32, May 2015.

GREGOR, M.F; HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol.**, v.29, p. 415-445, 2011.

GURROLA-DIAZ, C.M. et al. Establishment of a cut-point value of serum TNF-alpha levels in the metabolic syndrome. **J Clin Lab Anal.**, v.23, n.1, p. 51-56, 2009.

HA K, CHUNG S, JOUNG H, SONG Y. Dietary sugar intake and dietary behaviors in Korea: a pooled study of 2,599 children and adolescents aged 9-14 years. **Nutr Res Pract.**, v. 10, n. 5, p.537-545, Oct. 2016.

HASEGAWA, K. et al. Prevalence of eosinophilia in hospitalized patients with asthma exacerbation. **Respir Med.**, v.109, n.9, p.1230-1232, Sep. 2015.

HERBST, A. et al. Direction of associations between added sugar intake in early childhood and body mass index at age 7 years may depend on intake levels. **J Nutr.**, v.141, n.7, p.1348-1354, Jun. 2011.

HOKAMA, N. K.; MACHADO P. E. A. Interpretação clínica do hemograma nas infecções. **JBM.**, v.72, n.3, p.38-49, mar. 1997.

INTERPRO. **Haemoglobin. InterPro**: protein sequence analysis and classification Disponível em:< https://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2005_10/Page1.htm>. Acesso em: 29 jan. 2016.

JOHANSSON, M.W. Activation states of blood eosinophils in asthma. **Clin.Exp Allergy**, v.44, n.4, p.482-498, Apr. 2014.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiol Res Pract**, v. 2014, Mar. 2014. (doi: 10.1155/2014/943162).

KELLER, A; BUCHER, D. T, S. Sugar-Sweetened Beverages and Obesity among Children and Adolescents: A Review of Systematic Literature Reviews. **Child Obes**, v.11, n.4, p.338-346, Aug. 2015.

KILIC, E. et al. Oxidative Stress Status in Childhood Obesity: A Potential Risk Predictor. **Med Sci Monit**, v.22, p.3673-3679, Oct. 2016.

KOLB, H; MANDRUP-POULSEN, T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. **Diabetologia**, v.53, n.1, p.10-20, Jan. 2010.

KOSOVA, E.C.; AUINGER, P.; BREMER, A.A. The relationships between sugar-sweetened beverage intake and cardiometabolic markers in young children. **J Acad Nutr Diet**, v.113, n.2, p.219-227, Feb. 2013.

LANG, S.; OROSZ, E. Changes in eosinophil count in increased sugar consumption **Ideggyogy Sz**, v.8, n.2, p.43-45, Apr. 1955.

LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; VENTURA, H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. **J Am Coll Cardiol**, v.53, n.21, p.1925-1932, May 2009.

LEE, H.; LEE, I.S.; CHOUE, R. Obesity, inflammation and diet. **Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr**, v.16, n.3, p.143-152, Sep. 2013.

LEONG, P.M. et al. A systematic review of risk factors during first year of life for early childhood caries. **Int J Paediatr Dent**, v.23, n.4, p.235-250, Jul. 2013.

LINARDAKIS, M. et al. Sugar-added beverages consumption among kindergarten children of Crete: effects on nutritional status and risk of obesity. **BMC Public Health**, v.8, p. 279, 2008.

LIU, S. et al. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. **Am J Clin Nutr**, v. 75, p. 492-498, 2002.

LONGO-SILVA, G. et al. Introdução de refrigerantes e sucos industrializados na dieta de lactentes que frequentam creches públicas. **Rev Paul Pediatr**, v.33, n.1, p.34-41, 2015.

LOSSO, E.M. et al. Severe early childhood caries: an integral approach. **J Pediatr**, v.85, n.4, p.1224-1229, 2009.

LOUIE, J.C. et al. Intake and sources of added sugars among Australian children and adolescents. **Eur J Nutr**, v.55, n.8, p. 2347-2355, Dec. 2016.

MAERSK, M. et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. **Am J Clin Nutr**, v.95, n.2, p.283-289, Feb. 2012.

MALIK, V.S. et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v.33, n.11, p.2477-2483, Nov. 2010.

MALIK, V.S.; SCHULZE, M.B.; HU, F.B. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. **Am J Clin Nutr**, v.84, n.2, p. 274-88, Aug. 2006.

MENON, M.M. et al. Evaluation of salivary interleukin 6 in children with early childhood caries after treatment. **Contemp Clin Dent**, v.7, n.2, p.198-202, Apr./Jun. 2016.

METCALFE, D. D. et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. **World Allergy Organ J.**, v.9, n. 7, Feb. 2016.

MINHANE, A.M. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **Br J Nutr**, v.114, n.7, p.999-1012, Oct. 2015.

MOBLEY, C. et al. The contribution of dietary factors to dental caries and disparities in caries. **Acad Pediatr**, v. 9, n.6, p. 410-414, Nov./Dec. 2009.

MONSE, B. et al. PUFA--an index of clinical consequences of untreated dental caries. **Community Dent Oral Epidemiol**, v.38, n.1, p.77-82, Feb. 2010.

MORENO-NAVARRETE, J.M. et al. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. **Int J Obes**, v.34, n.2, p.240-249, Feb. 2010.

MURPHY, S.P.; JOHNSON, R.K. The scientific basis of recent US guidance on sugars intake. **Am J Clin Nutr**, v. 78, p. 827S–833S, 2003. Suplemento.

NUNES, A.M.M. et al. Association between prolonged breast-feeding and early childhood caries: a hierarchical approach. **Com Dent Oral Epidemiol**, v.40, n.6, p.542-549, Dec. 2012.

ÖZDEMİR, N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. **Türk Pediatri Ars**, v.50, n.1, p.11-19, Mar. 2015.

ÖZEN, B. et al. Evaluation of Possible Associated Factors for Early Childhood Caries and Severe Early Childhood Caries: A Multicenter Cross-Sectional Survey. **J Clin Pediatr Dent**, v. 40, n.2, p. 118-123, 2016.

PALACIOS, C. et al. Association between Type, Amount, and Pattern of Carbohydrate Consumption with Dental Caries in 12-Year-Olds in Puerto Rico. **Caries Res**, v.50, n.6, p.560-570, Oct. 2016.

PEARSON, T.A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. **Circulation**, v.107, p.499-511, 2003.

POPA, C. et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. **J Lipid Res.**, v.48, n.4, p.751-760, Apr. 2007.

POPKIN, B.M. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. **Curr Diab Rep**, v.15, n.9, p.64, Sep. 2015.

PRICE, K.D.; PRICE, C.S.; REYNOLDS, R.D. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.158, n.1, p.1-12, Sep. 2001.

REIFSNIDER, E.; MOBLEY, C.; MENDEZ, B. D. Childhood obesity an early childhood caries in a WIC population. **J Multicult Nurs Health**, v.10, n.2, p. 24-31, 2004.

RIBEIRO, C. C. C. et al. Overweight, obese, underweight and frequency of sugar consumption as risk indicators for early childhood caries in Brazilian preschool children. **Int J Paedr Dent.**, Feb. 2017. (doi: 10.1111/ipd. 12292).

SCHROTH, R.J. et al. Association between iron status, iron deficiency anaemia, and severe early childhood caries: a case-control study. **BMC Pediatr**, v.7, p. 13-22, Feb. 2013.

SCRIBNER, K.B.; PAWLAK, D.B.; LUDWIG, D.S. Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. **Obesity**, v.15, n.9, p.2190-2199, Sep. 2007.

SHAOUL, R. et al.
The association of childhood iron deficiency anaemia with severe dental caries. **Paediatr**, v.101, n.2, p.76-79, Feb. 2012.

SHEIHAM A. Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. **Br Dent J**, v.201, n.10, p. 625-626, Nov. 2006.

SHEIHAM, A.; JAMES, W.P. Diet and Dental Caries: The Pivotal Role of Free Sugars Reemphasized. **J Dent Res**, v. 94, n.10, p.1341-1347, out. 2015.

SOUTHWARD, K. The systemic theory of dental caries. **Gen Dent**, v.59, n.5; p.367-373, Sep./Oct. 2011.

TALUKDAR, S. et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. **Nat Med**, v.18, n.9, p.1407-1412, Sep. 2012.

TRENTESAUX, T. et al. Social vulnerability in paediatric dentistry: an overview of ethical considerations of therapeutic patient education. **Cult Med Psychiatry**, v.38, n.1, p.5-12, Mar. 2014.

TU, Y. K. et al. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. **Heart**, v.93, n.9, p.1098-1103, Sep. 2007.

U.S. Secretary of Health and Human Services and Secretary of Agriculture. Scientific report of the 2015 dietary guidelines advisory committee. Disponível em: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/pdfs/scientific-report-of-the-2015-dietary-guidelines-advisory-committee.pdf> Acesso em: 26 jan. 2017.

VALLADARES-SALGADO, A. et al. Epigenetics of childhood obesity and diabetes. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, 52 Suppl 1, p.88-93, 2014.

VOS, M.B. et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children. AHA Scientific Statement. **Circulation**, p.134, Agu.2016.

WELSH, J.A. et al. Overweight among low-income preschool children associated with the consumption of sweet drinks: Missouri, 1999–2002. **Pediatrics**. v.115, n.2, p.223-229, Feb. 2005.

WERNER, S.L.; PHILLIPS, C.; KOROLUK, L.D. Association between childhood obesity and dental caries. **Pediatr Dent**, v.34, n.1, p.23-27, fev.2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron deficiency anaemia. Micronutrient deficiencies. Nutrition Healthy Topics. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/> Acesso em: 30 jan. 2017.

_____. *Oral health surveys: basic methods*. 4th Ed. Geneva: World Health Organization, 1997.

_____. **Reducing consumption of sugar-sweetened beverages to reduce the risk of unhealthy weight gain in adults**. WHO e-Library of Evidence for Nutrition Actions, 2015.

_____. **WHO child growth standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development**. WHO (nonserial publication). Geneva, 2006.

_____. World Health Organ Tech Rep Ser. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. (1-149), Geneva, 2003.

_____. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. In: Benoist B, McLean E, Egli I, editor. **WHO global database on anaemia**. Geneva, 2008.

ZAROR, S. C. et al. Association between overweight and early childhood caries. **Rev Child Pediatr**, v.85, n.4, p.445-461, Jul. 2014.

**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E
TERMO DE AUTORIZAÇÃO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

(1ª via do participante e 2ª via do pesquisador)

Prezado (a) Sr. (a), Seu (sua) filho(a) está sendo convidado(a) para participar da pesquisa: CRIANÇAS COM CÁRIE GRAVE NA INFÂNCIA ESTÃO COM MARCADORES NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS ALTERADOS?

Essa pesquisa será realizada pelos seguintes envolvidos:

RESPONSÁVEL TÉCNICA: Cecilia Claudia Costa Ribeiro **Professora do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão. Telefone: 32728575.**

EXECUTORA: Gisele Quariguasi Tobias Lima da Silva **Doutoranda do Curso de Pós-graduação em Odontologia. Telefone: 32728576 e 32728579.**

Ao final da leitura e das explicações, caso você concorde em participar da pesquisa, por favor assine no local determinado, e rubrique as demais folhas.

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

A cárie grave na infância é uma doença que atinge 4 ou mais lados dos dentes de leite em crianças de 4 anos e 6 ou mais lados dos dentes de leite em crianças com 5 anos. O motivo que nos leva a estudar se crianças com cárie grave na infância estão com problemas de nutrição e com inflamações, são os riscos que elas podem correr em apresentar infecções mais sérias, com complicações de saúde geral. A pesquisa se justifica em virtude do grande número de crianças avaliadas com cárie no último levantamento de dados sobre essa doença no Brasil. Em crianças com 5 anos, por exemplo, foi encontrada uma média de 3 dentes com experiência de cárie. O objetivo desse projeto é verificar se existe alguma associação entre a cárie grave na infância, desnutrição e inflamação. Para a coleta de dados, caso você concorde com a participação de seu filho(a), você terá que responder a um questionário sobre ele(a), e o(a) mesmo(a) será submetido(a) a uma avaliação do peso e da altura, feita por uma assistente do Curso de Nutrição, por meio de uma balança; um exame no qual será avaliada a sua condição bucal (da boca) e também serão coletados sua

saliva e seu sangue. A condição bucal será avaliada pela executora do projeto que examinará a boca no local em que seu filho (a) estuda. A saliva será coletada em um tubo e a criança terá que deixar a saliva que acumular na boca escorrer dentro do tubo. O sangue será coletado na própria escola e será realizado por um técnico de enfermagem experiente em coleta de sangue em crianças com idade escolar e ainda serão verificados o peso e a altura por meio de uma balança.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: Os exames serão realizados com instrumentais e materiais estéreis e outros materiais descartáveis. Ao realizar as coletas de sangue seu filho poderá informar desconforto por ficar em jejum por algumas horas para o exame ou no momento da punção (introdução da agulha) e o local da retirada do sangue pode apresentar uma mancha roxa. Os demais exames serão realizados sem quaisquer riscos para ele. *Quanto aos benefícios gerados pela participação de seu filho, além da contribuição em verificar se ele apresenta cárie e se esta vem acompanhada de desnutrição e/ ou inflamação podendo interferir nas suas atividades diárias, também a possibilidade de tratamento, caso seja necessário.*

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: Caso seu filho(a) apresente algum problema em seu exame clínico da boca (dentes e gengivas) que necessite tratamento odontológico, ele(a) será atendido(a) na Clínica de Odontopediatria da UFMA. Caso seja confirmado problemas com desnutrição e inflamação, seu filho(a) será encaminhado(a) para tratamento adequado de desnutrição na Unidade de Saúde Básica, próximo à sua escola, para atendimento com um pediatra.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar a participação de seu filho, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade, ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial, da pesquisa, serão enviados para você e permanecerão confidenciais. O nome de seu filho ou o material que indique a sua participação, não será liberado sem a sua permissão. Seu filho não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento

informado será arquivada na Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Caso a participação de seu filho na pesquisa traga para vocês gastos com transporte e alimentação, deve ser prevista uma compensação financeira que deverá ser calculada de acordo com seus gastos reais. No caso de seu filho sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa, os pesquisadores se responsabilizarão e haverá uma compensação pelo acontecido. Este TCLE atende as determinações da

Resolução 466/2012.

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto, eu _____, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas.

São Luis _____, de _____ de 20____

Assinatura do responsável pelo participante

Assinatura do responsável pela pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BÁSICAS E DA SAÚDE
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA

APÊNDICE B – Questionário Estruturado Modificado para Avaliação da das Condições Sociais Econômicas, de Saúde, Dieta, da Higiene Oral e de Dor de dente

PESQUISA: CRIANÇAS COM CÁRIE GRAVE NA INFÂNCIA ESTÃO COM MARCADORES NUTRICIONAIS E INFLAMATÓRIOS ALTERADOS?

Mãe, pai ou responsável da criança, é necessário que você responda este questionário para que seu filho(a) possa participar da pesquisa que vai verificar a relação entre nutrição, inflamação e cárie dentária.

As perguntas deste questionário são sobre a criança e a família da criança que está fazendo parte da pesquisa. Garantimos o sigilo das informações deste questionário.

BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA E DA FAMÍLIA:

1A. Nome da criança: _____

2A. Sexo da criança:

1. () Masculino 2. () Feminino

3A. Data de nascimento da criança (DD/MM/AAAA): ____/____/____

4A. Cidade e Estado onde nasceu: _____

5A. Nome da Mãe: _____

6A. Data de Nascimento da mãe (DD/MM/AAAA): ____/____/____

7A. Nome do Pai: _____

8A. Data de Nascimento do pai (DD/MM/AAAA): ____/____/____

9A. Nome da Escola / Creche: _____

10A. Turno em que a Criança fica na Creche/ Escola:

(1) manhã (2) tarde (3) manhã e tarde

BLOCO B – DADOS DE CONTATO:

1B. Qual o endereço completo da criança?

Endereço

Endereço eletrônico

Telefone fixo

Telefone celular

Outro

2B. Para facilitar futuros contatos com os senhores, forneça o telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem os senhores. tem contato frequente.

Nome da pessoa	Relação com a criança/pais	Nº telefone fixo	celular
Nome da pessoa	Relação com a criança/pais	Nº telefone fixo	celular
Nome da pessoa	Relação com a criança/pais	Nº telefone fixo	celular

BLOCO C – DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

1C. Qual a cor da pele da criança?

1. () branca
2. () preta/negra
3. () parda/mulata/cabocla/morena
4. () amarelo/oriental
5. () indígena
6. () não sabe

2C. Qual o grau de instrução (até quando estudou ou estuda) da **MÃE**?

1. () Analfabeto ou primário incompleto
2. () Primário completo (até 4ª série) ou ginásial incompleto
3. () Ginásio completo (até 8ª série) ou ensino médio incompleto
4. () Ensino médio completo ou Superior incompleto
5. () Superior completo – Faculdade

3C. Qual é a renda da sua família?

1. () 1 a 2 salários mínimos, entre R\$ 724,00 a R\$ 1.448,00
2. () mais de 2 até 3 salários mínimos, entre R\$ 1.449,00 a R\$ 2.172,00
3. () mais de 3 até 4 salários mínimos, entre R\$ 2.173,00 a R\$ 2.896,00
4. () mais de 4 até 5 salários mínimos, entre R\$ 2.897,00 a R\$ 3.620,00

4C. Quem é a **PESSOA COM MAIOR RENDA** da família com a qual a criança vive/mora?

- | | |
|------------|----------------------|
| 1. () Pai | 7. () Padastro |
| 2. () Mãe | 8. () Madastra |
| 3. () Avó | 9. () Irmão |
| 4. () Avô | 10. () Irmã |
| 5. () Tio | 11. () Não sabe |
| 6. () Tia | 12. () Outro: _____ |

5C. Qual o grau de instrução (até quando estudou ou estuda) da pessoa com maior renda da família com a qual a criança vive/mora?

1. () Analfabeto ou primário incompleto
2. () Primário completo (até 4ª série) ou ginásial incompleto
3. () Ginásio completo (até 8ª série) ou ensino médio incompleto
4. () Ensino médio completo ou Superior incompleto
5. () Superior completo – Faculdade

6C. De onde vem a água da casa usada para beber?

1. () Rede pública/água encanada
2. () Poço artesiano
3. () Poço/cacimba
4. () Rio/riacho/lagoa
5. () Outro _____

6. () Não sabe

7C. Quantos cômodos têm a casa que a criança mora? _____ cômodos

8C. Quantos cômodos servem como dormitório? _____ cômodos

9C. Quantos banheiros tem a casa que a criança mora? _____ banheiros

10C. Qual a situação da casa que a criança mora?

1. Própria () 2. Alugada () 3. Cedida () 9. Não sabe ()

11C. A criança recebe **BOLSA FAMÍLIA**?

1. SIM () 2. NÃO ()

12C. Data (mês/ano) que a criança começou a receber? _____ / _____
mês ano

13C. Algum irmão da criança que mora na mesma casa recebe BOLSA FAMÍLIA?

1. SIM () 2. NÃO ()

14C. A sua família é cadastrada em alguma unidade de **SAÚDE DA FAMÍLIA** (Posto de Saúde / PSF)? 1. SIM () 2. NÃO ()

15C. Na Unidade de Saúde na Família (posto) que sua família é cadastrada tem **DENTISTA**?

1. SIM () 2. NÃO () 9. Não sabe ()

16C. A sua casa recebe ou já recebeu visita do **AGENTE COMUNITÁRIO DE SAÚDE**?

1. SIM () 2. NÃO () 9. Não sabe ()

17C. A criança mora com o pai e a mãe?

1. SIM () 2. NÃO ()

18C. A criança tem irmãos?

1. SIM () 2. NÃO ()

19C. Quantos irmãos têm a criança? () um irmão () dois irmãos () três irmãos

() mais de três irmãos

20C.. A criança mora com os pais e os irmãos?

1. SIM () 2. NÃO ()

21C. Qual a ordem da criança entre os filhos?

() 1ª () 2ª () 3ª () 4ª () 5ª () 6ª

22C Com **quantos anos** seu filho foi para creche ou escola?

() bebê (meses) () 1 ano () 2 anos () 3 anos () 4 anos

23C. A mãe da criança trabalha fora de casa?

1. SIM () 2. NÃO () Se SIM - Manhã () Tarde () Noite ()

24C Quem cuida da criança quando ela não está na creche ou escola?

() mãe () pai () avó ou avô () irmão mais velho

() babá () tios () outros: _____

BLOCO D: DADOS DE SAÚDE/DIETA DA CRIANÇA

1D. A criança nasceu prematura?

1. SIM () 2. NÃO ()

2D. A criança nasceu de quantos meses de gestação? -----

3D. A criança nasceu de um parto de gêmeos?

1. SIM () 2. NÃO ()

2. () **NÃO Passe para a questão 17D**

13D. Quantas vezes durante o dia o seu filho(a) usa mamadeira? _____ vez(es)

14D. A criança acorda à noite para tomar mingau (ou outros alimentos) na mamadeira?

1. () SIM

2. () **NÃO Passe para questão 12D**

15D. Quantas vezes durante a noite o seu filho(a) usa mamadeira? _____ vez(es)

16D. A senhora adoça a mamadeira de seu filho(a)?

1. () SIM

2. () **NÃO**

Responda as questões **17D a 21D** apenas se seu filho(a) **não usa mais mamadeira**.

17D. A criança usou mamadeira ?

1. () SIM

2. () **NÃO Passe para a questão 22D**

18D. Quantas vezes durante o dia o seu filho(a) usava mamadeira? _____ vez(es)

19D. A criança acordava à noite para tomar mingau (ou outros alimentos) na mamadeira?

1. () SIM

2. () **NÃO Passe para questão 21D**

20D. Quantas vezes durante a noite o seu filho(a) usava mamadeira? _____ vez(es)

21D. A senhora adoçava a mamadeira de seu filho(a)?

1. () SIM

2. () **NÃO**

22D. Atualmente, criança bebe líquidos com açúcar (sucos, leites ou mingaus)?

1. () SIM

2. () **NÃO**

23D. Nos alimentos líquidos (leite, suco e mingau) é usado **MEL** para adoçar?

1. () SIM

2. () **NÃO**

24D. Atualmente, a criança toma ou come biscoito salgado, biscoitos doces, biscoitos recheados, bolos, bombons, chiclete, pirulitos, salgadinhos de pacote, pipoca, sorvetes, picolés, iogurte e etc?

1. () SIM

2. () **NÃO Passe para a questão 26D**

25D. Assinale com um **X** quais os tipos de alimentos da questão anterior que a criança come e quantas vezes ela consome por dia e por semana. Contar todas as vezes que come, inclusive nos intervalos e quando está na escola.

Alimento	Frequência							
	Menos de 1 vez por mês ou nunca	1 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 a 4 vezes por semana	5 a 6 vezes por semana	1 vez por dia	2 a 3 vezes por dia	4 vezes ou + por dia
Biscoito doce sem recheio								
Biscoito doce recheado								
Biscoito salgado (tipo cream cracker, club social)								
Bolinhos recheados								

industrializados(tipo das meninas super poderosas, do bob esponja)								
Bolo simples ou com cobertura/recheado								
Bombons, pirulitos e chicletes								
Salgadinhos de pacote(tipo cheetos, ruffles, torcida, fandangos, skinny, cebolitos)								
Salgados (tipo risoli, coxinha, pastel, kibe, empada, bomba)								
Pizza								
Sanduíches (tipo hambúrguer, misto)								
Pão (de massa fina, pão doce, pão de forma)								
Pipoca de pacote								
Sorvetes, picolés, didim, geladinho								
logurtes (danoninho, brasgut, pop)								
Outros								

Alimento	Quantidade			
Biscoito doce sem recheio	1 a 3 biscoitos	5 a 8 biscoitos	1 pacote	Mais de um pacote
Biscoito doce recheado	1 a 3 biscoitos	5 a 8 biscoitos	1 pacote	Mais de um pacote
Biscoito salgado (tipo cream cracker, club social)	1 a 3 biscoitos	5 a 8 biscoitos	1 pacote	Mais de um pacote
Bolinhas recheadas industrializados(tipo das meninas super poderosas, do bob esponja)	1 fatia	Mais de 1 fatia		
Bolo simples ou com cobertura/recheado	1 fatia	Mais de 1 fatia		
Bombons, pirulitos e chicletes	1 unidade	Mais de 1 unidade		
Salgadinhos de pacote(tipo cheetos, ruffles, torcida, fandangos, skinny, cebolitos)	1 pacote	Mais de 1 pacote		
Salgados (tipo risoli, coxinha, pastel, kibe, empada, bomba)	1 unidade	Mais de 1 unidade		

Pizza	1/4	Mais de 1/4		
Sanduíches (tipo hambúrguer, misto)	1 unidade	Mais de 1 unidade		
Pão (de massa fina, pão doce, pão de forma)	1 unidade	Mais de 1 unidade		
Pipoca de pacote	1 pacote	Mais de 1 pacote		
Sorvetes, picolés, didim, geladinho	1 unidade	Mais de 1 unidade		
logurtes (danoninho, brasgut, pop)	1 pote pequeno	Mais de 1 pote pequeno		
Outros				

26D. A criança toma refrigerantes?

1. () SIM
2. () NÃO **Passe para a questão 28D**

27D. Assinale com um **X** quais os tipos de refrigerantes que a criança toma e quantas vezes ela consome por dia e por semana. Contar todas as vezes que come, inclusive nos intervalos e quando está na escola.

Refrigerantes	Frequência							
	Menos de 1 vez por mês ou nunca	1 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 a 4 vezes por semana	5 a 6 vezes por semana	1 vez por dia	2 a 3 vezes por dia	4 vezes ou + por dia
Coca-cola								
Guaraná (antártica, psiu, schin...)								
Guarané Jesus								
Refrigerante diet								
Outros								

Refrigerantes	Quantidade			
	1 copo (250ml)	1 lata (350ml)	Mais de 1 copo	Mais de uma lata
Coca-cola				
Guaraná (antártica, psiu, schin...)				
Guarané Jesus				
Refrigerante diet				
Outros				

28D. A criança toma bebidas com achocolatado ou sucos de caixa ? (Suco Kappo, Del vale, Da fruta, Maratá, Nescau, Toddy, Kappo chocolate, chocobom, e outros)

1. () SIM
2. () NÃO **Passe para a questão 30D**

29D. Assinale com um **X** quais os tipos de achocolatados e sucos de caixa que a criança toma e quantas vezes ela consome por dia e por semana. Contar todas as vezes que come, inclusive nos intervalos e quando está na escola.

Tipo de Bebidas	Frequência							
	Menos de 1 vez por mês ou nunca	1 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 a 4 vezes por semana	5 a 6 vezes por semana	1 vez por dia	2 a 3 vezes por dia	4 vezes ou + por dia
Achocolatado em pó com leite (Nescau, Toddy e etc.)								
Achocolado de caixa (Nescau, toddynho, kappo de chocolate, chocobom)								
Suco de caixa (kappo, Del Vale, Da fruta, Maratá)								

Tipo de Bebidas	Quantidade	
Achocolatado em pó com leite (Nescau, Toddy e etc.)	11/2 colher de açúcar	Mais de 11/2 colher de açúcar
Achocolado de caixa (Nescau, toddynho, kappo de chocolate, chocobom)	1 caixa	Mais de 1 caixa
Suco de caixa (kappo, Del Vale, Da fruta, Maratá)	1 copo de 250ml	Mais de 1 copo de 250ml

30D. A criança consome frutas?

1. () SIM
2. () NÃO **Passe para a questão 28D**

31D. Assinale com um **X** quais os tipos de frutas que a criança come e quantas vezes ela consome por dia e por semana. Contar todas as vezes que come, inclusive nos intervalos e quando está na escola.

	Frequência
--	------------

Tipo de frutas	Menos de 1 vez por mês ou nunca	1 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 a 4 vezes por semana	5 a 6 vezes por semana	1 vez por dia	2 a 3 vezes por dia	4 vezes ou + por dia
Laranja ou tangerina								
Banana								
Abacaxi								
Manga								
Goiaba								
Maça								
Uva								
Mamão								
Pera								
Melão								
Melancia								
Outras _____								

Tipo de frutas	Quantidade	
	1 unidade	Mais de 1 unidade
Laranja ou tangerina		
Banana		
Abacaxi		
Manga		
Goiaba		
Maça		
Uva		
Mamão		
Pera		
Melão		
Melancia		
Outras _____		

32D.A criança consome verduras e legumes?

1. () SIM

2. () NÃO **Passe para o Bloco E**

33D.Assinale com um **X** quais os tipos de verduras e legumes que a criança come e quantas vezes ela consome por dia e por semana. Contar todas as vezes que come, inclusive nos intervalos e quando está na escola.

Tipo de verdura ou legume	Frequência							
	Menos de 1 vez por mês ou nunca	1 a 3 vezes por mês	1 vez por semana	2 a 4 vezes por semana	5 a 6 vezes por semana	1 vez por dia	2 a 3 vezes por dia	4 vezes ou + por dia
Tomate								
Pepino								

Cebola								
Alface								
Rúcula								
Repolho								
Couve								
Couve-flor								
Brócolis								
Pimentão								
Chuchu								
Maxixe								
Quiabo								
Abóbora ou abobrinha								
Beterraba								
Cenoura								
Batata								
Outras: _____								

Tipo de verdura ou legume	Quantidade	
Tomate	1 fatia média(14g)	Mais que 1 fatia média(14g)
Pepino	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Cebola	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Alface	1 folha média	Mais de 1 folha média
Rúcula	1 folha média	Mais de 1 folha média
Repolho	½ prato de sobremesa	Mais de ½ prato de sobremesa
Couve	1 folha média	Mais de 1 folha média
Couve-flor	1 folha média	Mais de 1 folha média
Brócolis	½ prato de sobremesa	Mais de ½ prato de sobremesa
Pimentão	½ prato de sobremesa	Mais de ½ prato de sobremesa
Chuchu	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Maxixe	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Quiabo	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Abóbora ou abobrinha	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Beterraba	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Cenoura	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Batata	1 colher de sopa	Mais de 1 colher de sopa
Outras: _____		

RECORDATÓRIO ALIMENTAR

Para melhor a avaliação da dieta da criança e orientação para prevenir cárie.

Escrever **TUDO** que a criança comeu no **dia anterior (ONTEM)**, indicando as quantidades.

Se nos intervalos a criança comeu algo, anote também.

TIPO DE ALIMENTO	QUANTIDADES		
Alimentos líquidos	Copo de 200ml	Xícara pequena 50 ml	Xícara grande 180 ml
Alimento em pó /alimentos sólidos	Colher de chá	Colher de sobremesa	Colher de sopa
Frutas	Inteira (grande, média ou pequena)	Metade da fruta	Número de fatias
Legumes e verduras / Feijão/Macarrão	Colher de sopa	Concha grande	Concha pequena
Carne, frango e peixe / Pães	Porção = pedaço		

EXEMPLO: Colocar o local onde a criança faz suas refeições. Se **em casa ou na escola** e não esquecer de colocar as quantidades

Café da manhã: Exemplo:

Meio mamão pequeno (ou outra fruta) + Leite (1 copo) + 2 colheres de sopa de açúcar + 1 pão massa fina com 1 colher de chá de margarina

1 danone / chocolate 1 mamadeira de mingau/farinha láctea
1 suco de caixa / 1 copo 1 pacote de biscoito doce/salgado

Lanche (manhã/ tarde/ noite): Se foi **em casa ou na escola**

Suco / Mingau / Biscoito doce/salgado / merenda escolar/ fruta / pão
Refrigerante/ chocolate / vitamina de frutas com leite e açúcar

Almoço / Jantar

Arroz (tipo de colher: grande, rasa ou cheia)
Farinha
Feijão (concha rasa/ cheia) / macarrão
Carne/ frango/ peixe/ torta (porção G/ M / P)
Verduras / salada crua ou cozida
Suco / refrigerante

HORA E LOCAL	CAFÉ DA MANHÃ	LANCHE DA MANHÃ	ALMOÇO	LANCHE DA TARDE	JANTAR	ANTES DE DORMIR

ENTRE ESSES INTERVALOS QUAIS OUTROS ALIMENTOS SÃO INGERIDOS
(guloseimas): _____

BLOCO E – DADOS DE SAÚDE/HIGIENE ORAL DA CRIANÇA

1E. A criança realiza higiene da boca?

1. () SIM
2. () NÃO. **Passe para a questão 7E**

2E. Quando começou a fazer a limpeza da boca da criança?

1. () antes dos dentes nascerem .
2. () depois que o primeiro dente nasceu
3. () depois que todos os dentes nasceram
4. () idade em meses: _____

3E. Como era feita a higiene da boca?

1. () gaze molhada com água filtrada e fervida
2. () fralda de pano molhada com água filtrada e fervida
3. () algodão molhado com água filtrada e fervida
4. () dedeira 5. () outro: ----- 6. () nunca fiz

4E. Você limpava/limpa a boca do seu filho após a amamentação?

- () sim () não () não sei

5E. Atualmente, **QUEM** realiza a higiene da boca da criança?

1. () a criança sozinha
2. () a mãe ou adulto responsável
3. () o irmão mais velho - idade _____

6E. Atualmente, hoje, **COMO** realiza a higiene da boca?

1. () escova de dente
2. () escova dente e creme dental (pasta)

3.() escova de dente, creme dental (pasta) e fio dental

4.() outros:_____

7E. QUAL creme dental (pasta) é utilizado na higiene da boca do seu filho?

1.() Infantil. Qual?_____

2.() O mesmo que todos os adultos da casa. Qual?_____

3.() Não sei

8E. Marque TODOS os **HORÁRIOS** que a criança faz a limpeza da boca (escova os dentes) durante o dia?

1.() ao acordar

2.() após o café da manhã

3.() após o lanche da manhã

4.() após o almoço

5.() após o lanche da tarde

6.() após o jantar

7.() antes de dormir

9E. A criança já foi ao dentista?

1.() SIM

2.() NÃO **Passe para a questão 9E**

10E. Qual o motivo da consulta ao cirurgião-dentista?

1.() primeira consulta

2.() dor de dente

3.() traumatismo – caiu e quebrou o dente

4.() lesões na boca - feridas na boca

5.() sangramento na gengiva

6.() manchas nos dentes

7.() cárie dentária: buracos nos dentes

8.() outro motivo:_____

11E. A criança toma alguma **VITAMINA** no momento?

1.() SIM. Se SIM, QUAL? _____

2.() NÃO

12E. A criança fez **TRATAMENTO PARA ANEMIA** nos últimos 6 meses?

1.() SIM.

2.() NÃO

13E A criança faz **TRATAMENTO PARA ANEMIA**?

1.() SIM.

2.() NÃO

14E. A criança toma **FERRO** no momento?

1.() SIM.

2.() NÃO

15E. A criança **FICOU DOENTE** nos últimos 2 anos?

1.() SIM. Qual foi a causa? _____

2.() NÃO .

BLOCO E: DOR

1E. Seu filho já sentiu dor de dente?

() sim () não () não lembro

2E. Quando foi que seu filho sentiu a última dor de dente?

() hoje () há um mês/ há pouco tempo () há mais de um mês/há muito tempo ()

3E. Seu filho chorou quando sentiu dor de dente?

() sim () não () não lembro

4E. Seu filho acordou à noite sentindo dor de dente?

() sim () não () não lembro

5E. Seu filho deixou de se alimentar por causa da dor?

() sim () não () não lembro

6E. Seu filho deixou de ir à escola por causa da dor?

() sim () não () não lembro

7E. Seu filho sentiu dor em outra parte do corpo?

() sim () não () não lembro

Qual? () barriga () cabeça () machucado () peito () garganta

() costas () outra. Qual? _____ () não lembro

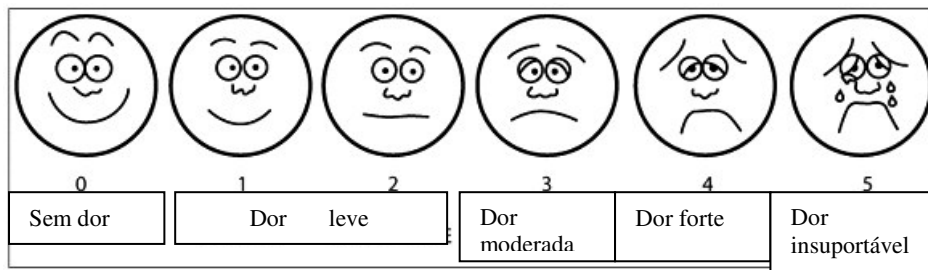
Esta dor foi menor (), maior () ou igual () à dor de dente?

8E. Atualmente seu filho sente dor de dente?

Sim Não

Em caso positivo, como ele se sente nesse momento?

Escala de Faces Wong-Baker



Classificação da dor: 0 – sem dor; 1 a 2 – dor leve; 3 – dor moderada; 4 – dor forte; 5 – dor insuportável

BLOCO- F : QUALIDADE DE VIDA

1F Comparado a outras crianças como você considera a saúde dos dentes, da gengiva e da boca de seu filho

1. Muito boa 2. Boa 3. Regular 4. Ruim 5. Péssima

2F Você considera que quando o seu filho sente dor afeta as suas atividades diárias?

Sim Não

3F Em caso positivo quais:

1. Alimentação 2. Escolar 3. Diversão

4F. Se ele estiver sentindo dor no momento quais as atividades diárias estão sendo prejudicadas?

1. Alimentação 2. Escolar 3. Diversão

BLOCO- G : FICHA PARA CÁLCULO DOS ÍNDICES

ESCOLA:

NOME DO FILHO: -----

MEDIDAS	
Altura - A (cm)	
Peso – P (Kg)	
Z SCORE	
Peso/Altura (P/A)	
Peso/Idade (P/ I)	
Altura/Idade (A/I)	
IMC (IMC/I)	
PCT	

ANEXO A: FICHA DE EXAME CLÍNICO ODONTOLÓGICO

Nome da criança: ----- Idade: ----- Data: ----/----/----

Superior						Inferior						Código										
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	75	74	73	72	71	81	82	83	84	85	Código
Dentes presentes																						0-ausente; 1-presente; 3-não foi possível examinar
Erupção																						Idade em meses
IPV (olho nu)	V																					0-ausente; 1-presente; 3-não foi possível examinar
	P																					
	M																					
	D																					
ISG	V																					0-ausente; 1-presente; 3-não foi possível examinar
	P																					
	M																					0-ausente; 1-presente; 3-não foi possível examinar
	D																					
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	75	74	73	72	71	81	82	83	84	85	0- Sadio 1- Cárie ativa (superfície intacta) 2- Cárie ativa (superfície descontínua) 3- Cárie ativa (cavidade) 4- Cárie inativa (superfície intacta) 5- Cárie inativa (superfície descontínua) 6- Cárie inativa (cavidade) 7- Restaurado (superfície sadia) 8- Restaurado + cárie ativa 9- Restaurado + cárie inativa
Cárie	V																					
	P																					
	M																					
	D																					

	O																					
--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Adaptado Projeto Brisa-MA

EXAME ODONTOLÓGICO: Nome da criança: ----- Idade: ----- Data: ----/----/----

Superior

Inferior

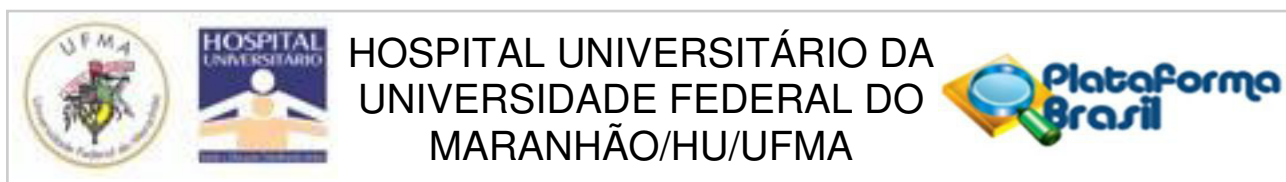
Código

		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	75	74	73	72	71	81	82	83	84	85
pufa																					
DOR																					
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	75	74	73	72	71	81	82	83	84	85
DOR																					
pufa																					

DESCRIÇÃO DOS CÓDIGOS Pufa/ PUFA

Códigos		Descrição
Dente Permanente	Dente Decíduo	
P	p	Envolvimento Pulpar - a câmara pulpar é visível ou a coroa foi destruída por cárie e somente restos radiculares e fragmentos estão presentes.
U	u	Ulceração devido à cárie - fragmentos cortantes e deslocados de dentes com envolvimento pulpar ou restos radiculares que causaram úlcera traumática nos tecidos moles circunvizinhos.
F	f	Fístula - presença de pus na fístula relacionada ao dente com envolvimento pulpar.
A	a	Abscesso - presença de pus no edema relacionado ao dente com envolvimento pulpar.

ANEXO B : Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SAÚDE SISTÊMICA DAS CRIANÇAS COM CÁRIE PRECOCE GRAVE DA INFÂNCIA ATENDIDAS NA CLÍNICA INFANTIL DA UFMA.

Pesquisador: Cecília Claudia Costa Ribeiro

Área Temática: Área 5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura.

Versão: 2

CAAE: 04477113.4.1001.5086

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 275.508

Data da Relatoria: 17/05/2013

Apresentação do Projeto:

Situações de desnutrição determinadas por subnutrição ou deficiência de nutrientes específicos, adquiridos, por padrões alimentares inadequados, como a alta frequência de ingestão de gorduras saturadas e açúcares, podem influenciar no desenvolvimento e formação dos dentes, função e secreção das glândulas salivares aumentando a susceptibilidade à cárie dentária. A associação com um padrão alimentar característico, através de carboidratos fermentáveis, como a sacarose, desempenha uma influência direta sobre o surgimento e a progressão da cárie dentária. Estudo observacional, analítico, prospectivo e transversal, que tem por objetivo verificar a associação entre marcadores nutricionais de desnutrição e de inflamação com cárie precoce grave na infância. Serão obtidos os dados antropométricos (peso, altura, dobra cutânea e circunferência de braço), transformados em Z escores (OMS) para avaliação do estado nutricional, e da mesma forma será avaliado o recordatório alimentar de 24h (R24h) para cálculo do índice de alimentação saudável ou HEI (Healthy Eating Index). Será realizado um exame de sangue para avaliação dos marcadores bioquímicos nutricionais séricos nutricionais: albumina, hemoglobina, ferro sérico, ferritina, zinco, colesterol e glicemia em jejum e marcadores bioquímicos inflamatórios: proteína C-reativa (PCR), homocisteína, ácido fólico e vitamina B12 em 60 crianças de 3 à 5 anos de idade acometidas por cárie precoce grave na infância que procurarem os serviços da Clínica de Odontopediatria da

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br

UFMA, obtendo como controle os valores para 30 crianças livres de cárie. Os dados serão avaliados em um modelo teórico para a relação entre marcadores nutricionais e inflamatórios e cárie precoce na infância submetidos a análise estatística descritiva e a testes estatísticos paramétricos pareados e não pareados, com o emprego do nível de significância de 5% e tratados através do modelo de regressão de Poisson para avaliação dos indicadores do modelo de risco à ECC (Early Childhood Caries). Financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar se existe associação entre marcadores nutricionais de desnutrição e de inflamação com cárie grave precoce na infância

Objetivo Secundário:

Avaliar a presença de desnutrição e de inflamação em crianças com cárie grave precoce na infância, através de seus marcadores.

Comparar os marcadores nutricionais e os de inflamação entre pacientes livres de cárie com aqueles que apresentam cárie grave precoce na infância.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão associados à coleta de sangue que poderá haver algum desconforto decorrente da punção da pele.

Os benefícios referidos como a oportunidade de receber instruções sobre os cuidados com a saúde bucal, importantes na prevenção das cáries .

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto tem relevância científica, cujos resultados poderão subsidiar estratégias para ações educativas relacionadas aos padrões de alimentação infantil e a prevenção de cáries cárie.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências em relação aos "Termos de apresentação obrigatória": folha de rosto, projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) orçamento e currículo do(s) pesquisador(es). Atende às exigências da Resolução CNS/MS nº 196/96.:

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br

Recomendações:

Não Há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador atendeu aos requisitos da Resolução CNS/MS nº 196/96. O protocolo foi classificado como aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Sim

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução nº 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

SAO LUIS, 17 de Maio de 2013

Assinador por:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: SAÚDE SISTÊMICA DAS CRIANÇAS COM CÁRIE PRECOCE GRAVE DA INFÂNCIA ATENDIDAS NA CLÍNICA INFANTIL DA UFMA.

Pesquisador: Cecília Claudia Costa Ribeiro

Área Temática: Área 5. Novos procedimentos ainda não consagrados na literatura.

Versão: 3

CAAE: 04477113.4.1001.5086

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 347.737

Data da Relatoria: 29/07/2013

Apresentação do Projeto:

No documento intitulado "PB_RELATORIO_PESQUISA_144142.pdf", item resumo, lê-se: "Esta pesquisa é caracterizada como um estudo observacional, analítico, prospectivo e transversal, que tem por objetivo verificar a associação entre marcadores nutricionais de desnutrição e de inflamação com cárie precoce grave na infância. Serão obtidos os dados antropométricos (peso, altura, dobra cutânea e circunferência de braço), transformados em Z escores (OMS) para avaliação do estado nutricional, e da mesma forma será avaliado o recordatório alimentar de 24h (R24h) para cálculo do índice de alimentação saudável ou HEI (Healthy Eating Index). Será realizado um exame de sangue para avaliação dos marcadores bioquímicos nutricionais séricos nutricionais: albumina, hemoglobina, ferro sérico, ferritina, zinco, colesterol e glicemia em jejum e marcadores bioquímicos inflamatórios: proteína C-reativa (PCR), homocisteína, ácido fólico e vitamina B12 em 60 crianças de 3 à 5 anos de idade acometidas por cárie precoce grave na infância que procurarem os serviços da Clínica de Odontopediatria da UFMA, obtendo como controle os valores para 30 crianças livres de cárie. Os dados serão avaliados em um modelo teórico para a relação entre marcadores nutricionais e inflamatórios e cárie precoce grave da infância e tratados através do modelo de regressão de Poisson para avaliação dos indicadores do modelo de risco à ECC (Early Childhood Caries).".

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.750-521

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5878

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 347.737

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário do estudo é "Verificar se existe associação entre marcadores nutricionais de desnutrição e de inflamação com cárie grave precoce da infância".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conteúdo não analisado pela CONEP.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à Área Temática Especial "4. Novos procedimentos terapêuticos invasivos".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, a CONEP entende que o protocolo de pesquisa em tela, não se enquadra na Área Temática Especial "4. Novos procedimentos terapêuticos invasivos." (considerando as informações do item IX.4 da Resolução CNS nº 466/2012), não cabendo a sua análise ética à CONEP, mas sim delegada somente ao CEP.

Situação do Parecer:

Devolvido

Considerações Finais a critério da CONEP:

Após análise da documentação encaminhada, a CONEP esclarece que essa pesquisa não se enquadra em nenhuma Área Temática Especial do Grupo I.

Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos que não são do Grupo I, conforme o fluxograma disponível no site: <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP.

Diante do exposto, esta comissão delibera por devolver o protocolo em questão.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 347.737

BRASILIA, 02 de Agosto de 2013

Assinador por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conept@saude.gov.br

30/11/2016

Plataforma Brasil

Saúde

 Informe o E-mail Informe a Senha

LOGIN

[Esqueceu a senha?](#) [Cadastre-se](#) v3.0

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:

04477113.4.1001.5086

Número do Parecer:

Pesquisar

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

INFANTIL DA UFMA.

Número do CAAE:

04477113.4.1001.5086

Número do Parecer:

275508

Quem Assinou o Parecer:

Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa

Pesquisador Responsável:

Cecilia Claudia Costa Ribeiro

Data Início do Cronograma:

05/05/2014

Data Fim do Cronograma:

30/06/2014

Contato Público:

Gisele Quariguasi Tobias Lima

Voltar

Este sistema foi desenvolvido para os navegadores Internet Explorer (versão 7 ou superior),
ou Mozilla Firefox (versão 9 ou superior).

ANEXO C: Diretrizes para publicação de trabalhos na *Pediatrics*

Pediatrics Author Guidelines

Pediatrics is the official peer-reviewed journal of the [American Academy of Pediatrics](#). *Pediatrics* publishes original research, clinical observations, and special feature articles in the field of pediatrics, as broadly defined. Contributions pertinent to pediatrics also include related fields such as nutrition, surgery, dentistry, public health, child health services, human genetics, basic sciences, psychology, psychiatry, education, sociology, and nursing.

Pediatrics considers unsolicited manuscripts in the following categories: reports of original research, particularly clinical research; review articles; special articles; and case reports. When preparing a manuscript for *Pediatrics*, authors must first determine the manuscript type and then prepare the manuscript according to the specific instructions below.

The electronic edition of *Pediatrics* is the journal of record. Some accepted articles may also be presented in full in the print version. The editors reserve the right to determine whether an accepted manuscript will be published in the print edition in addition to the electronic edition of *Pediatrics*.

Acceptance Criteria

Relevance to readers is of primary importance in manuscript selection. The readership includes general and specialist pediatricians, pediatric researchers and educators, and child health policy-makers. *Pediatrics* receives many more high quality manuscripts than can be accommodated based on our available space. The current acceptance rate is approximately 10%. An article that is thought by the editors to be not relevant to readers, outside of scope or very unlikely to be accepted may be rejected without review. All manuscripts considered for publication are peer reviewed. Peer reviewers are selected by the editors based on their expertise in the topic of the manuscript; generally at least 2 reviews are required before a decision is rendered. Authors may suggest appropriate reviewers and may also suggest reviewers who should not review the manuscript.

Authors should carefully follow instructions for manuscript preparation, and ensure that the manuscript is proofread before submission. Manuscripts that do not adhere to the author instructions will not be considered for review. Careless preparation of a manuscript suggests careless execution of the research and therefore makes acceptance unlikely. Manuscripts are scanned for plagiarism using the latest software; if potential plagiarism is detected, the editors will contact the authors for clarification, and may also contact the authors' institution.

Submissions of original research are judged on the importance and originality of the research, scientific strength, clinical relevance, the clarity of the manuscript, and the number of submissions on the same topic. *Pediatrics* does not publish manuscripts that involve animal research.

Pediatrics accepts review articles, with preference given to systematic reviews, which may include meta-analyses. State-of-the-Art Review Articles and Perspectives are generally solicited by the editors or the associate editors for their respective sections. Special Articles reflect topics or issues of relevance to pediatric health care that do not conform to a traditional study format. Case Reports must challenge an existing clinical or pathophysiologic paradigm; provide a starting point for novel hypothesis-testing clinical research; and/or focus on topics pertinent to the pediatric generalist. Quality Reports provide a venue for manuscripts that describe the implementation and outcome of quality-improvement projects. Authors should review and follow the comprehensive reporting guidelines for a wide variety of study designs that are available at <http://www.equator-network.org/home/>.

Authors submitting manuscripts involving adverse drug or medical device events or product problems should also report these to the appropriate governmental agency.

Unsolicited commentaries will be considered for publication; however, most commentaries are solicited by the editors. Responses to a published article should be submitted as online comments; selected comments may be considered for publication in the journal as Letters to the Editor.

Incorrect grammar, language use, or syntax may distract readers from the science being communicated and may lead to less favorable reviews. To help reduce this possibility, we strongly encourage authors to have their manuscripts reviewed for clarity by colleagues. If the authors' native language is not English, we strongly encourage review and editing by a colleague whose native language is English or the use of an English language editing service.

Peer reviewers are asked to assess each manuscript for originality; for interest to scientists, practitioners and policy makers; for quality of the analysis; and for quality of the presentation, and are asked to assess the priority of the paper for publication. After the reviews are received, the editors may take one of the following actions: *Accept*; *Accept with Revisions*; *Reject with option to Resubmit*; or *Reject*. A rejected manuscript may not be resubmitted. A manuscript may be rejected with an option to resubmit when additional data or analyses are requested by reviewers, or when extensive revision of the text is needed. The resubmitted manuscript receives an additional round of peer review (which may include new reviewers), and the manuscript may or may not be accepted. A decision of *Accept with Revision* indicates that the editors intend to accept the manuscript contingent on adequate response to reviewers. A decision of *Accept* (which is exceedingly rare on first submission) indicates that the manuscript is ready to place into production without further modification. Decisions by the editors are final.

[↑ Back to Top ↑](#)

Publication Ethics

Authorship. An “author” is someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. Each author is required to meet ALL FOUR of the following criteria:

1. Substantial contribution(s) to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; **and**
2. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; **and**
3. Final approval of the version to be published, **and**
4. Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

NOTE: Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group alone does not constitute a sufficient basis for authorship.

All persons listed as authors must meet these criteria, and all persons who meet these criteria must be listed as authors. Although *Pediatrics* does not specifically limit the number of authors (except for Case Reports), articles submitted with an unusual number of authors invite scrutiny by editors and reviewers for clear justification for the presence of each person on the authorship list. *Pediatrics* does not permit more than one author to claim any particular position in the author list (e.g., two first authors, or two senior authors).

Decide authorship issues, including the order, before submission. Except in instances where the editorial office has determined that a person does not qualify for authorship, *Pediatrics* does not allow changes to the author order, including adding or removing authors from a paper or any subsequent revisions.

Conflict of Interest and Disclosure. After a paper is accepted by *Pediatrics* for publication, all authors must submit conflict of interest and disclosure forms. *Pediatrics* adheres to the policy and uses the standardized disclosure form of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The collection of the forms is automated within the online system.

IRB Approval. All studies that involve human subjects must be approved or deemed exempt by an official institutional review board; this should be noted in the Methods section of the manuscript.

Industry Sponsorship. *Pediatrics* generally does not accept reports of studies in which all authors are employed by a commercial entity with a financial interest in the results of the study.

Registration of Clinical Trials. All clinical trials must be registered in a World Health organization-approved Clinical Trial registry prior to enrollment of the first subject. The registry name and registration number should be included on the title page. Reports of unregistered trials will be returned to authors without review. Publication of the results of a trial that was initiated prior to the ICMJE requirement for trial registration will be considered by the editors on a case-by-case basis.

[↑ Back to Top ↑](#)

Journal Style

All aspects of the manuscript, including the formatting of tables, illustrations, and references and grammar, punctuation, usage, and scientific writing style, should be prepared according to the most current *AMA Manual of Style* (<http://www.amamanualofstyle.com>).¹

Author Listing. All authors' names should be listed in their entirety, and should include institutional/professional affiliations and degrees held.

Authoring Groups. If you choose to include an organization, committee, team, or any other group as part of your author list, you must include the names of the individuals as part of the Acknowledgments section of your manuscript. This section should appear after the main text prior to your References section. The terms “for” or “on behalf of” must also be used when referencing the authoring group in the by-line.

Titles. *Pediatrics* generally follows the guidelines of the *AMA Manual of Style* for titles. Titles should be concise and informative, containing the key topics of the work. Declarative sentences are discouraged as they tend to overemphasize a conclusion, as are questions, which are more appropriate for editorials and commentaries. Subtitles, if used, should expand on the title; however, the title should be able to stand on its own. It is appropriate to include the study design (“Randomized Controlled Trial”; “Prospective Cohort Study”, etc.) in subtitles. The location of a study should be included only when the results are unique to that location and not generalizable. Abbreviations and acronyms should be avoided. The full title will appear on the article, the inside table of contents, and in MEDLINE. Full titles are limited to 97 characters, including spaces. Short titles must be provided as well and are limited to 55 characters, including spaces. Short titles may appear on the cover of the journal as space permits in any given issue.

Abbreviations. List and define abbreviations on the Title Page. Unusual abbreviations should be avoided. All terms to be abbreviated in the text should also be spelled out at first mention, followed by the abbreviation in parentheses. The abbreviation may appear in the text thereafter. Abbreviations may be used in the abstract if they occur 3 or more times in the abstract. Abbreviations should be avoided in tables and figures; if used they should be redefined in footnotes.

Units of Measure. Like many US-based journals, *Pediatrics* uses a combination of Système International (SI)^{2,3} and conventional units. Please see the *AMA Manual of Style* for details.

Proprietary Products. Authors should use nonproprietary names of drugs or devices unless mention of a trade name is pertinent to the discussion. If a proprietary product is cited, the name and location of the manufacturer must also be included.

References. Authors are responsible for the accuracy of references. Citations should be numbered in the order in which they appear in the text. Reference style should follow that of the *AMA Manual of Style*, current edition. Abbreviated journal names should reflect the style of Index Medicus. Visit: <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>

References

1. Iverson C, Christiansen S, Flanagan A, et al. *AMA Manual of Style*. 10th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2007.
2. Lundberg GD. SI unit implementation: the next step. *JAMA*. 1988;260:73-76.
3. Système International conversion factors for frequently used laboratory components. *JAMA*. 1991;266:45-47.

[↑ Back to Top ↑](#)

Clinical Trials

A study is considered a clinical trial if it prospectively assigns human subjects (whether randomized or not) to intervention or concurrent comparison or control groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Medical interventions include drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, process-of-care changes, and the like.

If authors report the results of a clinical trial, they must affirm that the study has been registered at www.clinicaltrials.gov or another WHO-approved national or international registry prior to the enrollment of the first subject. Information on requirements and appropriate registries is available at www.icmje.org. The trial registration number must be listed on the title page, and at the end of the abstract.

Authors are required to complete both pages of a CONSORT Form (flowchart and checklist) and submit these with their manuscript. In our submission system, these files appear under “Instructions and Forms”. For observational epidemiological studies, follow the appropriate [STROBE checklist](#).

- [Download a CONSORT form checklist \(PDF\) here.](#)
- [Download a CONSORT form flowchart \(PDF\) here.](#)

[↑ Back to Top ↑](#)

Reuse of Data Sets

If a manuscript uses the same or similar data contained in previously published articles, the authors must state this in the initial letter of submission and provide citations to the related or possibly duplicative materials.

[↑ Back to Top ↑](#)

Formatting Requirements

All submissions must adhere to the following format:

- Times New Roman font, size 12, black
- Title Page, Contributors' Statement Page, Abstract, Acknowledgments, and References should be **single-spaced**
- Only the Main Body Text should be **double-spaced**
- Main Submission Document as Microsoft Word or RTF file (no PDFs)
- Do **not** include page headers, footers, or line numbers in new submissions.
- Do **not** include footnotes within the manuscript body. Footnotes are allowed only in tables/figures. Refer to the “Article Types” section for specific guidelines on preparing a manuscript in each category. Note in particular the requirements regarding abstracts for different categories of article.

[↑ Back to Top ↑](#)

Title Page

The “title page” should appear first in your manuscript document, and depending on the individual needs of a paper may encompass more than one page.

Title pages for all submissions **must** include the following items (as shown in the [sample Title Page](#)):

1. **Title** (97 characters [including spaces] or fewer)
2. **Author listing.** Full names for all authors, including degrees, and institutional/professional affiliations.
3. **Corresponding Author.** Contact information for the Corresponding Author (including: name, address, telephone, and e-mail).
4. **Short title** (55 characters [including spaces] or fewer). Please note: the short title may be used on the cover of the print edition.
5. **Financial Disclosure Statement** for all authors. Disclose any financial relationships that could be broadly relevant to the work. If none, say “Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.”
6. **Funding source.** Research or project support, including internal funding, should be listed here; if the project was done with no specific support, please note that here. Technical and other assistance should be identified in Acknowledgments. If your funding body has open access requirements, please contact the Editorial Office prior to submission. Pediatrics has a 12 month embargo on articles (followed by a 4 year open access period) and does not allow articles to be opened for Creative Commons or similar licenses.
7. **Conflict of Interest Statement** for all authors. If none, say “Potential Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.”
8. **If applicable, Clinical Trial registry name and registration number.** We adhere to ICMJE guidelines, which require that all trials must be registered with ClinicalTrials.gov or any other WHO Primary registry.
9. **Abbreviations.** List and define abbreviations used in the text. If none, say "Abbreviations: none".
10. **Table of Contents Summary.** This is required for all articles with abstracts. This brief summary is limited to 25 words. For accepted manuscripts, this will appear under the author names in the table of contents to give the reader a brief insight into what the article is about. It should entice the reader to read the full article. For example: *"Through linkage of state Medicaid and Child Protective Services databases, this study captures similarities and differences in health care expenditures based on a history of child maltreatment."*
11. For Regular Article submissions, include the **“What’s Known on This Subject; What This Study Adds”** (see below under article type for description). This is not needed for any other article type. *If a title page does not include all of the above items, the submission may be returned to the authors for completion.*

- **Download and view a sample Title Page (PDF)** [here](#).

[↑ Back to Top ↑](#)

Contributors' Statement Page

All submissions must contain a Contributors' Statement Page, directly following the Title Page. Manuscripts lacking this page will be returned to the authors for correction.

All persons designated as authors should qualify for authorship ([see "Publication Ethics" above](#)), and all those who qualify should be listed. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. The Contributors' Statement Page should list the authors and specify the contribution(s) made by each individual. If multiple individuals have identical contributions they may be listed together; do not list an author more than once.

You must follow the required format shown in this example when creating your Contributors' Statement Page or your manuscript will be returned for correction. Each author should only appear once. Use names, not initials. If multiple authors have identical contributions, you can list them on the same line; otherwise, list each author separately.

Contributors' Statement:

Dr Smith conceptualized and designed the study, drafted the initial manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Drs Jones, Lee, and Weber carried out the initial analyses, reviewed and revised the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Ms Green designed the data collection instruments, and coordinated and supervised data collection at two of the four sites, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Note: Contributors who do not meet the criteria for authorship (such as persons who helped recruit patients for the study, or professional editors) should be listed in an Acknowledgments section placed after the manuscript's conclusion and before the References section. Because readers may infer their endorsement of the data and conclusions, these persons must give written permission to be acknowledged. These permissions do not need to be submitted with the manuscript unless requested by the editors.

[↑ Back to Top ↑](#)

Word Count

To determine article length, count the body of the manuscript (from the start of the Introduction to the end of the Conclusion). The title page, contributors' statement page, abstract, acknowledgments, references, figures, tables, and multimedia are not included.

[↑ Back to Top ↑](#)

Figures, Tables, and Supplementary Material

Figures

Authors should number figures in the order in which they appear in the text. Figures include graphs, charts, photographs, and illustrations. Each figure must include a legend (placed on the figure itself or as a list appearing after the References) that does not exceed 50 words. Abbreviations previously expanded in the text are acceptable. If a figure is reproduced from another source, authors are required to obtain permission from the copyright holder, and proof of permission must be uploaded at the time of submission.

Figure arrays should be clearly labeled, preassembled, and submitted to scale. Figure parts of an array (A, B, C, etc.) should be clearly marked in capital letters in the upper left-hand corner of each figure part.

Technical requirements for figures: The following file types are acceptable: TIFF, PDF, EPS, and PNG. Color files must be in CMYK (cyan, magenta, yellow, black) mode.

Style for figures: Readers should be able to understand figures without referring to the text. Avoid pie charts, 3-dimensional graphs, and excess ink in general. Make sure that the axes on graphs are labeled, including units of measurement, and that the font is large enough to read. Generally delete legends or other material from the graph if it makes the picture smaller. Color graphs should be interpretable if photocopied in black and white.

Pediatrics cannot accept Excel or PowerPoint files for any part of your submission.

Tables

Tables should be numbered in the order in which they are cited in the text and include appropriate headers. Tables should not reiterate information presented in the Results section, but rather should provide clear and concise data that further illustrate the main point. Tabular data should directly relate to the hypothesis. Table formatting should follow the current edition of the *AMA Manual of Style*.

Style for tables: Tables should be self-explanatory. Avoid abbreviations; define any abbreviations in footnotes to the table. Avoid excess digits and excess ink in general. Where possible, rows should be in a meaningful order (e.g., descending order of frequency). Provide units of measurement for all numbers. In general, only one type of data should be in each column of the table.

Presentation of Numbers and Statistics

- Results in the abstract and the paper generally should include estimates of effect size and 95% confidence intervals, not just P- values or statements that a difference was statistically significant.
- Statistical methods for obtaining all P-values should be provided
- Units of independent variables must be provided in tables and results sections if regression coefficients are provided
- Authors should avoid expressing effect sizes in the form of highly derived statistics.

Equations should be typed exactly as they are to appear in the final manuscript. The following table, adapted from the guidelines for authors for the *Annals of Internal Medicine* by editors of *Medical Decision Making*, shows how to present certain percentages and some statistical measures:

Reporting:	Details:
	Report percentages to one decimal place (i.e., xx.x%) when sample size is greater than or equal to 200.
Percentages	To avoid the appearance of a level of precision that is not present with small samples, do not use decimal places (i.e., xx%, not xx.x%) when sample size is less than 200.
Error Measures	Report confidence intervals, rather than standard errors, when possible. Use "mean (error measures)" rather than "mean $\pm$ error measure" notation.

Except when one-sided tests are required by study design, such as in noninferiority trials, all reported P values should be two-sided. In general, P values larger than 0.01 should be reported to two decimal places, those between 0.01 and 0.001 to three decimal places; P values smaller than 0.001 should be reported as P [is less than sign]0.001. Notable exceptions to this policy include P values arising in the application of stopping rules to the analysis of clinical trials and genetic-screening studies.

P values

Use the word trend when describing a test for trend or dose-response.

Avoid the term "trend" when referring to p-values near but not below 0.05. In such instances, simply report a difference and the confidence interval of the difference (if appropriate) with or without the p-value.

"Trend"

Supplemental Information

Authors may wish to include additional information as part of their article for inclusion in the online edition of *Pediatrics*. References to any online supplemental information must appear in the main article. Such supplemental information can include but are not limited to additional tables, figures, videos, audio files, slide shows, data sets (including qualitative data), and online appendices. If your study is based on a survey, consider submitting your survey instrument or the key questions as a data supplement. Authors are responsible for clearly labeling supplemental information and are accountable for its accuracy. Supplemental information will be peer reviewed, but not professionally copyedited.

Videos

Pediatrics encourages the submission of videos to accompany articles where relevant. Links can be placed in the article for use when it is accessed electronically. All videos must adhere to the same general permission rules that apply to figures (i.e.: parental consent when a patient is identifiable).

All videos should be submitted at the desired reproduction size and length. To avoid excessive delays in downloading the files, videos should be no more than 6MB in size, and run between 30 and 60 seconds in length. In addition, cropping frames and image sizes can significantly reduce file sizes. Files submitted can be looped to play more than once, provided file size does not become excessive. Video format must be either .mov or .mp4.

Authors will be notified if problems exist with videos as submitted, and will be asked to modify them if needed. No editing will be done to the videos at the editorial office—all changes are the responsibility of the author.

Video files should be named clearly to correspond with the figure they represent (i.e., figure1.mov, figure2.mp4, etc.). Be sure all video files have filenames that are no more than 8 characters long and include the suffix “.mov” or “.mp4.” A caption for each video should be provided (preferably in a similarly named Word file submitted with the videos), stating clearly the content of the video presentation and its relevance to the materials submitted.

IMPORTANT: One to four traditional still images from the video **must** be provided. These still images may be published with the article and will act as thumbnail images in the electronic edition that will link to the full video file. Please indicate clearly in your text whether a figure has a video associated with it, and be sure to indicate the name of the corresponding video file. A brief figure legend should also be provided.

[↑ Back to Top ↑](#)

Regular Article

Abstract length: 250 words or fewer (structured, as noted below)

Article length: 3,000 words or fewer

Regular Articles are original research contributions that aim to inform clinical practice or the understanding of a disease process. Regular Articles include but are not limited to clinical trials, interventional studies, cohort studies, case-control studies, epidemiologic assessments, and surveys. Components of a Regular Article include:

- **What's Known on This Subject; What This Study Adds**
These brief summaries are each limited to 40 words. Please use precise and accurate language in paragraph form (i.e., not bullet points). For manuscripts accepted as Regular Articles, these summaries will become a highly visible part of your published paper, with prominence on the first page. Moreover, these summaries may be highlighted and presented in other areas of the journal. It is therefore paramount that you use language of the same caliber as the rest of your paper.
- **Structured Abstract (four paragraphs with headings in boldface type; single-spaced)**
The abstract should consist of: Background (or Objectives, or Background and Objectives), Methods, Results, and Conclusions. The Objective should clearly state the hypothesis; Methods, inclusion criteria and study design; Results, the outcome of the study; and Conclusions, the outcome in relation to the hypothesis and possible directions of future study.
- **Body of Article**
For the body of your article, follow this general outline:
 - **Introduction**
A 1- to 2-paragraph introduction outlining the wider context that generated the study and the hypothesis.
 - **Patients and Methods**
This section should detail inclusion criteria and study design to ensure reproducibility of the research. All studies that involve human subjects must be approved or deemed exempt by an official institutional review board; this should be noted here.
 - **Results**
This section should give specific answers to the aims or questions stated in the introduction. The order of presentation of results should parallel the order of the methods section.
 - **Discussion**
The section should highlight antecedent literature on the topic and how the current study changes the understanding of a disease process or clinical situation, and should include a section on the limitations of the present study.
 - **Conclusion**

A brief concluding paragraph presenting the implications of the study results and possible new research directions on the subject.

General submission instructions (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) apply to Regular Articles.

- **Download and view a sample Regular Article manuscript (PDF) [here](#).**
[↑ Back to Top ↑](#)

Case Report

Abstract length: 250 words or fewer (unstructured: no headings, run in a single paragraph)
Article length: 1,600 words or fewer
Author limit: Seven (7) authors or fewer

Case Reports highlight unique presentations or aspects of disease processes that may expand the differential diagnosis and improve patient care. In general, case reports will include 10 cases or fewer. For a manuscript to be considered a Case Report, it must meet at least one of the following three criteria:

1. Challenge an existing clinical or pathophysiologic paradigm.
2. Provide a starting point for novel hypothesis-testing clinical research.
3. Focus on topics pertinent to the pediatric generalist, allowing pediatrics colleagues to provide improved care. (Manuscripts meeting this criterion will be prioritized over other submissions.)

Case Reports should consist of an unstructured abstract that summarizes the case(s), a brief introduction (recommended length, 1-2 paragraphs), a section that details patient presentation, initial diagnosis and outcome, as well as a discussion that includes a brief review of the relevant literature and describes how this case brings new understanding to the disease process.

Authors may find the criteria for case reports as contained in the [CARE guidelines](#) useful in preparing their manuscript.

The general submission instructions (including cover letter, title page, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) also apply to Case Reports.

- **Download and view a sample Case Report manuscript (PDF) [here](#).**
[References](#)

1. J of Clin Epidemiol. Vol. 67, 1, pg 46-51
[↑ Back to Top ↑](#)

Commentary

Abstract length: no abstract
Article length: 400 to 800 words

Commentaries are opinion pieces consisting of a main point and supporting discussion. These contributions usually pertain to and are published concurrently with a specific article; the commentary serves to launch a broader discussion of a topic. Commentaries may address general issues or controversies in the field of pediatrics.

Commentaries are solicited by the editors. Unsolicited opinion pieces are published as [Pediatrics Perspectives](#). **Responses to published articles should be submitted as online Comments.**

The general submission instructions (including cover letter, title page, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements, also apply to commentaries).

- **Download and view a sample Commentary manuscript (PDF)** [here](#).

[↑ Back to Top ↑](#)

Diagnostic Dilemmas and Clinical Reasoning

Abstract length: 250 words or fewer (unstructured: no headings, run in a single paragraph)

NOTE: *Abstracts must not reveal the final diagnosis*

Article length: 3,500 words or fewer

Author limit: Seven (7) authors or fewer

Diagnostic Dilemmas and Clinical Reasoning articles are interactive case studies, with comments inserted by generalists and specialists asked to comment on the case, simulating what might occur in an oral case presentation.

The goal of this feature is to present clinical cases that are diagnostic dilemmas and that involve the input of both generalists and subspecialists who comment as segments of the case are presented, similar to Ethics Rounds feature articles. Each case presented should generate a dialogue about unusual or complicated disease processes and stimulate discussion about clinical reasoning. The initial case description should include the chief complaint and enough information to generate an initial differential diagnosis. Clinical details should alternate with input from generalists and from subspecialists as the case evolves and as the ultimate diagnosis is made. The case should culminate with a brief (750–1,000) summary of the key points of the case and of the ultimate diagnosis. Use of media, such as radiology studies, pathology specimens, or video clips as, is encouraged to complement the discussion.

- Authors may come from any institution. The case may be one that was discussed in the hospital's teaching rounds (many hospitals have sessions entitled Case Conference, CPC, Professorial Rounds, or something similar).
- The authors may choose to solicit experts on their own and/or to write the entire manuscript as a team. Authors may also choose to submit a case to our journal, and the editors will solicit experts to comment on the case.
- Manuscripts will be submitted for peer review, with acceptance contingent on positive peer reviews and input from the editorial board.
- All cases should be real cases. Written consent from the family and from the providers who cared for the patient is required before a manuscript can be published. (The consent can be in the form of an email.) On submission, authors must attest that they have written consent from the family. Instances where there are extenuating circumstances in which family consent may be problematic will be handled on a case-by-case basis. If a case is published without family consent, enough elements should be changed so that the patient and family are not recognizable. If the case is too unique to be disguised, then those involved in the care of the patient cannot be authors, and the published paper must have no link to the institution where the case took place.

- The requirements of local institutional review boards should be followed.
- Authorship: All authors must fulfill the [ICJME criteria](#) for authorship. Questions can be addressed to Rachel Moon, M.D., section editor for Diagnostic Dilemmas and Clinical Reasoning, at RYM4Z@hscmail.mcc.virginia.edu.
[↑ Back to Top ↑](#)

Ethics Rounds

Ethics Rounds present discussions of cases that illustrate ethical dilemmas in patient care, research, or administration. Authors who have a case that raises ethical issues and who want to submit a paper for Ethics Rounds should email Assistant Editor John Lantos (jlantos@cmh.edu).

The general submission instructions (including cover letter, title page, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements, also apply to Ethics Rounds).

[↑ Back to Top ↑](#)

Family Partnerships

Abstract length: No abstract

Article length: 2,000 words or fewer

Author limit: Four (4) authors or fewer

Reference limit: 10 references or fewer

Pediatrics is interested in publishing articles that reflect the joint perspective of patients, families, and the health care professionals taking care of the family and child. These articles should be written collaboratively and reflect their shared thoughts about a topic related to children's health care. Examples of topics that articles could address include shared decision-making, use of the Internet or other technologies to improve care, family-centered rounds, health care disparities, or issues related to medical education. These are just examples; the Executive Editorial Board would be willing to consider any relevant manuscript as long as it represents the voices of patients/families and healthcare providers. The manuscript should reflect a partnership amongst the authors.

If an individual patient's story is to be shared as a narrative, the article should not just focus on that patient's story and what went right or wrong, but reflect a broad perspective so that the lessons learned can be generalizable to others. The audience for these articles will primarily be health care professionals, but these articles will also be made free to the public so everyone can potentially benefit from reading the manuscript.

Specific points to consider: It would be acceptable for authors to write sections individually from their unique viewpoint. The article should contain a jointly written introduction and conclusion to ensure an overall collaborative voice.

Specific questions may be directed to Lewis First, MD, editor in chief of *Pediatrics* at lewis.first@uvm.edu.

[↑ Back to Top ↑](#)

Monthly Feature

Abstract length:

Article length: 1,200 words or fewer

no

abstract

The Monthly Feature column offers an opportunity to gain insight into aspects of our field: past, present, and future. Alternating monthly, the column will provide ongoing updates from four standing groups: (1) Global Health; (2) the Council on Medical Student Education in Pediatrics (COMSEP); (3) the Section on Pediatric Trainees (SOPT); and (4) the Historical Archives Advisory Committee for the AAP.

While many of the Monthly Features are invited, any queries or proposals should be directed to the editors of their respective columns: Jay Berkelhamer, MD (jberkelhamer@aap.net) for Global Health; Robert Dudas, MD (rdudas@jhmi.edu) for COMSEP; Kristin Schwarz, MD (SOPTpediatrics@aap.org) for SOPT; and Jeffrey Baker, MD (jeffrey.baker@dm.duke.edu) for the AAP Historical Archives Advisory Committee.

The general instructions regarding submission (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) also apply to Monthly Features.

SOPT *Pediatrics* Monthly Feature

This section publishes insightful updates and opinion articles on all aspects of pediatrics, written from the unique perspective of the trainee.

The goal of the editorial board of the AAP Section on Pediatric Trainees (SOPT) Monthly Feature is to work with trainee authors to develop thoughtful and timely articles related to pediatrics that appeal to everyone from medical students to well-seasoned practitioners. Topic content that focuses on training in pediatric medicine is preferred, but a range of other content areas will be considered. Topics should be relevant to students, residents and fellows, but also of general interest to the readership of *Pediatrics*. The issue being discussed must be *uniquely viewed from the trainee's perspective*, not from that of the supervisor, educator or attending.

A few questions to consider when writing include: Why is the issue important? What is causing the problem to persist? How might it be corrected? How is this issue important to pediatricians in training? How might it affect pediatric medicine in the future? We are looking for authors who take a stand and support it with evidence from the literature, and for articles with an “edge”. A narrative thread that engages the reader and includes observations drawn from the author's clinical and professional experiences is recommended.

Points To Consider:

- The first author must be a resident, fellow, or medical student, but does not need to be a SOPT member. Collaborating authors at any career level are welcome.
- One article will be published up to every 4 months as the Monthly Feature in *Pediatrics*. High quality articles not selected for publication in *Pediatrics* will have other publication opportunities through SOPT.
- Word Limit: 1,200 words
- Reference Limit: 10 references
- Author limit: 4 authors

Specific questions may be directed to Section Editor Kristin Schwarz, MD, at SOPTpediatrics@aap.org

Historical Perspectives Monthly Feature

The historical perspectives Monthly Feature is intended to attract concise and engaging historical articles of interest to clinicians. These articles are more akin to a commentary than an original article, and cannot be expected to provide the kind of in-depth analysis expected in professional historical journals. The content may draw from original research or develop a particular insight from existing scholarship. These articles are typically qualitative, and not divided into the conventional sections appropriate for original scientific contributions. Articles are peer reviewed by professionals with both medical and historical expertise.

Consider the following points as you develop your article:

- Frame a clear question or central argument. Historical articles do not just recite chronologies or lists of persons and dates, they investigate a particular question and develop an argument, backed up by sources.
- Set your article in historical context—in its own time and place. Don't judge the past by the standards of the present. Secondary sources can be very helpful. Search for articles or books that can provide historical background. If you are not familiar with historical scholarship, see “resources” on the [Pediatric History Center](#) page of the American Academy of Pediatrics Web site.
- Will your article be of interest to pediatricians (the main audience for Pediatrics)? Is the writing clear, organized, and easy to follow?
- Is it original? Authors who have completed longer historical projects may wish to submit a short article related to a bigger project that may attract new readers to their other scholarship.
- Are assertions in the paper accurate and supported with appropriate references? Most articles will have about 10 to 20 references. Follow the AMA Manual of Style. Specific references in longer sources may require page numbers to be noted in parentheses.

Primary sources (produced by participants or contemporaries) are preferred when possible. The goal is to provide enough information that a reader could independently confirm the assertions in the text. Secondary sources (books and reviews written by historians or physician-historians) should be cited to provide context (to frame the story in space and time) and scholarly background.

Specific questions may be directed to Section Editor Jeffrey P. Baker, MD, PhD, (jeffrey.baker@dm.duke.edu.)

[↑ Back to Top ↑](#)

Pediatrics Perspectives

Abstract	length:	no	abstract
Article	length:	1,200	words
Author	limit:	Three	or
		(3)	authors
			fewer

Figure/table: No more than one (1) figure or table allowed

Pediatrics Perspectives are unsolicited opinion pieces that focus on issues of policy, public health, or other research and clinical topics related to infant, child, and/or adolescent health. These articles should be 1200 words maximum, be written by no more than three authors and have no more than 7 references. Pediatrics Perspectives may include one figure or one table.

The general instructions regarding submission (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) also apply to Pediatrics Perspectives.

- **Download and view a sample Pediatrics Perspectives manuscript (PDF) [here](#).**

[↑ Back to Top ↑](#)

Quality Report

Abstract: 250 words or fewer (structured: see Regular Articles)
Article: 3,000 words or fewer
Supplemental content: appropriate for figures, tables, multimedia, measurement tools

Quality Reports are intended to add to our understanding of how to improve the quality, safety, and value of child health care. Submissions that describe replicable and sustainable initiatives undertaken and evaluated using rigorous quality-improvement methods will be given highest priority. Uncontrolled pre-post studies will be given low priority. Reports of clinical trials to assess whether interventions are effective and reports of the development and testing of improvement-related tools to assess validity and reliability are better suited as Regular Articles. Pilot projects of interventions to improve quality of care may be acceptable if there are important lessons that can inform further quality-improvement efforts. If you are uncertain whether your manuscript is appropriate as a Quality Report, e-mail Dr. John Patrick T. Co, MD, MPH, FAAP (jco@partners.org).

Authors should review their institution's guidelines around quality improvement projects. If the authors did not obtain IRB approval and/or formal IRB exemption after review, they must state how the project described in their submission met criteria for not being reviewed by their institution's IRB.

One of the hallmarks of a Quality Report is a description of tests of change over time. Priority will be given to those manuscripts that have multiple tests of change. Reports should provide descriptions of the change process, whether successful or unsuccessful, and include insights regarding why planned interventions did or did not lead to improvement. Figures are helpful in illustrating changes over time (e.g., run charts, statistical process control charts). These figures should be annotated to show when the interventions were implemented.

Descriptions of initiatives undertaken by collaborative quality-improvement networks should include both description of overall collaborative findings and key lessons learned (both positive and negative) from individual sites in relation to improvement approaches and outcomes. Submissions that have uniform outcome assessment across sites will be given higher priority.

Authors are expected to generally follow the Standards for Quality Improvement Reporting Excellence (SQUIRE 2.0) Guidelines for reporting their quality improvement projects. The SQUIRE guidelines are described in detail on the SQUIRE website at www.squire-statement.org. Format the submission to follow the IMRaD (Introduction, Methods, Results, Discussion) format consistent with the rest of the journal.

The SQUIRE guidelines suggest specific areas that need to be addressed in each section, with recognition that every report will have different areas of emphasis.

Some key aspects of SQUIRE 2.0 include:

Introduction: Why did you start?

Summarizes problem description, available knowledge, rationale, and specific aims.

Methods: What did you do?

Describes context, intervention(s), study of the intervention(s), measures (e.g., outcomes, balance measures, costs), analysis, and ethical considerations. The methods section should have information about how any run/control charts were developed and analyzed (e.g., rules governing changes in center lines and confidence intervals). If costs are included in the measures, the method of cost assessment and evaluation should be clear and rigorous.

Results: What did you find?

Describes the actual course of the intervention, including contextual elements, as well as changes in process and outcomes (including balance measures and any cost assessment). The results should include a description of and interpretation of any chart findings.

Discussion: What do the findings mean?

Begins with a summary of findings in relation to specific aims/key measures, followed by interpretation of findings in relation to interventions, existing literature, expected outcomes (including the effect of context), and cost information, if available. The discussion should conclude with discussion of limitations, and conclusions/next steps.

The general instructions to authors regarding submission (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict-of-interest statements) also apply to Quality Reports.

- **Download and view a sample Quality Reports manuscript (PDF)** [here](#).
[↑ Back to Top ↑](#)

Review Article, Systematic Reviews and Meta-Analyses

Abstract length: 250 words or fewer (structured or unstructured, depending on review type)

Article length: 4,000 words or fewer

Review Articles combine and/or summarize data from the knowledge base of a topic. Preference is given to systematic reviews and meta-analyses of clearly stated questions over traditional narrative reviews of a topic. Both types of review require an abstract; the abstract of a narrative review may be unstructured (no headings, run in a single paragraph). **See below for abstracts of systematic reviews and meta-analyses.**

The general instructions regarding submission (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) also apply to Review Articles.

Systematic Reviews and Meta-Analyses

Reports of systematic reviews and meta-analyses should use the PRISMA statement (<http://www.prisma-statement.org/>) as a guide, and include a completed PRISMA checklist and flow diagram to accompany the main text. Blank templates of the checklist and flow diagram can be downloaded from the PRISMA Web site (<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>). Structured abstracts for systematic reviews are recommended. Headings should include: Context, Objective, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Results, Limitations, and Conclusions (see Iverson et al [\[Jpp22-23\]](#)).

- **Download and view a sample Narrative Review manuscript (PDF)** [here](#).
- **Download and view a sample Systematic Review/Meta-analysis manuscript (PDF)** [here](#).
[↑ Back to Top ↑](#)

Special Article

Abstract length: 250 words or fewer (unstructured: no headings, run in a single paragraph)

Article length: 4,000 words or fewer

Special Articles reflect topics or issues of relevance to pediatric health care that do not conform to a traditional study format. Special Articles may address broad social and ethical issues, scientific methodology, or other scholarly topics, and may include reports from consensus committees and working groups. These articles should not include specific guidelines or recommendations for practice. Guidelines and recommendations from groups outside of the AAP must be approved through the AAP and may be published at the discretion of the AAP in the Academy's dedicated section of the journal (see below).

The general instructions regarding submission (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) apply to Special Articles.

- Download and view a sample Special Article manuscript (PDF) [here](#).
[↑ Back to Top ↑](#)

State-of-the-Art Review Article

Abstract length: 250 words or fewer (unstructured: no headings, run in a single paragraph)

Article length: 4,000 words or fewer

State-of-the-Art Review Articles provide a comprehensive and scholarly overview of an important clinical subject with a principle focus on developments in the past 5 years. State-of-the-Art Articles are usually invited. If you are interested in submitting a State-of-the-Art Review, please email Associate Editor Dr. Steven Zeichner(zeichner@virginia.edu) and copy Publications Editor Mark Plemmons (mplemmons@aap.org).

The general instructions regarding submission (including cover letter, title page requirements, contributors' statement page, journal style guidance, and conflict of interest statements) also apply to State-of-the-Art Reviews.

- Download and view a sample State-of-the-Art Review manuscript (PDF) [here](#).
[↑ Back to Top ↑](#)

"From the American Academy of Pediatrics"- For AAP Use Only

The editorial process and manuscript selection for publication in *Pediatrics* are separate from the processes and materials that are produced or endorsed by the AAP. These materials are published in print and online in a visually distinct section of the journal. AAP Clinical Practice Guidelines, Policy Statements, Clinical Reports and other AAP-produced or endorsed materials that are intended to help guide practice are highly valued by membership, and are published in this section of the journal at the sole discretion of the AAP. Content produced or endorsed by the AAP is reviewed and approved outside of the *Pediatrics* editorial process.

Do not select an AAP Clinical Report, AAP Policy Statement, or other AAP article type for your submission. These are reserved for internal AAP use only.

[↑ Back to Top ↑](#)

Cover Letter

The cover letter serves to assure the editors that the article and the authors meet the conditions of publication. A brief paragraph that provides any additional information that may be useful to the editors is welcome, but keep in mind that the need for a long cover letter may indicate that the article does not speak for itself. Reviewers will not see the cover letter; cover letters are not a Title Page.

All authors are required to affirm the following in their cover letter (in Step Five: Details & Comments as described [here](#)) before their manuscript is considered:

- That the manuscript is being submitted only to *Pediatrics*, that it will not be submitted elsewhere while under consideration, that it has not been published elsewhere, and, should it be published in *Pediatrics*, that it will not be published elsewhere—either in similar form or verbatim—without permission of the

editors. These restrictions do not apply to abstracts or to press reports of presentations at scientific meetings.

- That all authors are responsible for reported research.
- That all authors have participated in the concept and design; analysis and interpretation of data; drafting or revising of the manuscript, and that they have approved the manuscript as submitted.

If a manuscript uses the same or similar data contained in previously published articles, the authors must state this in the cover letter (and provide citations to the related or possibly duplicative materials).

[↑ Back to Top ↑](#)

Getting Started

1. Go to Manuscript Central (<https://mc.manuscriptcentral.com/pediatrics>) and sign in, or click the “Register here” option if you are a first-time user.
2. Sign in and select “Author Center.”
3. After logging in, click the blue star displaying “Click [here](#) to submit a new manuscript.”

[↑ Back to Top ↑](#)

Submitting Your Manuscript

You must complete each step to submit your manuscript into [Manuscript Central](#). Use proper capitalization - Do not use all CAPS, or all lowercase, or HTML. Click on the “Save and Continue” button on each screen to save your work and advance to the screen.

Step One: Type, Title, and Abstract. Select your article type and enter the title, short title, and abstract. Review your article type earlier in these guidelines for further details on abstracts. The Table of Contents Summary and the What’s Known/What’s Added summaries are required for Regular Articles only (if this does not apply, input “n/a” to skip).

For published articles, the Table of Contents Summary will appear under the author names in the table of contents to give the reader a brief insight into what the article is about. It should entice the reader to read the full article. Summarize your article in 25 words or less. For example: “Through linkage of state Medicaid and Child Protective Services databases, this study captures similarities and differences in health care expenditures based on a history of child maltreatment.”

Step Two: Attributes. Enter the appropriate keywords/categories for your submission.

Step Three: Authors & Institutions. All authors must be listed here. Before adding a new author, check to see if the author is already in the database (enter the author's e-mail address and click “Find”). It is important that these e-mails be up-to-date, since copyright forms and other important correspondence will sent to them if the article is provisionally accepted. If the author is found, their information will be automatically filled out for you. For an author that is not found, enter the information, then click “Add to My Authors.”

Be sure your author listing is correct. Except in instances where the editorial office has determined that a person does not qualify for authorship, Pediatrics does not allow changes to the author order, including adding or removing authors from a paper or any subsequent revisions.

Step Four: Reviewers & Editors. To indicate any preferred and non-preferred reviewers, enter the reviewer's information and click the appropriate designation button.

Step Five: Details & Comments (with Cover Letter). Input or attach your cover letter here, including all required affirmations. This step also allows you to check a box indicating that, should your manuscript not be accepted by Pediatrics, you would like it transferred to *Hospital Pediatrics* for consideration.

Transfers to *Hospital Pediatrics*: If your manuscript is not accepted by *Pediatrics* and the editors feel the topic is appropriate for *Hospital Pediatrics*, you will receive an email indicating that your manuscript is ready to transfer, along with additional instructions on how to proceed. Please note that if your manuscript has been reviewed by *Pediatrics* reviewers, those reviews will transfer to *Hospital Pediatrics* along with your manuscript. Your manuscript will undergo additional peer review by *Hospital Pediatrics* reviewers and editors. If you have any questions about this transfer, please contact the editorial office at PediatricsEditorial@aap.org.

Step Six: File Upload. In this step, you will be prompted to upload your files.

To designate the order in which your files appear, use the drop-downs in the "order" column. The first file should be your manuscript in .RTF or .DOC format (this includes the Title Page(s), followed by the Contributors' Statement Page, a copy of the Abstract, the body of the article, any Acknowledgments, References, and any legends for tables/figures/etc. Do not split your manuscript into multiple files.) Include any other files below your manuscript file.

Step Seven: Review & Submit. Review your submission (in PDF and HTML formats) before sending it to the editors. Click the "Submit" button when you are done reviewing.

You may halt a submission at any step and save it to submit later. After submission, you will receive an email confirmation. You can log-on to [Manuscript Central](#) any time to check the status of your manuscript. The editors will inform you via email once a decision has been made.

Open Access

Pediatrics has a 12 month embargo on articles (followed by a 4 year open access period) and does not allow articles to be opened for Creative Commons or similar licenses. If your funding body has open access requirements, please contact the Editorial Office prior to submission.

Copyright Forms

At the time of provisional acceptance, all authors will receive instructions for submitting an online copyright form. No paper will be scheduled for an issue and move onto production until all authors have completed their copyright forms.

We do not accept copyright forms via fax, e-mail, or regular mail unless a technical problem with the online author account cannot be resolved. Every effort should be made for authors to use the online copyright system. Corresponding authors can log in to the submission system at any time to check on the status of any co-author's copyright form.

All accepted manuscripts become the permanent property of the American Academy of Pediatrics and may not be published elsewhere, in whole or in part, without written permission from the Academy (with certain exceptions: authors retain certain rights including the right to republish their work in books and other scholarly collections). Authors who were employees of the United States Government at the time the work was done should so state on the copyright form. Articles authored by federal employees remain in the public domain.

Note: *Pediatrics* cannot accept any copyright that has been altered, revised, amended, or otherwise changed. Our original electronic copyright form must be used as is.

Disclosure Forms

At the time of provisional acceptance, all authors are required to submit a disclosure form. *Pediatrics* adheres to ICMJE policy and uses an online disclosure e-form in order for authors to

do so. The collection of forms is automated within the online submission system. **Note: *Pediatrics* cannot accept any disclosure that has been altered, revised, amended, or otherwise changed. Our original electronic disclosure form must be used as is.**

Ordering Reprints

Reprint order forms will be sent to the corresponding author. If you are not the corresponding author and wish to order reprints, you may either contact the corresponding author or use the contact info below. Reprints are available at any time after publication. However, reprints ordered after publication may cost more. Delivery of reprints is usually 4 to 6 weeks after publication.

To order author reprints, please contact:

Lori					Laughman
Reprint	Account	Manager	-	Author	Reprints
Office		Telephone:	Call:		717-632-8448
E-mail: lori.laughman@sheridan.com					
↑ Back to Top ↑					

Reader Comments

Pediatrics welcomes reader comments on published articles. To submit a comment, click on the "Comments" tab that appears with each article, then click on "Submit a Comment." Comments submitted via e-mail or regular mail will not be considered for posting or returned.

The editors review all comments submitted online; comments are not peer-reviewed. The decision regarding whether to post a comment is at the sole discretion of the editors; all editorial decisions are final. Once a comment has been posted on the website, you will not have the right to have it removed or edited. *Pediatrics* shall, however, be able to remove any comment at its discretion.

Note: Comments are online responses only. They are not published, nor cited in Medline/PubMed.

Be sure to follow all of the consideration criteria below; you will **not** be able to modify your comment after submission.

Consideration Criteria for Posting of Reader Comments:

- To ensure timely discussion, comments are limited to articles published within the previous 6 months.
- The editors will consider posting comments that contribute substantially to the discussion of the original article to which the reader is responding. All editorial decisions are final.
- We will consider posting comments from all readers regardless of professional background. Decisions about posting are made based on the content, not the professional background of the respondent.
- *Pediatrics* does not allow multiple comment submissions from the same reader for a particular article
- Comments must be in English and not exceed 500 words, not including references.
- Comments must have no more than 3 authors.
- Comments must have no more than 5 references.
- Comments cannot include web links. We will remove any web links from responses chosen for posting.

- *Pediatrics* will not post comments that are, or appear in the opinion of the editor to be obscene, libelous, incomprehensible, defamatory, or rude; that include advertising, address personal health questions about the respondent or family members; or that give personal health information about identifiable individuals.
- In general, we do not edit reader comments prior to or after posting. The editors may, at their discretion, modify submitted comments either before or after posting the comment.

How to Submit Reader Comments for Consideration

1. Locate the article online using the “Current Issue” or “eArchives” links.
2. To respond to the article, click the “Comments” tab. *Pediatrics* only allows one comment per author per article.
3. Click on the "Submit a Comment" bar.
4. Compose your comment and add your author information. (Note that no HTML tags are allowed. Lines and paragraphs are automatically recognized. The
 line break, <p> paragraph and </p> close paragraph tags are inserted automatically. If paragraphs are not recognized simply add a couple of blank lines.)
5. Click "Submit".

How to View Comments

1. To read comments on an article that have been posted, click on the "Comments" tab.
2. Recent comments also located on the home page in the "Recent Comments" box.

How to Cite a Comment

Example:

Quartermain, Michael D., Prenatal Diagnosis Data [comment], *Pediatrics* (October 27, 2015), <http://pediatrics.aappublications.org/content/136/2/e378.comments#prenatal-diagnosis-data> (accessed November 2, 2015).
[↑ Back to Top ↑](#)

Letters to the Editor

Selected comments may be chosen for publication in the indexed edition of *Pediatrics* as “Letters to the Editor.” The editors may choose to abridge and edit a comment prior to publication as a Letter to the Editor in *Pediatrics* without notifying or seeking approval from the author. Only these selected responses will be cited in MedLine.

At the time of provisional acceptance, the comment author will receive instructions for submitting an online copyright form. No comment will be scheduled for an issue’s Letters to the Editor section and move onto production until the copyright form is complete.

[↑ Back to Top ↑](#)

Errata

The corresponding author of an article can request a correction to a published manuscript. The editors will decide if an erratum is in order. If the error is an author-generated error, the cost of publishing the erratum will be billed to the author.

[↑ Back to Top ↑](#)

Supplements to *Pediatrics*

Supplements are sponsored sets of articles on a single topic or a theme pertinent to *Pediatrics*. Such sets of articles may come from the proceedings of sponsored meetings, reports from task forces or committees, organizations interested in a particular topic, or research groups. Please note: *Pediatrics* does not accept supplements financed by for-profit corporations if the topics in the supplement bear close relation to the products sold by the corporation. *Pediatrics* also does not accept submissions of supplements with sponsorship from pharmaceutical companies. All supplements are peer-reviewed. The contents of all supplements are open-access from the date of publication.

Supplement Costs

- The cost to sponsor a printed supplement to *Pediatrics* is \$975 per page, with a minimum of 32 pages. This estimate includes all costs for production, copyediting, press, distribution and postage, and online production and hosting of the supplement. A budget contract estimate will be issued for your approval prior to scheduling. The final price includes 100 complimentary copies of the supplement. Additional printed copies can be purchased by contacting Kate Larson, Managing Editor, at klarson@aap.org.
- We offer the option of publishing online-only supplements to *Pediatrics*. The submission and production processes are exactly the same as those supplements that are published both in print and online. The difference is that no copies of the supplement are printed, thereby eliminating costs associated with printing and postage. The cost to sponsor an online-only supplement is \$485 per page.
- A 50% deposit is required at budget contract and scheduling.

Conceptual Approval

Approval of the topic of a supplement must be obtained from Alex Kemper, MD, MPH, MS, Deputy Editor, prior to submission. To facilitate this process, we ask for a brief letter outlining the supplement, a proposed table of contents listing titles and authors of prospective papers, and a statement describing who will underwrite the cost of the supplement. This material should be sent to the deputy editor (supplements@aap.org) during the planning stages of the supplement, ideally several months prior to submission.

Submission Requirements

To submit the supplement after conceptual approval, you must submit using [Manuscript Central](#). The supplement should begin with several pages of introductory information that can be uploaded as multiple Word files, such as: COVER (Title, Sponsored by...); TITLE PAGE (Title, Sponsored by..., Date of symposium (if any), Location of symposium, Corresponding Editor(s) of supplement); PARTICIPANTS (if applicable; Conference participants names, institutions, cities); TABLE OF CONTENTS; and INTRODUCTION.

Research articles within the supplement should follow the [Special Article format](#). The general submission instructions (including title page, contributors' statement page, abstract, journal style guidance, and conflict of interest statements) also apply to these individual supplement articles.

You may also wish to find a recently published supplement to *Pediatrics* and use it as a guide, or view supplements at <http://pediatrics.aappublications.org/content/supplemental>.

- **Download and view a sample Supplement (PDF) [here](#).**

Upload each individual article as a separate Word file. Unless you have received other instructions from the editorial office, all articles within the supplement must have a complete Title Page as shown in the [Title Page guidelines](#). Be sure that each author's conflict of interest, funding, and financial disclosure (on the title page) is complete and accurate. These will have to match the copyright and disclosure forms required later in the process. There is no word limit for articles in a supplement, but they should be concise. Include a [contributors' statement page](#) and abstract for all articles. Please collate uploaded files submitted (as necessary) to match the order in which they should appear.

Be sure to enter every author in the Authors & Institutions section (Step 3 of your online submission). This step allows you to search email addresses for authors already in our system; please check with co-author(s) to see if they have an address already in our system - otherwise a duplicate account might be added. All authors will need an account in order to log into the system and complete their required copyright and disclosure forms later in the process.

Once the supplement is received by the deputy editor, it is sent out in its entirety to reviewers. If the supplement is provisionally accepted, revisions may be required. If revisions cannot be made to the satisfaction of the editors, the supplement may be rejected.

We estimate 120 days from final acceptance to publication. However, this timeline can vary depending on the number of other supplements already scheduled for publication.

[↑ Back to Top ↑](#)

Pediatrics Editorial Offices

Vermont	(Office	of	the	Editor-in-Chief)
University	of	Vermont	College	of
89		Beaumont		Medicine
Given		Courtyard,		Ave
Burlington,		VT		S261
Ph: 802-656-2505				05405
Durham	(Office	of	the	Deputy
Duke	Clinical		Research	Editor)
2400	Pratt St,	Room	0311	Institute
Durham,	NC		Terrace	Level
Ph: 919-668-8038				27705
Publisher's				Office
American	Academy		of	Pediatrics
141	Northwest		Point	Blvd
Elk	Grove	Village,	IL	60007
Ph:				847-434-4000
pediatricseditorial@aap.org				

ANEXO D: Diretrizes para publicação de trabalhos no *International Journal of Paediatric Dentistry*.

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

Relevant Documents: [Sample Manuscript](#)

Useful Websites: [Submission Site](#), [Articles published in *International Journal of Paediatric Dentistry*](#), [Author Services](#), [Wiley-Blackwell's Ethical Guidelines](#), [Guidelines for Figures](#).

CrossCheck

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

1. GENERAL

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

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

In June 2007, the Editors gave a presentation on [How to write a successful paper](#) for the *International Journal of Paediatric Dentistry*.

2. ETHICAL GUIDELINES

Submission is considered on the conditions that papers are previously unpublished, and are not offered simultaneously elsewhere; that authors have read and approved the content, and all authors have also declared all competing interests; and that the work complies with the [Ethical Policies of the Journal](#) and has been conducted under internationally accepted ethical standards after relevant ethical review.

3. CONFLICT OF INTEREST AND SOURCE FUNDING

Journal of Oral Rehabilitation requires that all authors (both the corresponding author and co-authors) disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's

objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or indirectly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include but are not limited to patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. If authors are unsure whether a past or present affiliation or relationship should be disclosed in the manuscript, please contact the editorial office at IJPDedoffice@wiley.com. The existence of a conflict of interest does not preclude publication in this journal.

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). It is the responsibility of the corresponding author to have all authors of a manuscript fill out a conflict of interest disclosure form, and to upload all forms together with the manuscript on submission. The disclosure statement should be included under Acknowledgements. Please find the form below:

[Conflict of Interest Disclosure Form](#)

4. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Articles for the *International Journal of Paediatric Dentistry* should be submitted electronically via an online submission site. Full instructions and support are available on the site and a user ID and password can be obtained on the first visit. Support is available by phone (+1 434 817 2040 ext. 167) or [here](#). If you cannot submit online, please contact Mirlyn Consador in the Editorial Office by e-mail IJPDedoffice@wiley.com.

4.1. Getting Started

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

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

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

*If you are registering as a new user.

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

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

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

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

*Log-in and select 'Author Center'.

4.2. Submitting Your Manuscript

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

* Enter data and answer questions as appropriate.

* You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter. **Please note** that a separate *Title Page* must be submitted as part of the submission process as 'Title Page' and should contain the following:

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

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

*You are required to upload your files.

- Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer.
- Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button.
- When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.

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

4.3. Manuscript Files Accepted

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

4.4. Review Process

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

4.5. Suggest a Reviewer

International Journal of Paediatric Dentistry attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, please suggest the names and current email addresses of a potential international

reviewer whom you consider capable of reviewing your manuscript and their area of expertise. In addition to your choice the journal editor will choose one or two reviewers as well.

4.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

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

4.7. E-mail Confirmation of Submission

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

4.8. Manuscript Status

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

4.9. Submission of Revised Manuscripts

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

4.10 Online Open

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

For the full list of terms and conditions, see http://wileyonlinelibrary.com/onlineopen#OnlineOpen_Terms.

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

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

5. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

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

Review Articles: may be invited by the Editor.

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

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

Brief Clinical Reports/Case Reports: Short papers not exceeding 800 words, including a maximum of three illustrations and five references may be accepted for publication if they serve to promote communication between clinicians and researchers. If the paper describes a genetic disorder, the OMIM unique six-digit number should be provided for online cross reference (Online Mendelian Inheritance in Man).

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

- a short **Introduction** (avoid lengthy reviews of literature);
- the **Case report** itself (a brief description of the patient/s, presenting condition, any special investigations and outcomes);
- a **Discussion** which should highlight specific aspects of the case(s), explain/interpret the main findings and provide a scientific appraisal of any previously reported work in the field.
- Please provide up to 3 bullet points for your manuscript under the heading: 1. Why this clinical report is important to paediatric dentists. Bullet points should be added to the end of your manuscript, before the references.

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

6. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

6.1. Format

Language: The language of publication is English. UK and US spelling are both acceptable but the spelling must be consistent within the manuscript. The journal's preferred choice is UK spelling. Authors for whom English is a second language must have their manuscript professionally edited by an English speaking person before submission to make sure the English is of high quality. It is preferred that manuscript is professionally edited. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication

6.2. Structure

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

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

Please include a statement of author contributions, e.g. Author contributions: A.S. and K.J. conceived the ideas; K.J. and R.L.M. collected the data; R.L.M. and P.A.K. analysed the data; and A.S. and K.J. led the writing.

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

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

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

(i) Experimental Subjects: Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association [Declaration of Helsinki](#) (version 2008) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been

independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

(ii) **Clinical trials** should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A **CONSORT checklist** should also be included in the submission material.

International Journal of Paediatric Dentistry encourages authors submitting manuscripts reporting from a clinical trial to register the trials in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>, <http://isrctn.org/>. The clinical trial registration number and name of the trial register will then be published with the paper.

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

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

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

Bullet Points should include one heading:
*Why this paper is important to paediatric dentists.
Please provide maximum 3 bullets per heading.

Review Articles: may be invited by the Editor. Review articles for the *International Journal of Paediatric Dentistry* should include: a) description of search strategy of relevant literature (search terms and databases), b) inclusion criteria (language, type of studies i.e. randomized controlled trial or other, duration of studies and chosen endpoints, c) evaluation of papers and level of evidence. For examples see: Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica* 2003; 61: 347-355. Paulsson L, Bondemark L, Söderfeldt B. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption. *Angle Orthodontist* 2004; 74: 269-279.

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

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

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

Supplementary

data

Supporting material that is too lengthy for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include the study protocols, more detailed methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including). All material to be considered as supplementary data must be uploaded as such with the manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary Data upon submission. Also ensure that the Supplementary Data is referred to in the main manuscript. Please label these supplementary figures/tables as S1, S2, S3, etc.

Full details on how to submit supporting information, can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/supinfo.asp>

6.3.

References

A maximum of 30 references should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text (Vancouver System). They should be identified in the text by superscripted Arabic numbers and listed at the end of the paper in numerical order. Identify references in text, tables and legends. Check and ensure that all listed references are cited in the text. Non-refereed material and, if possible, non-English publications should be avoided. Congress abstracts, unaccepted papers, unpublished observations, and personal communications may not be placed in the reference list. References to unpublished findings and to personal communication (provided that explicit consent has been given by the sources) may be inserted in parenthesis in the text. Journal and book references should be set out as in the following examples:

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

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

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

6.4. Illustrations and Tables

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

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

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

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

Further information can be obtained at Wiley-Blackwell's guidelines for figures: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Check your electronic artwork before submitting it: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachecklist.asp>.

7. AFTER ACCEPTANCE

7.1.

Copyright

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

For authors signing the copyright transfer agreement

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

CTA Terms and Conditions http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-_301.html

For authors choosing OnlineOpen

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

Creative Commons Attribution License	OAA
Creative Commons Attribution Non-Commercial License	OAA
Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License	OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-_301.html and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright-License.html>.

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

7.2.

Permissions

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

7.3. NIH Public Access Mandate

For those interested in the Wiley-Blackwell policy on the NIH Public Access Mandate, [please visit our policy statement](#)