

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA INFANTIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOPEDIATRIA

**Restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e
defeitos de desenvolvimento do esmalte: estudo de coorte
populacional BRISA**

SUZY MAIANE LIMA DOS SANTOS PICININ

Ribeirão Preto

2022

SUZY MAIANE LIMA DOS SANTOS PICININ

Restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e defeitos de desenvolvimento do esmalte: estudo de coorte populacional BRISA

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Programa: Odontopediatria.

Área de concentração: Odontopediatria.

Orientadora: Prof. Dra. Maria da Conceição Pereira Saraiva

Ribeirão Preto

2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)
Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Picinin, Suzy Maiane Lima dos Santos

Restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e defeitos de desenvolvimento do esmalte: estudo de coorte populacional BRISA / Suzy Maiane Lima dos Santos Picinin; orientadora Maria da Conceição Pereira Saraiva. -- São Paulo, 2022.

59 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2022.

1. Defeitos de desenvolvimento do esmalte. 2. Prematuridade. 3. Restrição de crescimento uterino. 4. Dentição decidua. 5. Coorte populacional. I. Saraiva, Maria da Conceição Pereira , orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Picinin, Suzy Maiane Lima dos Santos

Título: Restrição de crescimento intrauterino, prematuridade e defeitos de desenvolvimento do esmalte: estudo de coorte populacional BRISA

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DADOS CURRICULARES

SUZY MAIANE LIMA DOS SANTOS PICININ

Nascimento: 20 de dezembro de 1995 – Castanha/PA

Filiação Marcos Rogerio Machado dos Santos
Socorro Helena Lima dos Santos

2014-2018 Graduação em Odontologia
Esamaz- Escola Superior da Amazônia – Pará

2018-2019 Curso de Especialização em Odontopediatria, no Instituto de Ciências da Saúde – Departamento de Clínica Infantil
UFPA- Universidade Federal do Pará

DEDICÁTORIA

À Deus, por ter me permitindo buscar meus objetivos e realizar meus sonhos.

Aos meus pais, Marcos Rogerio Machado dos Santos e Socorro Helena Lima dos Santos pelo exemplo de caráter, pela educação que me deram e por sempre apoiarem minhas escolhas. Amo vocês!

Ao meu irmão, Maycon Lima dos Santos, que me ensinou como se reerguer diante das adversidades da vida.

Ao meu marido Alan Picinin, por ficar do meu lado em todas as situações. Você foi essencial para que eu enfrentasse as dificuldades e nunca desistisse dos meus objetivos. Amo você!

A todos os familiares e amigos, que sempre acreditaram na minha capacidade e sempre mandaram energias positivas para mim.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A minha orientadora Prof. Dra. Maria da Conceição Pereira Saraiva por transmitir seus conhecimentos e experiências, a sua dedicação, apoio e atenção desde o início. Obrigada por compartilhar comigo seu valioso conhecimento científico e profissional, pela oportunidade de realizar este trabalho de mestrado, fornecendo todo suporte para que ele fosse realizado. Expresso meu sincero agradecimento e meu profundo respeito.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, na pessoa do atual diretor Prof. Dr. Paulo Nelson Filho e do Vice-Diretor Prof. Dr. Ricardo Gariba Silva.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontopediatria da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, na pessoa da Coordenadora Profa. Dra. Raquel Assed Bezerra Segato e da Vice-Coordenadora Profa. Dra. Lêa Assed Bezerra da Silva.

Aos Professores do Departamento de Clínica Infantil da Faculdade de

Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo: Profa. Dra. Alexandra Mussolino de Queiroz, Profa. Dra. Anđiara de Rossi Daldegan, Prof. Dr. Fabricio Kitazono de Carvalho, Prof. Dr. Francisco W. Paula e Silva, Profa. Dra. Krânia Victoria Diaz Serrano, Profa. Dra. Lêa Assed Bezerra da Silva, Profa. Dra. Marília Pacífico Lucisano Politi, Profa. Dra. Maria Cristina Borsato, Prof. Dr. Paulo Nelson-Filho, Profa. Dra. Raquel Assed Bezerra da Silva, pela agradável convivência e pelos valiosos ensinamentos durante a minha formação acadêmica e científica.

À Talita Tartari, meu profundo agradecimento por sua contribuição e por todo conhecimento transmitido.

Aos meus amigos da turma de mestrado, em especial Marília Goulardins Gomes, pelo apoio, acolhimento e carinho que sempre possuiu comigo, você foi fundamental na minha jornada.

Resumo

A etiologia dos defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) ainda não está completamente elucidada, especialmente em relação à associação de desfechos gestacionais que têm sido associados ao DDE. O objetivo deste estudo é testar a hipótese de associação entre prematuridade (PT) e restrição de crescimento intrauterino (RCIU) no desenvolvimento de DDE na dentição decídua de crianças pertencentes ao estudo de coorte prospectiva BRISA (Brazilian Cohort Study from Ribeirão Preto and São Luis) realizado na cidade de Ribeirão Preto. O estudo incluiu avaliações ao nascimento e quando as crianças possuíam entre 13 meses e 32 meses de idade, momento em que exames odontológicos um examinador calibrado ($Kappa > 0.80$). Os exames odontológicos foram restritos a uma subamostra com sobre amostragem de prematuros e baixo peso. Para este estudo apenas crianças de nascimentos únicos e que participaram do seguimento e que possuíam pelo menos 4 dentes erupcionados ($n = 2252$). O desfecho (DDE) foi avaliado segundo o índice de DDE modificado. As exposições de interesse neste estudo serão a PT (nascimento com idade gestacional < 37 semanas) e a RCIU estimado pela Razão de Crescimento Fetal < 0.85 . As variáveis incluídas para ajuste foram selecionadas por meio de diagrama causal acíclico direcional (DAG) o que resultou na seleção dos seguintes fatores de confusão: anemia e diabetes gestacional, exposição ao tabaco durante a gestação e nível socioeconômico e educacional. Todas as análises estatísticas foram realizadas considerando os pesos amostrais e a associação entre PT/RCIU e DDE foram estudadas por meio de regressão de Poisson com ajuste de estimadores robustos para estimação de Risco Relativo. Foi observado que embora prematuridade e RCIU desassociados não aumentaram significativamente a incidência de DDE, crianças nascidas prematuras e também restritas apresentaram aumento significativo de DDE (RR = 2,87; 95% CI: 1,57 – 5,25).

Palavras-chave: Restrição de crescimento intrauterino, Parto prematuro, Dentes decíduos, Estudo de coorte, Defeitos de desenvolvimento do esmalte.

Abstract

The etiology of developmental enamel defects (DDE) is not yet fully elucidated, especially regarding the association of gestational outcomes that have been associated with DDE. The aim of this study was to test the hypothesis of an association between prematurity (PT) and intrauterine growth restriction (IUGR) in the development of DDE in the primary dentition of children belonging to the prospective cohort study BRISA (Brazilian Cohort Study from Ribeirão Preto and São Luis) held in the city of Ribeirão Preto. The study included assessments at birth and when the children were between 13 to 32 months of age, when dental examinations were performed by a calibrated examiner ($\text{Kappa} > 0.80$). Dental examinations were restricted to a subsample with an oversampling of preterm and low birth weight infants. For this study, we included only singletons who participated in the follow-up and who had at least 4 erupted teeth ($n = 2252$). The outcome (DDE) was evaluated according to the modified DDE index. The exposures of interest in this study were PT (birth at gestational age < 37 weeks) and IUGR estimated by Fetal Growth Ratio < 0.85 . The adjustment variables were selected using a directional acyclic causal diagram (DAG) and included anemia and gestational diabetes, exposure to tobacco during pregnancy, and maternal socioeconomic and educational level. All statistical analyzes were performed considering the sample weights and the association between PT/IUGR and DDE was studied by means of Poisson regression with adjustment of robust estimators for the estimation of Relative Risk. It was observed that although prematurity and disassociated IUGR did not significantly increase the incidence of DDE, children born preterm and also restricted showed a significant increase in DDE (RR = 2.87; 95% CI: 1.57 – 5.25).

Key Words: Intrauterine growth restriction, Preterm birth, Primary teeth, Cohort study, Enamel defects.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de participantes da coorte do estudo BRISA (2010-2013).....	27
Figura 2 - Fluxograma de nascidos de parto único do estudo BRISA (2010-2013).....	28
Figura 3 - Gráfico Acíclico Direcional as associações entre desfechos gestacionais (Prematuridade, PT, e Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU) e Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte (DDE).....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Porcentagem de dentes presentes no seguimento do estudo, Ribeirão Preto 2011/13.....	35
Tabela 2 - Tipos de defeitos de esmalte (DDE).....	36
Tabela 3 - Análise descritiva e de distribuição de defeitos de esmalte de acordo com características das mães e nascimento. Ribeirão Preto, 2010/13 (n= 2252)	37
Tabela 4. Análise de regressão de Poisson sem e com ajustes de preditores de defeitos de esmalte, Ribeirão Preto, 2010/13.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

APGAR - Sistematização da avaliação clínica: Aparência, Pulso, Gesticulação, Atividade, Respiração

BRISA - Brazilian Birth Cohort Studies, Ribeirão Preto and São Luís

DAG - Diagrama causal Acíclico Direcional

DDE - Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte

DDE-IU - Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte adquiridos na vida Intrauterina

DUM - Data da última menstruação

IG - Idade Gestacional

INTERGROWTH21st - The Internacional Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century

NRCIU - Não restrito

PIG - Pequeno para idade gestacional

PN - Peso ao nascer

PT - Pré-termo

PT-NRCIU - Pré-termo + não restrito

PT-RCIU - Pré-termo + restrição do crescimento intrauterino

RCF - Razão de Crescimento Fetal

RCIU - Restrição do crescimento intrauterino

T-NRCIU - Termo e não restrito

T-RCIU - Termo + restrição do crescimento intrauterino

WHO - World Health Organization

SUMÁRIO:

1-INTRODUÇÃO	15
2-OBJETIVOS	23
3-MATERIAL E MÉTODOS	24
3.1 População de Estudo.....	24
3.1.1 Descrição do desfecho: Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte.....	30
3.2 Descrição das exposições: prematuridade e RCIU.....	31
3.3 Descrição dos fatores de confusão.....	32
3.4 Análise estatística.....	33
4-RESULTADOS	35
5-DISCUSSÃO	40
6-CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO A	50

1 INTRODUÇÃO

O esmalte dentário é o tecido que reveste a coroa anatômica do dente, e é a estrutura de maior conteúdo mineral presente no corpo humano (FERREIRA, 1999; FINCHAM et al., 1999; GONÇALVES, 2000). Sua composição apresenta aproximadamente 97% de minerais representado por cristais de fosfato de cálcio sob a forma de hidroxiapatita [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH}_2)$], com 1% de material orgânico de natureza basicamente proteica e 2% de água (DE ANDRADE et al., 2020; KATCHBURIAN, 2012; SIMMER, 2001). Devido a sua organização prismática e disposição dos cristais, apresenta uma estrutura totalmente cristalina o que gera uma aparência translúcida (PASSOS, 2013). Contudo, apesar do esmalte possuir uma constituição firme, é também um tecido friável e susceptível a defeitos durante sua formação (MODESTO et al., 2012).

O esmalte dentário é sintetizado no período prolongado da odontogênese e esta constitui em uma série de eventos celulares e moleculares altamente coordenados, o início da odontogênese ocorre com a formação da lâmina dentária que envolve os germes dentários, os precursores dos dentes, no período gestacional (GALASSI, 2007; McDONALD, 2001). O germe dentário é formado por uma estrutura de porção ectodérmica, da qual se origina o órgão do esmalte responsável pelo modelamento do dente, produção do esmalte e pela porção mesodérmica que dá origem à polpa, dentina, cemento e estruturas de suporte do dente (GUEDES-PINTO, 2003). O dinamismo de desenvolvimento dos dentes funciona como um registro biológico, e qualquer transtorno de natureza congênita, sistêmica ou local, capaz de lesar os ameloblastos durante a sua formação podem resultar em anomalias de desenvolvimento. (FRANCO et al., 2007; RIBAS, 2004.)

O processo de formação do esmalte (amelogênese), pode ser dividida em três estágios: O 1º estágio da formação da matriz, quando os ameloblastos depositam a matriz proteica do esmalte e essa envolve a secreção de proteínas, tais como amelogenina, ameloblastina e enamelina (PARK, 2007); o 2º estágio da mineralização, quando os ameloblastos realizam a deposição de minerais na matriz

e a maior parte das proteínas originais são removidas; e o 3^o estágio da maturação, quando o esmalte recém mineralizado sofre processo final de calcificação e as proteínas ainda remanescentes são removidas (HOFFMANN, 2007). Por conseguinte, os defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE) podem resultar de qualquer dano ocorrido nesses estágios, dado que, o esmalte é a única estrutura em que não ocorre remodelação após a sua formação (AINE et al., 2000; SARNAT, 2000; HOFFMANN, 2007)

Dessa forma, os defeitos do esmalte podem ser classificados como hipoplasia, hipomineralização e/ou opacidade difusa ou demarcada do esmalte (BENSI et al., 2020; SEOW WK, 1991; SEOW WK, 1997). A hipoplasia do esmalte ocorre quando a agressão ao ameloblasto acontece durante o primeiro estágio da amelogenese, no decorrer da fase de deposição da matriz (JACOBSEN et al., 2014; SEOW WK, 1991), levando a falhas estruturais do esmalte, ou seja, defeitos quantitativos que podem se apresentar clinicamente como fossetas, ranhuras, fendas ou sulcos (FDI WORKING GROUP, 1992; HOFFMANN, 2007; SEOW WK, 1991; SEOW WK, 1997; SUCKLING, 1989). As bordas das lesões hipoplásicas do esmalte são em sua maioria regulares e lisas, indicando uma falta de desenvolvimento pré-eruptivo da formação da matriz do esmalte (GHANIM et al., 2017).

Por outro lado, a hipomineralização do esmalte acontece se os distúrbios ao ameloblasto ocorrerem no segundo estágio, ou seja, na fase de mineralização do esmalte. Os defeitos serão qualitativos, identificados como esmalte de espessura normal, porém menos mineralizado e evidenciados por manchas no esmalte. Este esmalte hipomineralizado apresenta-se também mais opaco, quebradiço, poroso e com tendência a pigmentações extrínsecas, podendo haver fratura pós-eruptiva (FDI WORKING GROUP, 1992; HOFFMANN, 2007; JACOBSEN et al., 2014; SEOW WK, 1991; SEOW WK, 1997; SUCKLING, 1989). Especificamente, os defeitos de hipomineralização acarretam desafios clínicos consideráveis, pois possuem maior probabilidade de desenvolver colapso pós-eruptivo devido ao aumento da porosidade, quando associados ao impacto das forças de mastigação (GHANIM et al., 2017; RÉDUA, 2020). Assim, tais consequências também podem promover problemas de ordem social e psicológica, interferindo na saúde geral e na qualidade de vida das crianças (GHANIM et al., 2017; VARGAS FERREIRA, 2011).

A hipomineralização assim como os outros DDEs, podem afetar tanto dentes decíduos como permanentes, no entanto, quando os defeitos de hipomineralização afetam um ou mais primeiros molares permanentes, a imperfeição é conhecida como hipomineralização molar incisivo (HMI), sendo que os incisivos podem ser afetados ou não e por vezes os segundos molares decíduos (WILLIAM V, MESSER 2006). Durante o primeiro ano de vida, há um período de coincidência entre o fim da mineralização das coroas dos segundos molares decíduos e o começo da mineralização das coroas dos primeiros molares e dos incisivos permanentes. Assim, crianças que possuem segundos molares decíduos hipomineralizados (HSPM), apresentam um elevado risco de possuir MIH na dentição permanente (RÉDUA, 2020; WEERHEIJM KL, 2001; ZHAO D, 2018)

Ao final do processo de maturação do esmalte os defeitos que acontecem são denominados de opacidades, que podem ser de dois tipos: opacidades difusas ou demarcadas. As opacidades difusas apresentam esmalte de espessura normal, sem limites claros com o esmalte adjacente normal e são de coloração branca. Por outro lado, as opacidades demarcadas apresentam limites definidos com o esmalte adjacente normal e podem ser de coloração branca, creme, amarelo ou castanho, além de apresentar alterações na translucidez do esmalte (PASSOS, 2013; SEOW WK, 1997; FDI WORKING GROUP, 1992; JALEVIK B, NORÉN JG, 2000; JALEVIK B et al., 2001).

De modo geral, as causas de DDE incluem fatores locais, genéticos/hereditários e sistêmicos (JACOBSEN, 2014; CRUVINEL VR, 2012). Dentre os fatores locais mais comuns na etiologia dos DDE estão os traumas mecânicos e as infecções localizadas (BEZERRA et al., 2006; LIMA et al., 2014; PASSOS IA et al., 2007)

Traumatismos e infecções pulpares ou periapicais em dentes decíduos podem, pela proximidade de suas raízes com os germes de dentes permanentes, resultar em defeitos de esmalte (SEOW WK, 2014). Hipoplasias de dentes permanentes devido a infecções em dentes decíduos são denominados de “Dente de Turner”. Via de regra, as hipoplasias de Turner acometem apenas um dente, sendo os pré-molares superiores e inferiores os de maior prevalência (BRAGA LCC, 2007). Em dentes decíduos os DDEs decorrentes de traumas são mais frequentemente relacionados à

laringoscopia e intubação endotraqueal, comumente indicadas em unidades de terapia intensiva no tratamento de bebês prematuros para controlar o desconforto respiratório. Os fatores locais em geral ocasionam defeitos de esmalte em um único dente ou em poucos dentes adjacentes ao fator local (LAI PY et al., 1997; SEOW WK et al., 1984; SEOW WK, PERHAM S, 1990; TAKAOKA et al., 2011; VELLÓ MA et al., 2010).

Em relação aos fatores genéticos, apresenta-se a Amelogênese Imperfeita (AI), que é um termo utilizado para denominar um grupo de condições clínicas e geneticamente heterogêneas que afetam o esmalte dentário (CRAWFORD et al., 2007) e que ocorre em aproximadamente a cada 1: 1000 a 1:16000 nascimentos (AZEVEDO MS et al., 2013; BACKMAN B, HOLM AK, 1986; BRUSCO LC, BRUSCO E, 2008; CANGER EM, 2010; MELO, BELTRÃO, 2005.) A AI afeta a estrutura e a aparência clínica do esmalte de todos os dentes (decíduos e permanentes) e são classificados clinicamente em tipos hipoplásicos, hipomineralizados ou hipomaturados, sendo que os dentes afetados podem ficar descoloridos, sensíveis ou sujeitos à desintegração pós-erupção. Além disso, AI pode ser herdada de forma ligada ao cromossomo X ou como traço autossômico dominante ou recessivo (CRAWFORD et al., 2007; PITHAN et al., 2002; RUSCHEL et al., 2001).

Fatores sistêmicos adquiridos que podem afetar o desenvolvimento do esmalte são classificados em fatores pré, peri e pós-natais (SEOW WK, 2014). Os fatores pré-natais que podem contribuir para o desenvolvimento de DDE descritos na literatura incluem distúrbios maternos, deficiência de vitamina D (BASHA et al., 2014; BEVILACQUA et al., 2010; FORD et al., 2009; JALEVIK B, NORÉN JG, 2000; NEEDLEMAN et al., 1992; PINHO JRO et al 2019; RAMOS, CUMAN, 2009; SCHULER et al., 2018), além de ingestão de medicamentos, tabaco e álcool durante a gravidez (JACOBSEN, 2014; VELLÓ MA et al., 2010). Entre os fatores perinatais associados à DDE mais citados na literatura estão os desfechos gestacionais como o baixo peso ao nascer (BPN), a prematuridade (PT) e a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (BARRETO CTG et al., 2020; BARROS FC et al., 2008; JACOBSEN, 2014)

A inconsistência entre estudos que investigam associação de desfechos gestacionais com DDE está especialmente relacionada a problemas metodológicos

como diferentes definições de exposição, vieses de seleção, e ausência de controle de fatores de confusão. A controvérsia se deve, no entanto, a fatores causais comuns tanto aos desfechos de gestação como ao DDE, como por exemplo o fumo durante a gravidez, fatores socioeconômicos (CHAVES et al., 2007; MACKAY, THOMSON, 2005), diabetes gestacional, pré-eclampsia (SEOW WK, 1991), uso de medicamentos (JACOBSEN et al., 2013) e deficiências nutricionais (RUGG-GUNN et al., 1998). Desta forma, fica o questionamento se os desfechos de gestação são realmente fatores causais ou se são apenas bons marcadores biológicos de DDE, ou ainda se são mediadores no caminho causal de outros fatores pré-natais.

Além dos fatores perinatais, alguns fatores pós-natais associados à DDE no primeiro ano de vida (SEOW WK, 1991; SEOW WK, 2014) também são mais frequentes entre crianças que nascem prematuras e/ou com RCIU, como por exemplo, deficiências nutricionais, asma e doenças infecciosas (PLATT MJ, 2014; SONNENSCHNEIN et al., 2014). Entre eventos pós-natais, apesar de não haver evidência empírica de associação com desfechos gestacionais (BEN TOV et al., 2020; MARILD K et al., 2012), merece menção a doença celíaca que tem sido associada ao DDE, especialmente a hipomineralização do esmalte (MAJORANA et al., 2018; PÁEZ et al., 2008). Esta associação tem sido explicada pela má absorção de nutrientes e deficiências minerais associadas ao processo inflamatório, que no caso ocorre na parede interna do intestino delgado por intolerância ao glúten (NIDDK, 2014).

Como mencionado, a inconsistência na literatura sobre a associação entre desfechos gestacionais e desenvolvimento de DDE pode ser decorrente de problemas metodológicos especialmente quanto à definição de PT e RCIU. Em relação aos desfechos gestacionais, uma das principais deficiências observadas nos estudos é a falta de descrição de como são obtidas às informações sobre PT, BPN e RCIU. Para subsidiar nossa discussão é necessário esclarecer o significado de cada um destes eventos.

A prematuridade é definida como o nascimento anterior a 37 semanas, sendo categorizada em prematuridade leve ou tardia (32 – 37 semanas), moderada (29 – 31 semanas) e grave (< 28 semanas) (KRAMER et al., 2012; WHO, 2020). Em contraste com a PT que é definida apenas pelo tempo, a RCIU é uma característica fenotípica do feto/recém-nascido que se apresenta de menor tamanho, peso e desenvolvimento

do que estaria programado (PELS et al., 2020; SANKARAN, KYLE, 2009). A RCIU pode acontecer em apenas um período, permitindo que o feto se recupere em termos de dimensão ainda durante a gestação e não sendo, portanto perceptível ao nascimento (PELS et al., 2020). O diagnóstico ideal da RCIU ocorre por meio de exames sequenciais de ultrassom durante toda a gestação, no entanto, ao nascimento é em geral diagnosticado por meio de indicadores (KRAMER et al., 1989; LUBCHENCO et al., 1963). O indicador mais utilizado na literatura é o *pequeno para idade gestacional* (PIG), e se refere ao peso ao nascer (PN) para a idade gestacional (IG) abaixo do percentil 10 numa curva de referência de crescimento fetal (LUBCHENCO et al., 1963). Outro indicador é o *proxy* de RCIU estimado pela razão de crescimento fetal (RCF), que é calculado dividindo-se o peso do recém-nascido pela mediana de uma curva de referência (KRAMER et al., 1989). Considera-se recém-nascido restrito aquele abaixo de 0,85 desta razão, podendo ser classificado como restrito leve (0,80 a 0,85), moderado (0,75 a 0,80) ou grave ($< 0,75$). Essa classificação, segundo o proponente, é mais compatível com a desproporcionalidade de medidas de comprimento e de circunferência de cabeça encontrada no restrito verdadeiro do que o PIG.

É importante ressaltar que por vezes alguns estudos consideram o BPN (peso ao nascer $< 2.500\text{gr}$) como proxy de RCIU, no entanto, nascer BPN não constitui um evento de saúde, sendo apenas de referência utilizada atualmente como indicador nutricional em saúde pública (CONTI et al., 2020). Uma criança com BPN pode representar apenas uma criança pequena e não ser nem prematura ou com RCIU, ou pode apresentar uma ou outra condição ou as duas ao mesmo tempo.

Fundamental para definição de RCIU e PT, informações sobre como a idade gestacional (IG) é obtida raramente são descritas nos estudos. É importante ressaltar, no entanto, que mesmo com a melhor das estimativas, erros podem acontecer na estimação da IG (EBERG et al., 2017), sendo que o método mais indicado para tanto é o ultrassom entre a 10^a e 14^a semanas de gestação combinados com a informação do dia da última menstruação (DUM) (NICE, 2008). Na ausência de ultrassom, a DUM passa a ser o método utilizado. É importante ressaltar que na ausência de informação de IG para algum participante de um estudo, estimativas podem ser realizadas por

meio de métodos adequados de imputação de dados sendo que estes devem ser cuidadosamente descritos (FERGUSON et al., 2018).

Um problema comum nos estudos de associação dentre desfechos gestacionais e DDE é a caracterização das exposições. O mais comum de ser encontrado, especialmente entre os primeiros estudos, são comparações de recém-nascidos com prematuridade e baixo peso considerados graves (<28 semanas e <1,600 gramas) com crianças a termo e com peso ao nascer normal (≥ 2500 gramas). Ainda, alguns estudos ao definirem prematuridade incorporam a presença de baixo peso a definição ⁴⁶ ou mesmo avaliam o baixo peso ao nascer isoladamente como *proxy* para RCIU, o que não é adequado como já mencionado (LEE DW et al., 2020; LIMA LRS et al., 2020; MASUMO, BARSDEN, 2013; PINTO GDS et al., 2018; RUSCHEL et al., 2019). O estudo de Pinho et al (2012) foi o único que encontramos que argumenta sobre a necessidade de se utilizar um indicador mais adequado de RCIU do que o baixo peso ao nascer, e utiliza em sua análise o indicador PIG. O estudo, porém, não conseguiu demonstrar a associação de PIG com DDE. No entanto, como já mencionado, PIG não é o melhor indicador de RCIU.

Além da imprecisão das definições dos desfechos gestacionais, o viés de seleção é evidente na maioria dos estudos, exceto entre aqueles considerados populacionais (LIMA LRS et al., 2020; LUNARDELLI, PERES, 2006; PINTO GDS et al., 2018). Ainda, são comuns os estudos em que expostos e não expostos são selecionados em locais diferentes (com populações potencialmente diferentes) como, por exemplo, um estudo recente publicado no *Caries Research* por Schuller et al (2018). Neste estudo, erroneamente denominado de caso-controle, expostos (prematuros de baixo peso) são selecionados a partir de um registro de um hospital, enquanto os não-expostos (crianças a termo de peso normal) são selecionados de uma clínica odontológica de uma universidade por volta dos 3 anos de idade. Outras limitações de estudos são falta de controle de fatores de confusão e amostras pequenas (TAKAOKA et al., 2011).

Desta forma, é justificável a necessidade de estudos para esclarecer a existência de associação entre desfechos gestacionais (PT e RCIU) e o desenvolvimento de DDE. Para testar a hipótese utilizamos os dados primários do estudo de coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 2010/11 pertencente ao

projeto BRISA (Brazilian Ribeirão Preto and São Luis birth cohort study) (DA SILVA et al., 2014). O Projeto BRISA foi iniciado em 2010, com o objetivo de avaliar fatores de risco para prematuridade e acompanhar o desenvolvimento de crianças prematuras ao longo da vida, incluindo a saúde bucal (THOMAZ et al., 2015)

2 OBJETIVOS

Objetivo Principal

O objetivo principal desse estudo é testar a hipótese de associação entre desfechos gestacionais (prematuridade e restrição de crescimento intrauterino) e defeitos de desenvolvimento de esmalte em dentes decíduos de crianças pertencentes ao estudo de coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto (*Brazilian Cohort Study from Ribeirão Preto and São Luis –BRISA*).

Objetivos Específicos

1. Determinar a prevalência de defeitos de esmalte na coorte de nascidos vivos (BRISA) na cidade de Ribeirão Preto.
2. Avaliar o efeito de diferentes classificações de restrição de crescimento intrauterino (Razão de Crescimento Fetal e Pequeno para Idade Gestacional) e prematuridade na associação com DDE.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População de Estudo

A análise proposta neste projeto utilizou dados do estudo de Coorte BRISA pertencente ao projeto “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimento em duas cidades brasileiras” (FAPESP: 08/53593) coletado na cidade de Ribeirão Preto (RP).

A cidade de RP está localizada na região Nordeste do Estado de São Paulo, Sudeste do Brasil. Em 2010, a população da cidade era de 604 mil habitantes, com IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) de 0,80, ocupando na ocasião a posição de 44^a cidade na classificação do IDH entre as 5565 cidades brasileiras e 19^o entre as 645 cidades do Estado de São Paulo (IBGE, 2010).

O estudo BRISA foi realizado nas cidades de Ribeirão Preto (SP) e de São Luís (MA) com metodologias semelhantes e coordenados pelo mesmo grupo de pesquisadores. O objetivo principal do estudo foi avaliar fatores de risco para o nascimento pré-termo (hipóteses neuroendócrinas, imunoinflamatória e de intervenção médica) indicadores de saúde perinatal e os impactos sobre o crescimento e desenvolvimento da criança incluindo a saúde bucal com os defeitos de esmalte, cárie e doenças periodontais (DA SILVA et al., 2014; THOMAZ et al., 2015). Para tanto, em cada cidade foram formadas duas coortes, sendo uma delas com amostra de conveniência denominada de Coorte de Pré-natal e a outra populacional denominada de Coorte de Nascidos Vivos do ano de 2010.

A coorte de conveniência se justificou diante da impossibilidade de se estabelecer uma amostra representativa de gestantes da cidade, uma vez que não existem registros de pré-natal, e dada à dificuldade de se acessar gestantes especialmente em serviços privados. A coorte populacional em Ribeirão Preto, por outro lado, foi constituída de todos os nascidos vivos de mães residentes no ano de 2010 (1^o de janeiro a 31 de dezembro de 2010). As avaliações do estudo BRISA foram realizadas em três momentos: durante a gestação sendo este restrito à coorte do Pré-natal, ao nascimento e entre o segundo e terceiro ano de vida das crianças envolvendo as duas coortes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em

Humanos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Processo nº 11157/2008). A participação das gestantes ocorreu apenas após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido em cada uma das etapas do estudo.

A coorte do Pré-natal foi constituída de 1400 gestantes de fetos únicos, com um ultrassom realizado no primeiro trimestre de gestação e residentes na cidade de Ribeirão Preto. O recrutamento das gestantes foi realizado durante as consultas de pré-natal em hospitais, unidades de saúde e clínicas particulares e por divulgação em meios de comunicação. Os exames e entrevistas foram realizados entre a 22^a e 25^a semanas de gestação e aconteceram na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP). Desta forma, 1259 gestantes foram examinadas em 2010 e 141 em 2011. Das gestantes examinadas, 30 não foram encontradas ao nascimento devido à ocorrência de abortos ou mudanças de localidade. Assim, 1370 mães gestantes participaram do estudo ao nascimento de seu bebê, tendo ocorrido 1 aborto (recém-nascido com menos de 500g ao nascimento), 6 natimortos e 1363 nascidos vivos. A amostra inicial de 1400 gestantes foi estimada para um poder de teste de 80%, e habilidade de identificar OR de 1.8 considerando fatores de confusão, com probabilidade de erro tipo I de 5% e prevalência de desfechos de 12%.

As avaliações realizadas no pré-natal incluíram exames de ultrassom, odontológico, antropométrico, avaliação da pressão sanguínea, e coleta de material biológico (sangue, urina e secreção vaginal). Além disso, por meio de questionários padronizados foram obtidas informações sobre saúde reprodutiva, condições demográficas e socioeconômicas, características da gravidez, nutrição, saúde bucal, hábitos de vida incluindo consumo de álcool e cigarro.

Também foram realizados rastreamentos de violência doméstica, estresse, depressão e suporte social por meio de instrumentos validados. Exames e entrevistas foram realizados por profissionais capacitados em cada área específica e que foram treinados e calibrados nos instrumentos a serem aplicados. Informação mais detalhada do protocolo de estudo pode ser encontrado na publicação de Silva et al (2014).

A coorte de nascidos vivos de 2010 teve o objetivo de inclusão de todos os nascidos vivos em hospitais de Ribeirão Preto e cujas mães eram residentes na cidade. Para tanto, cada hospital da cidade possuía uma equipe de entrevistadores, que ao serem informados de um novo parto, convidavam as mães a participarem do estudo. Foram incluídos no estudo todos os nascidos vivos na cidade de Ribeirão Preto desde 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2010. Aceitando a participação no estudo, e após assinar termos de consentimento livre e esclarecido as mães eram entrevistadas por pesquisadores treinados. Durante as entrevistas as mães respondiam a questionários previamente testados para obtenção de informações sobre saúde geral, sobre pré-natal, saúde e hábitos durante a gravidez como fumo, composição familiar e condições socioeconômicas. As informações sobre o recém-nascido foram extraídas dos prontuários clínicos, porém, antes do início do estudo, técnicos dos hospitais responsáveis pela antropometria dos recém-nascidos foram calibrados pela equipe do projeto BRISA. Durante o estudo equipamentos como estadiômetros, balanças digitais pesa-bebês e fitas métricas eram constantemente avaliados e periodicamente calibrados pela equipe do projeto para minimizar vieses de medição.

Ao todo, no estudo BRISA em Ribeirão Preto foram incluídos 7794 nascimentos em 2010, sendo 821 nascimentos de mães que participaram do estudo do pré-natal. As demais participantes do pré-natal cujos partos aconteceram em 2011 totalizaram 548 nascimentos. Na coorte de 2010, 7606 nascidos vivos eram de gestações únicas e 179 de gestações gemelares (sendo que em uma gestação gemelar houve um aborto) e 9 de gestações de trigêmeos.

Ao todo ocorreram 41 natimortos entre os nascidos em 2010 (0,92%) e 3 natimortos entre os nascidos em 2011 (0,55%). No primeiro ano de vida foram registradas 69 mortes entre os nascidos vivos, resultando em 7684 crianças elegíveis para seguimento no segundo ano de vida (Figura 1 e Figura 2).

Figura 1. Fluxograma de participantes da coorte do estudo BRISA (2010-2013).

BRISA - NÚMERO DE CRIANÇAS TOTAL INCLUINDO GEMELARES						
PRENATAL	Nascimentos		Mortes	Seguimento		
Total Coorte 2010	Nascimentos 2010 (n= 7794)	Nascimento 2011 (n = 548)	1º_ano n= 68 (0.86%)	Elegíveis (n=7684)	Seguimento (n=3807)	n = 4222
	n=39 (0.56%) natimortos		n=62 (0.89%)	6872	n=3141 (45.7%)	Coorte de 2010 (3807-49.5%)
	n = 6973					
	n = 821		n=6 (0.73%)	812	n= 666 (82,0%)	Coorte de 2010 (3807-49.5%)
30 perdas	n=3 (0.36%)					
1400 gestantes		N = 548	n=1 (0.18%)	544	n= 415 (74.9%)	Coorte do Prenatal (1081-79.7%)
		n=3 (0.55%) natimortos				
Total Prenatal	Nascimentos 2010 (n= 821)	Nascimento 2011 (n = 548)	1º_ano n= 7 (0.51%)	Elegíveis n= 1356	Seguimento n= 1081	

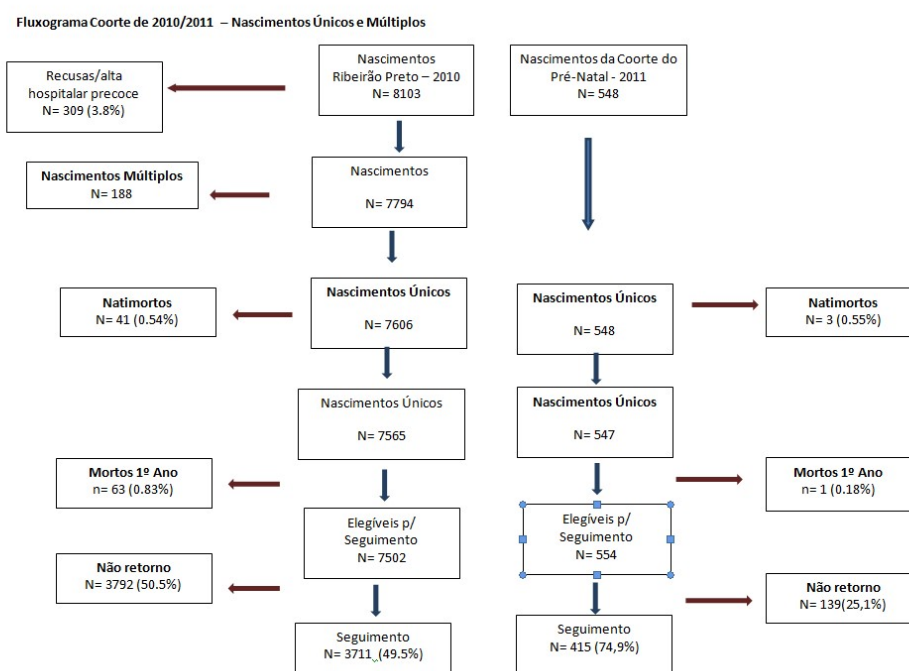


Figura. 2. Fluxograma de nascidos de parto único do estudo BRISA (2010-2013).

O primeiro acompanhamento do desenvolvimento infantil e condições de saúde dos participantes do estudo BRISA foi realizado quando as crianças possuíam entre 13 e 32 meses de idade. O objetivo inicial era de que todas as crianças fossem examinadas entre 1 e 2 anos de idade, mas por questões logísticas de dificuldade de recrutamento o seguimento se estendeu até os 32 meses de idade. Foram consideradas elegíveis todas as crianças que sobreviveram ao primeiro ano de vida ($n= 8227$). A amostragem do seguimento teve como objetivo a representação de crianças prematuras (<37 semanas de gestação) e de baixo peso (< 2500 g), participantes da coorte do pré-natal e também gemelares. Para tanto, foram convidados a participar do estudo todas as crianças elegíveis que nasceram prematuras ou baixo peso não-gemelares ($n=1117$), não prematuras ou de baixo-peso pertencentes à coorte do pré-natal ($n= 1197$), gemelares (183), e cerca de 1/3 ($n=1701$) das crianças que não foram consideradas prematuras, baixo-peso ou gemelares sorteadas entre o total de 5730 crianças. Desta forma, foram convidadas a participarem do estudo 4198 crianças que receberiam todos os exames incluindo exames odontológicos e avaliação psicológica de desenvolvimento infantil. Além destas crianças, as demais ($n=4029$) continuaram a serem convidadas, porém não

receberam as avaliações odontológicas e de desenvolvimento infantil e, portanto, não foram incluídas neste estudo.

Ao todo participaram do seguimento incluindo avaliação odontológica 4222 crianças, sendo que 4126 eram nascidas de parto único e 96 eram gemelares. Para a análise desta dissertação sobre defeitos de esmalte, os gemelares foram excluídos, portanto, a população alvo foi constituída de 8044 crianças elegíveis de parto único, representadas pela amostra de 4015 crianças que foram convidadas a participar. Ao todo, 2523 crianças efetivamente participaram do estudo (Figura 2).

Neste estudo foram utilizadas informações de exposição coletadas ao nascimento (RCIU e PT) e informações sobre desfecho (defeitos de esmalte) no seguimento. As variáveis de confusão utilizadas nas análises foram selecionadas por meio da elaboração de modelo teórico utilizando diagrama causal acíclico direcional (DAG) realizado no programa Daggity V3 (TEXTOR et al., 2016). O modelo teórico considerando está disposto na forma de diagrama na Figura 3. Foram considerados fatores conhecidamente associados causalmente entre PT e RCIU e DDE.

No modelo teórico consideramos como fatores causais de DDE a PT e RCIU e também fatores que poderiam ser fatores de confusão como fatores como a exposição ao tabaco, anemia e diabetes gestacional. Ainda consideramos no como possíveis fatores a escolaridade materna, nível socioeconômico, internação da criança em unidade de terapia intensiva que é reconhecido como fator de risco poderia ser fator mediador, e fatores associados à criança como asma no primeiro ano de vida, e amamentação. As variáveis para o mínimo ajustem foram: exposição ao tabaco durante a gestação, diabetes e anemia gestacional e nível socioeconômico.

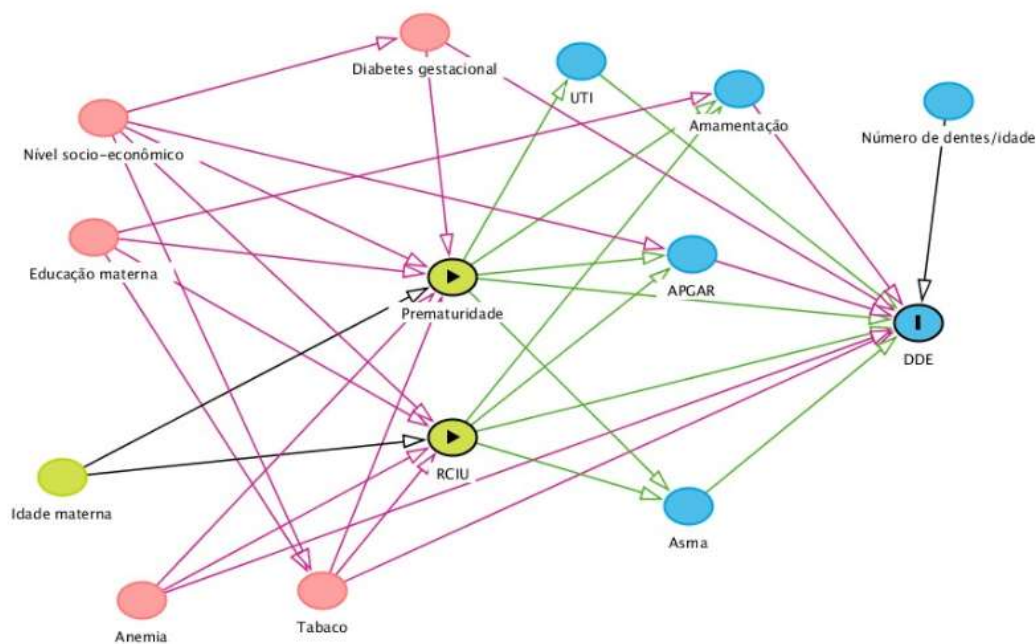


Figura 3. Gráfico Acíclico Direcional as associações entre desfechos gestacionais (Prematuridade, PT, e Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU) e Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte (DDE).

As variáveis escolhidas para controle foram: Anemia, Diabetes gestacional, Educação materna, Nível socioeconômico e Tabaco.

3.1.1 Descrição do desfecho: Defeitos de Desenvolvimento de Esmalte.

O exame odontológico incluiu análise de erupção e cárie dentária, além de defeitos de esmalte. Os exames foram realizados por apenas um dentista que foi treinado e calibrado no diagnóstico de defeitos de esmalte. O treinamento consistiu em aulas teóricas e, seguidas de calibração e verificação de concordância além da chance com o exame de 20 crianças de uma escola de ensino fundamental que haviam sido previamente diagnosticadas por um dentista padrão ouro. O kappa inter e intra-examinador foi $> 80\%$.

Os defeitos de esmalte foram registrados para cada terço vestibular e/ou oclusal de cada dente (gingival, médio e incisal/oclusal) sendo considerados (opacidade demarcada (1), opacidade difusa (2), hipoplasia (3), outros defeitos (4) e combinações de opacidade demarcada e difusa (5), opacidade demarcada e

hipoplasia (6), opacidade difusa e hipoplasia (7), todos os defeitos juntos. Seguindo os critérios de defeitos de esmalte (OMS) (FDI WORKING GROUP 1992).

Uma vez que o objetivo do estudo foi de avaliar defeitos de esmalte ocorridos na vida intrauterina e decorrentes de eventos ao nascimento, a classificação dos defeitos para este estudo levou em consideração a formação dos dentes ao nascimento. Desta forma, classificamos os defeitos com possível origem intrauterina (DDE-IU) considerando todos os terços dos incisivos que têm suas coroas completas ao nascimento, 2/3 oclusais dos molares e apenas o terço incisal dos caninos.

3.2 Descrição das exposições: prematuridade e RCIU

A idade gestacional (IG) foi estimada de maneira diferente para as participantes da etapa do pré-natal e da coorte de nascimento. Para a coorte do pré-natal a IG foi determinada utilizando um algoritmo com base no autorrelato da data da última menstruação (DUM) e informações do ultrassom realizado anteriormente ao exame do pré-natal, sendo que as informações deste primeiro ultrassom foram validadas por um novo ultrassom realizado na visita inicial do estudo. Assim, a estimativa de IG foi baseada no ultrassom, exceto quando estivesse fora da variação de 7% estimada pela DUM, quando esta última era então utilizada (VERBURG et al., 2008). A IG ao nascimento foi calculada com base nesta idade identificada na estimativa do início do estudo para as participantes da coorte do pré-natal. Para as gestantes da coorte do nascimento de 2010 que não participaram do estudo do pré-natal a IG se baseou principalmente pela DUM e por informações de ultrassons constantes nos prontuários. Na ausência de informações, foram utilizadas imputações por meio de estimativas de escores de propensão calculado por meio de modelo de regressão com as variáveis renda per capita, tipo de parto, peso e sexo do recém-nascido. Ao todo foram realizadas 299 imputações entre as gestantes de 2010, sendo que para 19 delas não havia informação suficiente para imputação, como por exemplo ausência de sexo da criança. Os nascimentos múltiplos não entraram no processo de imputação sendo que para todos havia informação de IG. Prematuridade então foi classificada em leve (32- 37 semanas), moderada (29 a 31) e grave (< 28 semanas).

A RCF foi utilizada como estimador RCIU, que foi calculada dividindo-se o peso da criança ao nascer pela mediana do peso para IG de acordo com a curva de

referência específica para cada sexo. A curva de referência utilizada foi do consórcio do *The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century* (Intergrowth21st) (PAPAGEORGHIU et al., 2018). A razão de crescimento fetal $\geq 0,85$ foi considerada normal (NRCIU), e quando $< 0,85$ classificada como RCIU.

3.3 Descrição dos fatores de confusão

As informações para construção das variáveis de ajuste identificadas pelo diagrama causal foram obtidas nas entrevistas do nascimento. A partir das entrevistas do nascimento foram obtidas as informações sobre uso de tabaco durante a gravidez, hipertensão, diabetes, escolaridade e nível socioeconômico. Embora não tenha entrado como fator mínimo de ajuste algumas variáveis foram utilizadas como a idade da criança ao ser examinada e cor da pele, índice Apgar e baixo peso ao nascer.

a) *Diabetes* antes e durante a gestação foi acessado pela pergunta realizada ao nascimento “A Sra. teve antes da gestação nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro?”

b) *Hipertensão* foi inferida pelo relato diagnóstico de hipertensão durante a gravidez. “A Sra. Teve hipertensão diagnosticada por médico ou enfermeiro durante a gestação?”

c) *Nível educacional da mãe* foi obtido pelas perguntas no pré-natal: 1) Qual último curso que a Sra. frequentou e 2) qual a série que estudou ou estuda? Estas duas perguntas foram recodificadas em uma única variável referente a cada nível educacional sendo categorizado em anos de estudos considerando < 8 anos, 9 a 11 anos, 12 anos e mais de 12 anos de estudo.

d) *Anemia da mãe durante a gestação por meio da pergunta* “A Sra. Teve anemia diagnosticada por médico ou enfermeiro durante a gestação?”

e) *Classificação econômica* foi avaliada por meio do instrumento “Critério de Classificação Econômica Brasil da Associação Brasileira de Empresa de Pesquisa (ABEP, 2021) sendo classificadas em nível de A à E. Este instrumento leva em consideração a quantidade de eletrodomésticos, automóveis, presença de empregada mensalista, nível de escolaridade e renda do chefe da família, resultando num escore equivalente a classificação A à E.

f) *Cor da pele* autodeclarada e classificada como branca, negra e morena.

g) *Hábito de fumar* da mãe antes da gestação foi avaliado por meio de perguntas feitas ao nascimento incluindo “A Sra. tem ou teve hábito de fumar cigarros? Com que idade a Sra. começou a fumar cigarros? Se a Sra. parou de fumar, com que idade parou? Se a Sra. parou, quantos cigarros por dia em média costumava fumar? A Sra. fumou durante a gravidez? A Sra. fumou do 1º ao 3º mês de gestação? A Sra. fumou do 4º ao 6º mês de gestação? A Sra. fumou do 7º mês de gestação até o final? Durante a gravidez a Sra. fumava todos os dias? Quantos cigarros a Sra. fumava por dia?” Estas perguntas foram codificadas separadamente em exposição ao fumo antes e durante a gravidez, e foram também codificadas variáveis para representação da quantidade de cigarros em cada período.

h) Índice APGAR, que representa avaliação clínica ao nascer no primeiro minuto de vida que incluem avaliações de aparência, pulso, gesticulação, atividade e respiração que são pontuados totalizando 10 pontos. Consideramos como ponto de corte para o índice ser considerado baixo o valor menor ou igual a 7.

3.4 Análise estatística

Todas as análises foram realizadas utilizando os programas SAS 9.4 e SUDAAN-SAS callable 11.0.4 (Software de Analytics & Soluções; SUDAAN PROGRAM) levando-se em consideração a amostragem de crianças nascidas prematuras ou de baixo peso e pertencentes à coorte do pré-natal, além da probabilidade de sorteio aleatório das demais crianças. Foram assim, calculados pesos amostrais constituídos de pesos referentes a estratégia de amostragem (pesos basais) e pesos referentes a não resposta, isto é, a não participação de crianças convidadas. Os pesos basais foram calculados considerando os participantes iniciais da coorte como uma população finita de nascimentos únicos (excluindo os gemelares). Foram estabelecidos 4 estratos com base no procedimento de amostragem para o seguimento, sendo estes constituídos de crianças prematuras e de baixo-peso pertencentes a coorte do pré-natal (1), prematuras e de baixo-peso pertencentes a coorte de 2010 (2), não prematuras/não baixo-peso pertencentes a coorte do pré-natal (3) e o estrato formado pelas demais crianças não prematuras/não baixo-peso pertencentes a coorte de 2010 que foram sorteadas aleatoriamente (4). Todas as crianças foram convidadas a participar do estudo com a probabilidade de 1

(estratos 1, 2 e 3) exceto as crianças sorteadas com a probabilidade de 0,3 (estrato4). O inverso destas probabilidades constitui os pesos basais que foram utilizados para o cálculo de pesos finais de não resposta por meio de escore de propensão utilizando o programa SUDAAN (procedimento WTADJUST) que é específico para análises de amostras complexas. As variáveis preditoras de não resposta consideradas foram cor da pele, escolaridade e idade da mãe, hospital de nascimento, realização de pré-natal, renda per capita familiar, prematuridade e baixo peso ao nascer. Os pesos amostrais foram em seguida submetidos ao procedimento de calibração por meio de pós-estratificação (HEERINGA, 2017; VALLIANT, 2013)

Análises descritivas foram realizadas para determinar frequências relativas e absolutas de características das participantes do estudo. Média e desvio padrão foram calculados para variáveis contínuas quando apropriado e frequências foram calculadas para proporções. O erro padrão foi calculado tanto para médias como proporções quando da utilização dos pesos amostrais. Análise bivariada entre desfecho e variáveis de exposição e covariantes foi realizada calculando-se o qui-quadrado log-linear. A associação entre desfechos perinatais (prematuridade e RCIU) e DDE-IU (categorizada em presença ou ausência) foi estudada utilizando regressão de Poisson com ajuste de estimadores robustos para estimação de Risco Relativo e intervalo de confiança de 95% (IC95%) (BARROS, HIRAKATA 2003). Interações entre PT e IUCR foram testadas. O modelo levou em consideração os fatores os fatores identificados pela análise do DAG, previamente mencionado.

3. RESULTADOS

Entre as 4015 crianças convidadas, 2523 crianças aceitaram participar do estudo, sendo que o exame odontológico foi realizado em 2294 crianças resultando numa proporção de recusas para o exame odontológico de 6%. Entre as crianças examinadas, 5 não possuíam dentes no momento do exame, 13 não deixaram realizar o exame devido a dificuldades de comportamento, resultando em 2276 exames. Para as análises deste estudo foram consideradas apenas as crianças com pelo menos 4 incisivos erupcionados resultando em 2252 crianças.

Os participantes do estudo possuíam entre 13 e 37 meses de idade (média = 21,1; mediana 22; desvio padrão (DP) = 4,13). Em média as crianças possuíam 13,2 dentes erupcionados, com a maioria apresentando incisivos centrais seguidos de laterais e primeiros molares (Tabela 1). O canino estava presente apenas em 55% das crianças e os segundos molares em cerca de 11%.

Tabela 1. Porcentagem de dentes presentes no seguimento do estudo, Ribeirão Preto 2011/13.

Dentes presentes	Incisivo Central %	Incisivo Lateral %	Canino %	1º Molar %	2º Molar %
51-55	94,4	90,7	55,4	75,3	10,0
61-65	94,5	90,4	55,1	75,2	11,4
71-65	95,4	86,9	54,5	75,3	12,5
81-65	95,2	86,0	54,3	75,8	12,3

A incidência de defeitos de esmalte foi de 7,4% (Erro Padrão, EP = 0,69), sendo que incluíam opacidades demarcadas e difusas além de hipoplasias, entre outros defeitos em todas as superfícies dentárias. Ao analisar os terços mais prováveis de terem sido formados defeitos de desenvolvimento do esmalte adquiridos na vida intrauterina (DDE-IU) as incidências foram semelhantes como pode se observar na Tabela 2. Independente da classificação dos defeitos de esmalte, as hipoplasias foram as menos prevalentes, seguidas de opacidades difusas e opacidades demarcadas.

Tabela 2. Tipos de defeitos de esmalte (DDE)

	Defeitos de esmalte % (EP) [†]	Opacidades Demarcadas e Difusas % (EP)	Opacidades Demarcadas % (EP)	Opacidades Difusas % (EP)	Hipoplasia % (EP)
DDE-IU	6,9 (0,67)	6,5 (0,66)	4,6 (0,55)	2,4 (0,41)	0,5 (0,21)
DDE	7,4 (0,69)	7,0 (0,69)	5,0 (0,57)	2,6 (0,43)	1,1 (0,28)

† Porcentagem, e erro padrão (EP) ponderados. Nota: uma vez que os dentes poderiam ter mais de um defeito em conjunto, portanto o total não é a soma simples dos defeitos.

DDE-IU: Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte adquiridos na vida Intrauterina;

DDE: Defeitos de Desenvolvimento do Esmalte.

A distribuição de características dos participantes no seguimento é apresentada na Tabela 3. A amostra foi composta especialmente por crianças cujas mães eram brancas (57,4; EP=1,28), com ensino fundamental completo e com idades entre 20 e 34 anos (71,6%; EP = 1,18), pertencentes especialmente as classes C1 (29,6; EP= 1,21) e C2 (30,1%; EP= 1,20) da classificação de poder de compra (ABEP). A maioria das crianças deste estudo nasceram de cesariana (56,8%; EP=1,27) e 7,7% (EP=0,33) possuíam baixo peso ao nascer (<2500gr), 8,9 % (EP= 0,62) apresentavam RCIU, 10,2% foram considerados pequenos para a idade gestacional (PIG) e 5% (EP= 0,48) foram internados em unidades de terapia intensiva (UTI) ao nascimento e 15,5% (EP= 0,93) apresentaram escore APGAR abaixo de 7 em sua primeira medida. Em relação aos hábitos 8,5% mantiveram o hábito de fumar além do primeiro trimestre de gestação, e 22,2% consumiram bebidas alcoólicas. Entre as doenças gestacionais mais comuns 13,4% (EP= 0,85) apresentaram hipertensão gestacional, 11,3% (EP= 0,81) anemia gestacional e 5,5% (EP= 0,58) diabetes gestacional.

A distribuição da incidência de defeitos de esmalte de acordo com as variáveis preditoras também está descrita na Tabela 3. A incidência de defeitos de esmalte foi consideravelmente maior entre as crianças prematuras e que também possuíam restrição de crescimento intrauterino (17,9%; EP = 4,72) e também entre aquelas cujas mães haviam desenvolvido anemia gestacional (11,7%; EP= 2,73). Embora filhos de mães que fumaram durante a gestação também apresentassem maior incidência de defeitos de esmalte essa associação não foi significativa.

Tabela 3. Análise descritiva e de distribuição de defeitos de esmalte de acordo com características das mães e nascimento. Ribeirão Preto, 2010/13 (n= 2252).

Características	Participantes do estudo		DDE	
	N	% (EP) [†]	% (EP)	<i>p</i> -valor ‡
Sexo				
Masculino	1127	49,7 (1,3)	7,4 (1,00)	0,4113
Feminino	1125	50,2 (1,3)	6,3 (0,90)	
Educação da mãe				
<8	546	26,5 (1,19)	6,3 (1,34)	0,7219
8 – 11	329	13,2 (0,85)	7,5 (1,82)	
12	1007	39,8 (1,25)	7,6 (1,08)	
> 12	370	20,4 (1,08)	5,8 (1,42)	
Classe Socioeconômica[§]				
A/B1/B2	275	15,3 (0,98)	6,4 (1,54)	0,5370
C1	602	29,6 (1,21)	5,6 (1,19)	
C2	684	30,1 (1,20)	7,8 (1,30)	
D	408	17,8 (1,03)	8,9 (1,90)	
E+	163	7,2 (0,70)	5,6 (2,01)	
Sem informação	120	5,6 (0,62)	8,1 (3,12)	
Cor da mãe				
Branca	1269	57,4 (1,28)	7,0 (0,91)	0,7659
Negra	233	9,8 (0,76)	8,1 (2,30)	
Parda/morena	750	32,8 (1,22)	6,4 (1,10)	
Idade da mãe (anos)				
< 20	284	13,0 (0,89)	9,2 (2,19)	0,1083
20 - 34	1629	71,6 (1,18)	7,1 (0,80)	
> 34	339	15,40 (0,94)	3,9 (1,29)	
UTI neonatal				
Não	2075	94,9 (0,48)	6,7 (0,69)	0,6506
Sim	158	5,1 (0,48)	5,7 (2,05)	
Apgar (1º minuto)				
> 10	1832	84,5 (0,93)	7,2 (0,76)	0,2448
< =7	368	15,5 (0,93)	5,2 (1,33)	
Peso ao nascer (g)				
2500 +	1955	92,3 (0,33)	8,6 (1,67)	0,2906
< 2500	297	7,7 (0,33)	6,8 (0,72)	
Pequeno p/idade gestacional				
Não	1963	10,2 (0,71)	6,9 (0,73)	0,8847
Sim	289	89,8 (0,71)	6,7 (1,66)	
Prematuridade				
Não	1855	89,5 (0,32)	6,8 (0,74)	0,8093
Sim	397	10,5 (0,32)	7,2 (1,33)	
RCIU*				
>= 0.85	1978	91,1 (0,62)	6,8 (0,72)	0,6066

< 0,85	274	8,9 (0,62)	7,7 (1,68)	
Prematuridade vs RCIU*				
T-NRCIU	1651	82,4 (0,61)	7,0 (0,79)	0,0030
T-RCIU	204	7,1 (0,60)	5,1 (1,68)	
PT-NRCIU	327	8,6 (0,34)	4,9 (1,22)	
PT-RCIU	70	1,8 (0,21)	17,9 (4,72)	
Hipertensão gestacional				
Não	1914	86,6 (0,85)	7,0 (0,73)	0,7753
Sim	334	13,4 (0,85)	6,4 (1,79)	
Tipo de Parto				
Cesariana	1093	43,2 (1,27)	7,1 (0,93)	0,7647
Normal	1159	56,8 (1,27)	6,7 (0,96)	
Anemia gestacional				
Não	1970	88,7 (0,81)	6,3 (0,68)	0,0182
Sim	270	11,3 (0,81)	11,7 (2,73)	
Tabaco na gestação#				
Não	2036	91,5 (0,73)	6,7 (0,69)	0,2909
Sim	199	8,5 (0,73)	9,4 (2,82)	
Diabetes gestacional				
Não	2114	94,5 (0,58)	7,2 (0,71)	0,0038
Sim	134	5,5 (0,58)	1,4 (0,79)	
Bebidas alcoólicas				
Não	1747	78,0 (1,07)	6,9 (0,69)	0,8711
Sim	505	22,0 (1,07)	4,5 (1,88)	

† % e erro padrão (EP) ponderados; ‡ *p*-valor para qui-quadrado log-linear; § Classificação socioeconômica medida pela ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; || Escala ou Índice de APGAR, sistematização da avaliação clínica; *RCIU: restrição de crescimento intrauterino (Razão de Crescimento fetal \leq 0,85); T-NRCIU (termo e não restrito); T-RCIU (termo + restrição do crescimento intrauterino); PT-NRCIU (pré-termo + não restrito); PT-RCIU (pré-termo + restrição do crescimento intrauterino); # Uso de tabaco em pelo menos dois trimestres da gestação.

A tabela 4 apresenta as estimativas de Risco Relativo (RR) não ajustadas e ajustadas e respectivos intervalos de confiança de 95%. Apesar de algumas variáveis de ajuste não terem sido significantes no modelo, estas foram mantidas por serem reconhecidamente importantes na literatura como preditoras de DDE. Além do mais, estas variáveis não levaram a modificações significativas da exposição principal do estudo que foi a interação entre prematuridade e RCIU. Embora a prematuridade e a RCIU isoladamente não tenham sido preditoras significantes, a interação entre as duas variáveis foi significativa ($p < 0,0001$) e assim estão dispostas no modelo final. Crianças pré-termo e com RCIU possuem 2,85 (IC95% 1,57 – 5,25) vezes mais probabilidade de desenvolverem DDE do que crianças a termo e NRCIU. Além da interação entre prematuridade e RCIU, condições associadas a nutrição do feto como

anemia e diabetes gestacional foram importantes preditores independentes de DDE. Enquanto a anemia gestacional se mostrou um fator de risco (RR 1,92; IC95% 1,17 – 3,17), a diabetes gestacional se mostrou um fator protetor associado a DDE (RR = 0,24; IC95% 0,08 – 0,77).

Tabela 4. Análise de regressão de Poisson sem e com ajustes de preditores de defeitos de esmalte, Ribeirão Preto, 2010/13.

Características	n	RR _{bruto} (95% IC) [†]		RR _{ajustado} (95% IC) [‡]	<i>p</i> -valor [§]
Sexo					
Masculino	1127	Ref.	0,4113	Ref.	0,3078
Feminino	1125	0,85 (0,58- 1,25)		0,82 (0,56 – 1,20)	
Educação da mãe					
<8	546	0,83 (0,50 – 1,36)		0,81 (0,46 – 1,43)	0,7657
8 – 11	329	0,98 (0,57 – 1,70)	0,7234	0,87 (0,49 – 1,54)	
12	1007	Ref.		Ref.	
> 12	370	0,75 (0,43 – 1,32)		0,76 (0,45 – 1,37)	
Cor da mãe					
Branca(ref.)	1269	Ref.	0,7648	Ref.	
Negra	233	1,16 (0,63 – 2,14)		1,01 (0,59 – 2,04)	0,8313
Parda/morena	750	0,91 (0,60 – 1,39)		0,87 (0,55 – 1,38)	
Idade da mãe (anos)					
< 20	284	1,29 (0,77 – 2,16)	0,1118	1,38 (0,79 – 2,42)	0,1154
20 - 34(ref.)	1629	Ref.		Ref.	
> 34	339	0,55 (0,28 – 1,09)		0,55 (0,26 – 1,15)	
UTI neonatal					
Não (ref.)	2075	Ref.	0,6521	Ref.	0,4244
Sim	158	0,84 (0,40 – 1,76)		0,73 (0,34 – 1,57)	
Anemia gestacional					
Não	1970	Ref.		Ref.	0,0099
Sim	270	1,86 (1,12 – 3,07)	0,0156	1,92 (1,17 – 3,17)	
Diabetes gestacional					
Não	2114	Ref.	0,0045	Ref.	0,0164
Sim	134	0,19 (0,06 – 0,60)		0,24 (0,08 – 0,77)	
Tabaco na gestação					
Não	2036	Ref.	0,7296	Ref.	0,9333
Sim	199	1,11 (0,61 – 2,01)		1,03 (0,56 – 1,87)	
Prematuridade vs RCIU					
T-NRCIU	1986	Ref.	0,0015	Ref.	0,0008
T-RCIU	117	0,76 (0,37 – 1,44)		0,74 (0,37 – 1,47)	
PT-NRCIU	84	0,70 (0,41 – 1,20)		0,75 (0,43 – 1,28)	
PT-RCIU	73	2,55 (1,46 – 4,47)		2,87 (1,57 – 5,25)	

† RR (IC95%) = Risco Relativo e Intervalo de Confiança de 95%; ‡ *p*-valor para teste Wald F do modelo de Regressão de Poisson com estimadores robustos. § RCIU: restrição de crescimento intrauterino (Razão de crescimento fetal <0,85); || Interação PT vs RCIU: T-NRCIU (termo e não restrito); T-RCIU (termo + restrição do crescimento intrauterino); PT-NRCIU (pré-termo + não restrito) e PT-RCIU (pré-termo + restrição do crescimento intrauterino). # Uso de tabaco em pelo menos dois trimestres da gestação.

4. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de associação entre condições de nascimento PT e RCIU no desenvolvimento de defeitos de esmalte em dentes decíduos. Com essa finalidade, comparou-se os defeitos de esmalte em crianças RCIU e/ou PT com o de crianças a termo sem RCIU, sendo observada maior incidência de defeitos de esmalte apenas quando houve presença concomitante de prematuridade e RCIU.

Na ausência de interação, embora incidência de DDE fosse maior entre prematuros e também entre crianças com RCIU, estas diferenças não foram estatisticamente significantes. É possível que a ausência de significância estatística se deva a relativa baixa incidência de DDE em nosso estudo. Essa baixa incidência possivelmente é explicada pela faixa etária dos participantes entre 13 e 37 meses de idade com a maioria ainda sem a dentição decídua completa. Embora a maioria das crianças apresentassem incisivos centrais e laterais, os primeiros molares, caninos e segundos molares cujas terços oclusais também se formam na vida intrauterina (GALASSI, 2002; McDONALD, 2001) estavam presentes respectivamente apenas em 75%, 50% e 11% dos participantes. Ainda é importante ressaltar que embora a análise apresentada neste estudo tenha sido com DDE-IU, na qual foi definida limitando os defeitos presentes nos terços mais oclusais de molares e caninos, não houve diferenças significantes quando o modelo final incluiu todos os defeitos.

A relativa baixa incidência de DDE em nosso estudo portanto, deve ser interpretado com cautela. Em geral estudos publicados abordando a prevalência de DDE na dentição decídua, incluem crianças com a dentição completa. No entanto, nosso estudo é uma coorte populacional realizada com crianças de todas as classes sociais, o que contrasta com alguns estudos que são realizados com populações específicas que podem ser mais vulneráveis a ocorrência de DDE. Por exemplo, as coortes não populacionais dos estudos de Oliveira et al (2006) e de Cortines et al (2018) realizadas em João Pessoa (PB) e Goiana (GO) respectivamente relatam 78% e 46% de DDE, porém as crianças foram recrutadas em maternidades de referência ao atendimento de população de baixa renda. Ainda, Cortines et al relata que 83% das crianças prematuras foram internadas em UTI ao nascimento contrastando com

nosso estudo, em que apenas 28% das crianças prematuras foram internadas em UTI. Em contraste, o estudo de coorte populacional na Alemanha, numa população com baixa proporção de famílias de baixa renda relatou prevalência de 5% de DDE. No entanto, talvez a melhor comparação com nosso estudo seja a análise realizada na coorte de nascidos vivos de São Luís (MA) pertencente ao projeto BRISA, que encontrou 8,1% de incidência (Pinho et al., 2019), o que se assemelha aos nossos achados.

Dentre os tipos de defeitos de esmalte, os resultados da avaliação demonstraram que as hipoplasias foram as menos prevalentes, seguidas de opacidades difusas e opacidades demarcadas. Embora a incidência de defeitos de esmalte neste estudo seja bem menor do que apresentada em outros estudos a frequência relativa dos tipos de defeitos segue o padrão de outros estudos (FRANCO et al., 2007) Vale destacar que nos estudos de Franco, Linha e Moura-Ribeiro (2007) ao avaliarem os dentes decíduos de crianças pré-termo, observaram que as opacidades apareceram em aproximadamente metade da amostra, seguido das hipoplasias em 1/4 da amostra. Os autores (LUNARDELLI, PERES 2005; CAIXETA, CORRÊA 2005; CHAVES et al., 2005) apontaram as opacidades difusas como os defeitos do esmalte mais comuns. Lunardelli e Peres (2008), indicaram a opacidade difusa em 18% dos casos, posteriormente hipoplasia com 11%. Ainda, Caixeta e Corrêa (2005), constataram opacidade em 21% e a hipoplasia em 4%.

Ao avaliar a associação entre PT-RCIU e DDE, três importantes fatores foram identificados no DAG para serem levados em consideração na análise ajustada, sendo eles anemia gestacional, exposição ao tabaco e diabetes gestacional. Embora os efeitos de variáveis de ajuste não devam ser discutidos além do próprio impacto da associação investigada, faremos esta discussão com cautela, e não com o intuito de que os estimadores destes efeitos sejam verdadeiros. Esses três fatores, pouco alteraram os estimadores pontuais da interação entre PT-RCIU e DDE, e dois deles, anemia e diabetes gestacional pouco foram alterados no modelo final permanecendo significantes. Em nosso estudo crianças de mães que relataram terem sido diagnosticadas com anemia durante a gravidez foram 1,92 (IC 95% 1,17 – 3,17) vezes mais prováveis de desenvolverem DDE do que as demais. Embora anemia gestacional seja reconhecidamente como fator de risco para desfechos perinatais

adversos (HAIDER BA, BHUTTA ZA, 2019; LEVY et al., 2008; MARIAM S et al., 2021; SOARES et al., 2022), encontramos menção na literatura como fator de risco para hipomineralização de molar-incisivo num estudo realizado na Índia (MARIAM S et al., 2021).

Em contraste com a anemia, a diabetes gestacional foi um fator de proteção para o desenvolvimento de DDE sendo que crianças de mães com diabetes gestacional apresentaram RR 0,24 (IC 95% 0,008 -0,77). Uma possível explicação para tal associação poderia ser o maior suprimento de glicose e nutrientes para o feto e que por vezes leva ao nascimento de bebês grandes para a idade gestacional. Esse efeito de proteção, no entanto deve ser interpretado com cautela, pois não podemos descartar que tal associação possa ser espúria devido a características específicas dos amostra em questão.

Embora o presente estudo seja um estudo de coorte e a não resposta tenha sido levada em consideração utilizando-se pesos amostrais que foram estimados com informações da coorte inicial, não podemos descartar completamente a existência de viés de atrição. Talvez o maior efeito da não resposta seja a diminuição do poder de teste, uma vez que apenas 247 crianças entre as 729 nascidas com RCIU participaram do seguimento, embora todas as crianças com RCIU tenham sido convidadas a participar. Apesar da utilização de pesos amostrais, temos que assumir que o desfecho medido nas crianças participantes seria semelhante as não participantes. No entanto, a menor participação foi entre aquelas com maior gravidade de RCIU que possivelmente deveriam apresentar maior incidência de defeitos de esmalte e, portanto, podemos inferir que o efeito encontrado possa ser menor do que o real.

No entanto, temos que destacar a força deste estudo por ser um estudo de coorte populacional, que é menos sujeita a vieses de seleção, além da utilização de uma medida mais confiável de restrição de crescimento intrauterino que é a Razão de Crescimento Fetal, e utilização de pesos amostrais levando em consideração a não resposta.

Portanto, podemos concluir que embora não tenha sido possível encontrar associação da prematuridade e RCIU desassociadas no desenvolvimento de DDE, a

associação entre as duas condições resultou em aumento significativo do desenvolvimento de DDE:

Isto posto, dado a maior ocorrência de DDE em crianças PT e RCIU podemos ressaltar a importância dos cuidados de saúde da gestante no pré-natal incluindo acompanhamento nutricional com a finalidade de reduzir fatores de risco para desfechos gestacionais indesejáveis. Além disso, ressaltamos a importância do acompanhamento nutricional e aconselhamento com medidas preventivas nos primeiros anos de vida da criança prematura e com RCIU na prevenção futura da cárie dentária, uma vez que DDE é importante fator de risco associado a cárie dentária.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo investigou o efeito das condições de nascimento PT, RCIU e PT-RCIU e a relação com os defeitos de desenvolvimento do esmalte, sendo que os resultados demonstram que as crianças com nascimento prematuro e restrição de crescimento intrauterino apresentaram maior probabilidade de desenvolvimento de DDE. Apesar da RCIU e a prematuridade, desassociadas, não estiveram relacionadas fortemente aos defeitos de esmalte a associação das duas condições, PT e RCIU, influenciou consideravelmente a relação entre os defeitos de desenvolvimento de esmalte na dentição decídua.

REFERÊNCIAS

ABEP-ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS EMPRESAS DE PESQUISA. CCEB:critério de classificação econômica Brasil. Disponível em <[http://www.abep.org/criterio-brasil /cceb 2008 - base 1se 2008](http://www.abep.org/criterio-brasil/cceb_2008_base_1se_2008)>, acesso em 04/02/2021.

AINE L, BACKSTRÖM MC, MÄKI R, KUUSELA AL, KOIVISTO AM, IKONEN RS, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med.* 2000 Sep;29(8):403-9.

AZEVEDO MS; GOETTEMS ML; TORRIANI DD; ROMANO AR; DEMARCO FF. Amelogenesis imperfecta: clinical aspects and treatment. *RGO, Rev. gaúch. odontol.* vol.61 supl.1 Porto Alegre Jul./Dez. 2013.

BACKMAN B, HOLM AK. Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in a northern Swedish county. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1986 Feb;14(1):43-7.

BARRETO CTG, TAVARES FG, THEME-FILHA M, FARIAS YN, PANTOJA LN, CARDOSO AM. Baixo peso ao nascer, prematuridade e restrição de crescimento intra-uterino: resultados dos dados de base da primeira coorte de nascimentos indígenas no Brasil (coorte de nascimentos Guarani). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Dec 2;20(1):748.

BARROS AJ, HIRAKATA VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Oct 20;3:21.

BARROS FC, VICTORA CG, MATIJASEVICH A, SANTOS IS, HORTA BL, SILVEIRA MF, BARROS AJ. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth

restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 3:S390-8.

BASHA, RN MOHAMED, HS SWAMY. Prevalência e fatores associados a defeitos de desenvolvimento do esmalte na dentição decídua e permanente. *Oral Health Dent Manage.*, 13 (3) (2014), pp. 588 – 594.

BENSI C, COSTACURTA M, BELLI S, PARADISO D, DOCIMO R. Relationship between preterm birth and developmental defects of enamel: A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*. 2020 Nov;30(6):676-686.

BEN TOV A, COHEN S, SHAMIR R, CHODICK G, MELZER-COHEN C, SHALEV V, ET AL. Very Low Birth Weight Preterm Infants have Decreased Celiac Disease Autoimmunity During Childhood and Adolescence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Apr;70(4):478-481.

BEVILACQUA FM, SACRAMENTO T, FELÍCIO CM. Amelogênese imperfeita, hipoplasia de esmalte e fluorose dental – Revisão da literatura. *Revista uniara*, v.13, n.2, dezembro 2010.

BEZERRA ACB, Azevedo TDPL, Toledo OA. Defeitos estruturais de desenvolvimento do esmalte dentário: Relato de casos clínicos. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2006;60:265-70.

BRAGA LCC. Hipoplasia de esmalte localizada: Dente de Turner. *Rev. RGO* 2007;53 (4): 329-334.

BRUSCO, L.C, BRUSCO, E.H.C. Amelogênese imperfeita cinco anos de acompanhamento. *RFO.*, v.13, p.60-64. 2008.

CAIXETA, F. F.; CORRÊA, M. S. N. P. Os defeitos do esmalte e a erupção dentária em crianças prematuras. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 195-199, ago., 2005.

CANGER, E.M.,. Amelogênese imperfeita, Tipo hipoplásica associada a algumas alterações dentárias: Relato de caso. Rev., Braz Dent., Ribeirão Preto, v.21, n.2, jan/mar. 2010.

CHAVES, A. M. B.; ROSENBLATT, A.; OLIVEIRA, A. F. B. Enamel defects and its relation to life course events in primary dentition of children: A longitudinal study. Community Dent. Health, England, v. 24, n. 1, p. 31-36, Mar. 2005.

CONTI G, HANSON M, INSKIP H, CROZIER S, COOPER C, GODFREY KM. Beyond Birthweight: The Origins of Human Capital. IZA Discussion Paper No. 13296. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3614244> Posted 1 June 2020.

CRAWFORD PJ, ALDRED M, BLOCH-ZUPAN A. Amelogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2007 Apr 4;2:17.

CRUVINEL VR, GRAVINA DB, AZEVEDO TD, REZENDE CS, BEZERRA AC, TOLEDO OA. Prevalence of enamel defects and associated risk factors in both dentitions in preterm and full term born children. J Appl Oral Sci. 2012 May-Jun;20(3):310-7.

DE ANDRADE DANTAS EL, DE FIGUEIREDO JT, MACEDO-RIBEIRO N, OLIEZER RS, GERLACH RF, DE SOUSA FB. Variation in mineral, organic, and water volumes at the neonatal line and in pre- and postnatal enamel. Arch Oral Biol. 2020 Oct;118:104850.

EBERG M, PLATT RW, FILION KB. The Estimation of Gestational Age at Birth in Database Studies. Epidemiology. 2017;28(6):854-862.

FDI WORKING GROUP. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index): Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. *Int Dent J.* 1992;42:411–26.

FERGUSON KK, YU Y, CANTONWINE DE, MCEL RATH TF, MEEKER JD, MUKHERJEE B. Foetal ultrasound measurement imputations based on growth curves versus multiple imputation chained equation (MICE). *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(5):469-473.

FERREIRA, F. V. Desenvolvimento da dentição. In: _____. *Ortodontia – Diagnóstico e Planejamento Clínico.* São Paulo: Artes Médicas. 1999. Cap. 3, p. 57-71.

FINCHAM AG, MORADIAN-OLDAK J, SIMMER JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Struct Biol.* 1999 Jun 30;126(3):270-99.

FORD D, SEOW WK, KAZOULLIS S, HOLCOMBE T, NEWMAN B. A controlled study of risk factors for enamel hypoplasia in the permanent dentition. *Pediatr Dent.* 2009 Sep-Oct;31(5):382-8.

FRANCO, K. M. D.; LINHA, S. R. P.; MOURA-RIBEIRO, M. V. L. Prenatal and neonatal variables associated with enamel hypoplasia in deciduous teeth in low birth weight preterm infants. *J. Appl. Oral Sci., Bauru,* v. 15, n. 6, p. 518-523. Nov./Dec. 2007.

GALASSI, M. A. S. Desenvolvimento dentário em humanos nos primeiros meses de vida intra-uterina. Avaliação histológica. 2002. 129 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2002.

GONÇALVES, A. F.; FERREIRA, S. L. M. Defeitos hipoplásicos do esmalte dentário: Revisão da literatura. *Rev. Odontol. Univ. St. Amaro, São Paulo,* v. 5, n.1, p. 13-20, jan. /jun. 2000.

GHANIM A, SILVA MJ, ELFRINK MEC, LYGIDAKIS NA, MARIÑO RJ, WEERHEIJM KL, et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017 Aug;18(4):225-242.

GUEDES-PINTO A. C. Odontogênese. In: *Odontopediatria*. São Paulo: Santos, 2003. Cap. 1, p. 3-18.

HAIDER BA, BHUTTA ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 13;4(4):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 14;3:CD004905.

HEERINGA SG., BRADY T. WEST, PATRICIA A. BERGLUND. *Applied Survey Data Analysis*. (Chapman & Hall/CRC Statistics in the Social and Behavioral Sciences); 2ª edição, English Edition (12 julho 2017).

HOFFMANN, R. H. S; SOUSA, M. L. R; CYPRIANO, S. Prevalência de defeitos de esmalte e sua relação com cárie dentária nas dentições decídua e permanente, Indaiatuba, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 23, n. 2, p. 435-44, fev. 2007.

JACOBSEN PE, HENRIKSEN TB, HAUBEK D, & ØSTERGAARD JR. (2013). Developmental enamel defects in children prenatally exposed to anti-epileptic drugs. *PloS one* 2013 8:e58213.

JACOBSEN PE, HAUBEK D, HENRIKSEN TB, ØSTERGAARD JR, POULSEN S. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. *Eur J Oral Sci*. 2014 Feb;122(1):7-14.

JALEVIK B, NORÉN JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent*. 2000 Dec;10(4):278-89.

JALEVIK B, NORÉN JG, KLINGBERG G, BARREGÅRD L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci.* 2001 Aug;109(4):230-4.

KATCHBURIAN E, ARANA V. *Histologia e Embriologia Oral. Histologia e Embriologia Oral: Texto, Atlas, Correlações Clínicas.* Guanabara Koogan; 3ª edição (9 julho 2012).

KRAMER MS, MCLEAN FH, OLIVIER M, WILLIS DM, USHER RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics.* 1989;84(4):717-723.

KRAMER MS, PAPAGEORGHIU A, CULHANE J, BHUTTA Z, GOLDENBERG RL, GRAVETT M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108-112.

LAI PY, SEOW WK, TUDEHOPE DI, ROGERS Y. Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. *Pediatr Dent.* 1997 Jan-Feb;19(1):42-9.

LEVY A, FRASER D, KATZ M, MAZOR MC, SHEINER E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birth-weight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;241:121–39.

LEE DW, KIM YJ, OH KIM S, CHOI SC, KIM J, LEE JH, et al. Factors Associated with Molar-Incisor Hypomineralization: A Population-Based Case-Control Study. *Pediatr Dent.* 2020.

LIMA, S M F; PIRES, TL; PIMENTEL, V C G; AZEVEDO, T D P L. Defeitos de desenvolvimento de esmalte em primeiros molares permanentes: relato de caso e análise morfológica. *Oral Sci.*, Jul/Dez. 2014, vol. 6, n. 2, p. 4-9.

LIMA LRS, PEREIRA AS, DE MOURA MS, LIMA CCB, PAIVA SM, MOURA LFAD, et al. Pre-term birth and asthma is associated with hypomineralized second primary molars in pre-schoolers: A population-based study. *Int J Paediatr Dent*. 2020.

LUBCHENCO L, HANSMAN C, DRESSLER M, BOYD E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.

LUNARDELLI, S. E.; PERES, M. A. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in the primary dentition of pre-school children. *Braz. Oral Res.*, São Paulo, v. 19, n. 2, p. 144-1499, Apr./June, 2005.

LUNARDELLI SE, PERES MA. Breast-feeding and other mother-child factors associated with developmental enamel defects in the primary teeth of Brazilian children. *J Dent Child (Chic)*. 2006 May-Aug;73(2):70-8.

MACKAY TD, THOMSON WM. Enamel defects and dental caries among Southland children. *N Z Dent J* 2005 101: 35-.

MAJORANA A, BARDELLINI E, RAVELLI A, PLEBANI A, POLIMENI A, CAMPUS G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent* 2010;20:119–124.

MARIAM S, GOYAL A, DHAREULA A, GAUBA K, BHATIA SK, KAPUR A. A case-controlled investigation of risk factors associated with molar incisor hypomineralization (MIH) in 8-12 year-old children living in Chandigarh, India. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):97-107.

MARILD K, STEPHANSSON O, MONTGOMERY S, MURRAY JA, LUDVIGSSON JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):39-45.e3.

MASUMO, A. BARDESEN, AN ASTROM. Defeitos de desenvolvimento do esmalte nos dentes decíduos e associação com eventos no início da vida: um estudo com crianças de 6 a 36 meses em manyara, Tanzânia. *BMC Oral Health*, 13 (2013), p. 21.

MCDONALD, R. E.; AVERY, D. R. *Odontopediatria*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

MELO, T. BELTRÃO, M. Amelogênese imperfeita. *J Appl Oral Sci*, v.13, p.212-217, 2005.

MODESTO A, KLEIN O, TENUTA LM, GERLACH RF, VIEIRA AR. Summary of the IADR Cariology Research, Craniofacial Biology, and Mineralized Tissue Groups Symposium, Iguazu Falls, Brazil, June 2012: Gene-environment Interactions and Epigenetics in Oral Diseases: Enamel Formation and its Clinical Impact on Tooth Defects, Caries, and Erosion. *Dent* 3000. 2013;1(1).

NEEDLEMAN HL, ALLRED E, BELLINGER D, LEVITON A, RABINOWITZ M, IVERSON K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatr Dent*. 1992 May-Jun;14(3):158-66.

NICE - NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH (UK). *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman*. London: RCOG Press; 2008.

NIDDK-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Dental Enamel Defects and Celiac Disease*. (September 2014). Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/digestive-diseases/dental-enamel-defects-celiac-disease>.

PÁEZ EO, LAFUENTE PJ, GARCÍA PB, LOZANO JM, CALVO JCL. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:898–902.

PAPAGEORGHIOU AT, KENNEDY SH, SALOMON LJ, ALTMAN DG, OHUMA EO, STONES W, et al. The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(2):S630–40.

PARK JC, PARK JT, SON HH, KIM HJ, JEONG MJ, LEE CS, et al. The amyloid protein APin is highly expressed during enamel mineralization and maturation in rat incisors. *Eur J Oral Sci*. 2007 Apr;115(2):153-60.

PASSOS IA, Costa JDMC, Melo JM, Forte FDS, Sampaio FC. Defeitos do esmalte: etiologia, características clínicas e diagnóstico diferencial. *Rev Inst Ciênc Saúde* 2007;25:187- 92.

PASSOS, RAQUEL LANNA. Microdureza e análise estrutural de dentes com amelogênese e dentinogênese imperfeita. 2013. 73 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)—Universidade de Brasília, Brasília, 2013.

PELS A, BEUNE IM, VAN WASSENAER-LEEMHUIS AG, LIMPENS J, GANZEVOORT W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Feb;99(2):153-166.

PINHO JR, FILHO FL, THOMAZ EB, LAMY ZC, LIBÉRIO SA, FERREIRA EB. Are low birth weight, intrauterine growth restriction, and preterm birth associated with enamel developmental defects? *Pediatr Dent*. 2012 May-Jun;34(3):244-8.

PINHO JRO, THOMAZ EBAF, RIBEIRO CCC, ALVES CMC, SILVA AAMD. Factors associated with the development of dental defects acquired in the extrauterine environment. *Braz Oral Res*. 2019 Oct 10;33:e094.

PINTO GDS, COSTA FDS, MACHADO TV, HARTWIG A, PINHEIRO RT, GOETTEMS ML, et al. Early-life events and developmental defects of enamel in the primary dentition. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2018 Oct;46(5):511-517.

PITHAN JCA, MALMANN A, PITHAN SA, COSTA CC. Amelogênese imperfeita: revisão de literatura e relato de caso clínico. Rev ABO Nac. 2002;10(2):88-92.

PLATT MJ. Outcomes in preterm infants. Public Health. 2014;128(5):399–403.

RAMOS HAC, CUMAN RKN. Prematuridade e fatores de risco. Esc Anna Nery. Rev Enferm, 2009 13 (2): 297- 304.

RÉDUA, Paulo Cesar B. Jenny Abanto e Marcelo Bönecker. Passo a Passo para Condutas Clínicas na Odontopediatria. 1ª edição 2020. Editora Santos. Capítulo 10 - Hípomíneralização de Segundos Molares Decíduos (HSMD) e Hípomíneralização Molar-Incisivo (HMI).

RIBAS AO, CZLUSNIAK GD. Anomalias do esmalte dental: etiologia, diagnóstico e tratamento. UEPG Ci Biol Saude Ponta Grossa (PR). 2004; 10 (1): 23-36.

RUGG-GUNN AJ, AL-MOHAMMADI SM, BUTLER TJ. Malnutrition and developmental defects of enamel in 2- to 6-year-old Saudi boys. 1998 Caries Res 32: 181–192.

RUSCHEL HC, SOUZA IPR, FRÖNER AL, LAITEMBERGUE DE. Amelogênese imperfeita: Uma abordagem clínica, genética e histológica. JBP. 2001;4(21):367-74.

SANKARAN S, KYLE PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009 Dec;23(6):765-77.

SARNAT BG, Schour I. Enamel hypoplasia (chronologic enamel aplasia) in relation to systemic disease: a chronologic, morphologic and etiologic classification. J Am Dent Assoc. 1941;28(12):1989–2000.

SAS-Software de Analytics & Soluções. Disponível em < https://www.sas.com/pt_br/

SCHULER IM, HABERSTROH S, DAWCZYNSKI K, LEHMANN T, HEINRICH-WELTZIEN R. Dental Caries and Developmental Defects of Enamel in the Primary Dentition of Preterm Infants: Case-Control Observational Study. *Caries Res.* 2018;52(1-2):22-31

SEOW WK, BROWN JP, TUDEHOPE DI, O'CALLAGHAN M. Developmental defects in the primary dentition of low birth-weight infants: adverse effects of laryngoscopy and prolonged endotracheal intubation. *Pediatr Dent.* 1984 Mar;6(1):28-31.

SEOW WK, PERHAM S. Enamel hypoplasia in prematurely-born children: a scanning electron microscopic study. *J Pedod.* 1990 Summer;14(4):235-9.

SEOW WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. *ASDC J Dent Child* 1991 58: 441–452.

SEOW, WK. (1997). Clinical diagnosis of enamel defects: Pitfalls and practical guidelines. *International Dental Journal*, 47(3), 173–182.

SEOW WK. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. *Aust Dent J.* 2014 Jun;59 Suppl 1:143-54.

SIMMER JP, HU JC. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. *J Dent Educ* 2001;65(9):896-905.

SONNENSCHN-EIN-VAN DER VOORT AM, ARENDS LR, DE JONGSTE JC, ANNESI-MAESANO I, ARSHAD SH, BARROS H, ET AL. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May;133(5):1317-29.

SOARES DE SOUZA ÉDS, SAUNDERS C, DO CARMO CN, DE AQUINO LACERDA EM, ZAJDENVERG L, DE CASTRO MBT, DE ALMEIDA NFA, DE CARVALHO PADILHA P. Gestational weight gain and adverse maternal and

perinatal outcomes among women with gestational diabetes mellitus according to International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) criteria: A cross sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022 Aug;50:207-211.

SUCKLING GW. Developmental defects of enamel--historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res*. 1989 Sep;3(2):87-94.

TAKAOKA LA, GOULART AL, KOPELMAN BI, WEILER RM. Enamel defects in the complete primary dentition of children born at term and preterm. *Pediatr Dent*. 2011 março-abril; 33 (2): 171-6.

TEXTOR J, VAN DER ZANDER B, GILTHORPE MS, LISKIEWICZ M, ELLISON GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *Int J Epidemiol*. 2016 Dec 1;45(6):1887-1894.

THOMAZ EBAF, ALVES CMC, RIBEIRO CCC ,BATISTA RFL , SIMÕES VMF, CAVALLI R, et al. Desfechos perinatais e alterações na cavidade bucal: coortes brasileiras de Ribeirão Preto e São Luís. *REV BRAS EPIDEMIOLOGIA OUT-DEZ 2015*; 18(4): 966-970.

VALLIANT R, JILL A. DEVER, FRAUKE KREUTER. *Practical Tools for Designing and Weighting Survey Samples. (Statistics for Social and Behavioral Sciences Book 51)*. Springer; 2013th Edição, English Edition (16 maio 2013).

VARGAS-FERREIRA F, ARDENGHI TM. Developmental enamel defects and their impact on child oral health-related quality of life. *Braz Oral Res*. 2011 Nov-Dec;25(6):531-7.

VELLÓ MA, MARTÍNEZ-COSTA C, CATALÁ M, FONS J, BRINES J, GUIJARRO-MARTÍNEZ R. Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children. *Oral Dis*. 2010 Apr;16(3):257-62.

VERBURG BO, STEEGERS EA, DE RIDDER M, SNIJDERS RJ, SMITH E, HOFMAN A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Apr;31(4):388-96.

WEERHEIJM KL, JALEVIK B, ALALUUSUA S. Hipomineralização molar - incisivo. *Caries Res.* 2001; 35: 390 - 391.



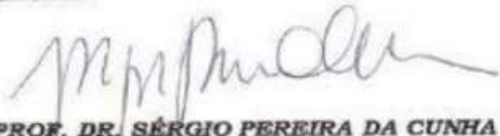
WILLIAM V, MESSER LB, BURROW MF. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent.* 2006; 28:224-232.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preterm birth. [cited 2020 December 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

ZHAO D, DONG B, YU D, REN Q, SUN Y. A prevalência de hipomineralização molar incisivo: evidências de 70 estudos. *Int J Paediatr Dent.* 2018; 28: 170 - 179.

ANEXO A:

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto referente ao projeto temático “Fatores Etiológicos do Nascimento e Consequências dos Fatores Perinatais na Saúde da Criança: Coorte de Nascimento”

	<p>HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO</p> <p>www.hcrp.fmrp.usp.br</p>	
Ribeirão Preto, 13 de novembro de 2008		
Ofício nº 4116/2008 CEP/RCC		
Prezados Professores,		
<p>O trabalho intitulado “FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTOS EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS”, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 276ª Reunião Ordinária realizada em 10/11/2008, e enquadrado na categoria: <u>APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.</u></p> <p><i>Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.</i></p> <p><u>Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.</u></p> <p style="text-align: center;">Atenciosamente.</p>		
		
<p>PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP</p>		
<p>Ilustríssimos Senhores PROF. DR. MARCO ANTONIO BARBIERI PROFª. DRª. HELOISA BETTIOL Depto. de Puericultura e Pediatria</p>		
<p><small>Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP- Campus Universitário FWA-00002733; BR1-00002186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4 Fone (16) 3602-2228 • E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto - SP</small></p>		