

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL - UNISC**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE – MESTRADO**  
**E DOUTORADO**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE**

Jenifer Grotto de Souza

**IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO À ALERGIA À PROTEÍNA DO**  
**LEITE DE VACA E GANHO PONDERAL POR ESPECTROSCOPIA NO**  
**INFRAVERMELHO**

Santa Cruz do Sul

2022

Jenifer Grotto de Souza

**IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO À ALERGIA À PROTEÍNA DO  
LEITE DE VACA E GANHO PONDERAL POR ESPECTROSCOPIA NO  
INFRAVERMELHO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde – Mestrado e Doutorado, Área de Concentração em Promoção da Saúde, Linha de Pesquisa em Biodinâmica Humana, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Promoção da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Valeriano Antonio Corbellini  
Colaboradora: Profa. Dra. Marília Dornelles Bastos

Santa Cruz do Sul

2022

Jenifer Grotto de Souza

**IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO À ALERGIA À PROTEÍNA DO  
LEITE DE VACA E GANHO PONDERAL POR ESPECTROSCOPIA NO  
INFRAVERMELHO**

Esta dissertação foi submetida ao Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde – Mestrado e Doutorado, Área de Concentração em Promoção da Saúde, Linha de Pesquisa em Biodinâmica Humana, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Promoção da Saúde.

*Dr. Valeriano Antonio Corbellini*

Professor orientador – UNISC/ PPGPS

*Dra. Cézane Priscila Reuter*

Professora examinadora – UNISC/PPGPS

*Dra. Daiane Heidrich*

Professora examinadora – UNIVATES

Dedico esta pesquisa às mães e sua constante preocupação com os filhos. Junto a esta dedicatória o desejo de que este estudo traga um diagnóstico precoce de pacientes com alergia a proteína do leite de vaca e, desta forma, proporcionem qualidade de vida às crianças e suas famílias.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos que tornaram a realização deste estudo possível. Meu esposo e filha que, apesar de desejarem a minha presença principalmente à noite e em finais de semana, compreenderam a necessidade de estudo e tempo para esta pesquisa e para o mestrado da qual faz parte. Aos meus pais e irmã por terem conduzido meus caminhos até aqui e terem tornado a Jenifer médica e professora algo possível, muitas vezes buscando recursos onde não havia para isso. Ao meu orientador Valeriano e coorientadora Marília por acreditarem em minha capacidade de concluir esta pesquisa, sempre me conduziram com entusiasmo e confiança. Aos acadêmicos de medicina que me auxiliaram e compartilharam as dificuldades e desafios. Às mães dos recém-nascidos sujeitos deste estudo, por confiarem a mim esta pesquisa e os cuidados com seus filhos durante os primeiros 6 meses de suas vidas.

E agradeço ao tempo, por sempre nos ensinar sobre o quanto somos capazes (por mais que muitas vezes duvidemos disso) e por sempre nos mostrar que há caminhos possíveis se acreditarmos e lutarmos por isso.

## RESUMO

**Introdução:** Alergia alimentar compreende as reações de hipersensibilidade a componentes da dieta, mais frequentemente as proteínas. Neste grupo, a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é um diagnóstico frequente em bebês e crianças, com prevalência global de 2-7,5%. Apresenta uma ampla gama de manifestações com sintomas gastrointestinais, cutâneos, sistêmicos e respiratórios, com sintomas inespecíficos ou sobrepostos a outras patologias. O diagnóstico baseia-se no desafio alimentar oral e é realizado quando o paciente já está sintomático, atrasando possíveis intervenções terapêuticas. Desta forma, é importante a pesquisa de métodos diagnósticos mais precoces a fim de antecipar condutas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos. **Objetivo:** Avaliar a aplicabilidade da espectroscopia de absorção molecular no infravermelho com transformada de Fourier como método de identificação de casos com predisposição à APLV. **Resumo do Manuscrito I: FTIR meconial e quimiometria: uma nova abordagem para detecção precoce de predisposição para alergia à proteína do leite de vaca? Objetivo:** Avaliar as potencialidades da espectroscopia no infravermelho (FTIR) em amostras de mecônio para identificação de casos com predisposição a APLV. **Método:** Estudo de coorte prospectivo longitudinal em que 67 recém nascidos foram avaliados inicialmente por meio de questionário com dados de pré-natal e nascimento, além da coleta de amostras de mecônio e análise por FTIR. Os pacientes foram acompanhados por 6 meses e avaliados quanto ao desenvolvimento de sintomas de APLV por meio do questionário CoMiSS™. **Resultados:** Os escores CoMiSS™ variaram entre 0 e 20 com média de 7 (GI ≤ 7, n = 61; GII > 7, n = 6). Diferenças significativas no perfil espectral entre os grupos ocorreram nas faixas de 2000-1700, 1650-1500, 1300-1250 e 850-800 cm<sup>-1</sup>. Após aplicação de derivadas, a melhor discriminação ocorreu em 3016 cm<sup>-1</sup> (p = 0,0013) e 905 cm<sup>-1</sup> (p = 0,0037). Um modelo ATR/OPLS elaborado com dados espectrais transformados pela primeira derivada, na faixa 4000-650 cm<sup>-1</sup>, 1 componente de correção de sinal ortogonal e 2 variáveis latentes possibilitou prever os escores com raiz quadrada de erro médio de validação cruzada (RMSECV) < 0,1 e coeficiente de determinação R > 0,999. **Conclusões:** A técnica de ATR/FTIR meconial associada ao algoritmo OPLS possibilita prever os escores CoMiSS™ em lactentes com até seis meses de vida e apresenta-se como método promissor para identificação precoce de predisposição ao desenvolvimento de sintomas para APLV, podendo futuramente compor tecnologia *point of care* para triagem neonatal de pacientes. **Resumo do Manuscrito II: Previsão de desfechos ponderais em crianças nos primeiros três meses de vida por espectroscopia no infravermelho meconial: Um estudo piloto. Objetivo:** Avaliar a capacidade da espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) meconial como método de avaliação do ganho ponderal de recém-nascidos nos primeiros três meses de vida. **Métodos:** Estudo piloto prospectivo longitudinal com recém-nascidos categorizados em diferentes desfechos ponderais nos primeiros três meses de vida conforme peso final (P23) e ganho ponderal relativo (GP23%) e ganho ponderal semanal médio (GP23m). Amostras de mecônio foram coletadas, com preferência pela primeira evacuação da criança e analisadas conforme impressões digitais metabólicas por Reflexão Total Atenuada (ATR). Foram desenvolvidos modelos quimiométricos por regressão multivariada via mínimos quadrados parciais com projeções ortogonais (ATR/OPLS) correlacionando as informações espectrais com os desfechos ponderais dos recém-nascidos. **Resultados:** Medidas de tendência de P23, GP23% e GP23m alcançaram 5747 ± 985 g, 71,8 ± 31,8% e 32,4 ± 10,8 g/semana, respectivamente, em 53 crianças investigadas. O tratamento com 2ª derivada indicou que diversos números de onda contribuíram para discriminar significativamente crianças com baixa e alta resposta aos parâmetros ponderais investigados. A transformação dos dados com a 1ª derivada seguida pela aplicação de 1 componente de sinal ortogonal gerou modelos ATR/OPLS com 2 variáveis latentes com elevada robustez. Valores de RMSECV iguais a 53 g, 0,11 % e

0,06 g/semana e coeficientes de correlação ( $R_{cv}$ ) > 0,998 foram obtidos para predição de P23, GP23% e GP23m, respectivamente. **Conclusões:** Os resultados obtidos no estudo demonstraram potencial uso de dados espectrais de FTIR em amostras de mecônio para predição de ganho ponderal de recém-nascidos, possibilitando intervenções precoces em crianças com predisposição ao baixo ganho ponderal.

**Palavras-chave:** mecônio, alergia à proteína de leite de vaca; espectroscopia no infravermelho; quimiometria; ganho ponderal, lactente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Food allergy comprises hypersensitivity reactions to dietary components, most often proteins. In this group, cow's milk protein allergy (CMPA) is a frequent diagnosis in infants and children with an overall prevalence of 2-7.5%. It presents a wide range of presentations with gastrointestinal, cutaneous, systemic and respiratory manifestations, with non-specific symptoms or overlapping with other pathologies. The diagnosis is based on the oral feeding challenge and is performed when the patient is already symptomatic, delaying possible therapeutic interventions. Thus, it is important to research earlier diagnostic methods in order to anticipate conduct and improve the quality of life of affected patients. **Objective:** To evaluate the applicability of molecular absorption spectroscopy in infrared with Fourier transform as a method of identifying cases with predisposition to CMPA. **Article Abstract I: Meconium FTIR: a new approach for early identification of cow's milk protein allergy? Objective:** To evaluate the potential of infrared spectroscopy (FTIR) in meconium samples to identify cases with a predisposition to CMPA. **Method:** A prospective longitudinal cut study in which 67 newborns were initially evaluated using a questionnaire with prenatal and birth data, in addition to the collection of meconium samples and FTIR analysis. Patients were followed up for 6 months and assessed for the development of symptoms of APLV using the CoMiSSTM® questionnaire. **Results:** CoMiSSTM scores ranged from 0 to 20 with a mean of 7 ( $GI \leq 7$ ,  $n = 61$ ;  $GII > 7$ ,  $n = 6$ ). Significant differences in the spectral profile between the groups occurred in the bands of 2000-1700, 1650-1500, 1300-1250 and 850-800  $cm^{-1}$ . The best discrimination occurred at 3016  $cm^{-1}$  ( $p = 0.0013$ ) and 905  $cm^{-1}$  ( $p = 0.0037$ ). An ATR/OPLS model elaborated with spectral data transformed by the first derivative, in the range 4000-650  $cm^{-1}$ , 1 orthogonal signal correction component and 2 latent variables made it possible to predict the scores with  $RMSECV < 0.1$  and determination coefficient  $R > 0.999$ . **Conclusions:** The meconium ATR/FTIR technique associated with the OPLS algorithm makes it possible to predict CoMiSSTM scores in infants up to six months of age and presents itself as a promising method for early identification of predisposition to the development of symptoms for CMPA, which may in the future compose point technology of care for neonatal screening of patients. **Abstract of Article II: Prediction of weight outcomes in children in the first three months of life by meconium FTIR: A pilot study. Objective:** To evaluate the ability of meconium Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) as a method of assessing weight gain in newborns in the first three months of life. **Methods:** Prospective longitudinal pilot study with newborns categorized into different weight outcomes in the first three months of life according to final weight (P23) and relative weight gain (GP23%) and average weekly weight gain (GP23m). Meconium samples were collected, with preference for the child's first evacuation and analyzed according to metabolic fingerprints by Attenuated Total Reflection (ATR). Chemometric models were developed by multivariate regression via partial least squares with orthogonal projections (ATR/OPLS) correlating spectral information with newborn weight outcomes. **Results:** Trend measures of P23, GP23% and GP23m reached  $5747 \pm 985$  g,  $71.8 \pm 31.8$  % and  $32.4 \pm 10.8$  g/week, respectively, in 53 children investigated. The 2nd derivative treatment indicated that several wave numbers contributed to significantly discriminate children with low and high responses to the investigated weight parameters. The transformation of the data with the 1st derivative followed by the application of 1 component of orthogonal signal generated ATR/OPLS models with 2 latent variables with high robustness. Root-mean cross-validation error square values (RMSECV) equal to 53 g, 0.11 % and 0.06 g/week and correlation coefficients ( $R_{cv}$ )  $> 0.998$  were obtained for the prediction of P23, GP23% and GP23m, respectively. **Conclusions:** The results obtained in the study demonstrate the potential use of FTIR spectral data in meconium samples to predict weight gain in newborns, enabling early interventions in children with a predisposition to low weight gain.



**Keywords:** meconium, (CMPA) cow's milk protein allergy; infrared spectroscopy; chemometrics; weight gain, infant.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alergia alimentar
APA	Academia Americana de Pediatria
APLV	Alergia à Proteína do Leite de Vaca
ATR	Reflexão Total Atenuada
AUC	Amplitude Corrigida pela Área Sob a Curva Espectral
CC	Calibração
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
<i>CoMiSS<sup>TM</sup></i>	<i>Cow's Milk-Related Symptom Score</i>
CP	Validação Externa
FPIES	<i>Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome</i>
FTIR	Espectroscopia de Absorção Molecular no Infravermelho com transformada de Fourier
GP23%	Ganho Ponderal Relativo
GP23m	Ganho Ponderal Semanal Médio
HSC	Hospital Santa Cruz
IgE	Imunoglobulina E
IMC	Índice de Massa Corpórea
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPLS	<i>Orthogonal Partial Least Square/</i> Análise de Regressão por Mínimos Quadrados Parciais Ortogonais
OSC	Orthogonal Signal Correction
P23	Peso Final
PCA	Principal Component Analysis
PLS	Partial Least Squares
PPGPS	Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde - Mestrado e Doutorado
R <sup>2</sup>	Coefficiente de Determinação
RCV	Coefficientes de Correlação
RMSECV	Raiz Quadrada de Erro Médio de Validação Cruzada
RMSEP	Raiz Quadrada do Erro Médio de Previsão

SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	Termo de Consentimento de Responsabilizado
TPO	Teste de Provocação Oral
$t_{\text{viés}}$	Tamanho do Efeito do Viés
UNICEF	Fundo das Nações Unidas para a Infância
UNISC	Universidade de Santa Cruz do Sul
VL	Variáveis Latentes
VRA	Variância Relativa Acumulada

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	12
<b><u>CAPÍTULO I</u></b>	
<b>INTRODUÇÃO, MARCO TEORICO E OBJETIVOS</b> .....	13
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: GÊNESE, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO.....	16
2.1 Alergias alimentares.....	16
2.2 A nutrição infantil na primeira infância.....	18
2.3 Alergia à proteína do leite de vaca (APLV).....	19
2.4 Diagnóstico meconial.....	21
2.5 Ganho ponderal nos primeiros anos de vida.....	22
2.6 Inovação tecnológica em medicina laboratorial.....	23
2.7 Enfoque interdisciplinar das alergias alimentares: do cuidado ao diagnóstico.....	25
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 Objetivo geral.....	27
3.2 Objetivos específicos.....	27
<b><u>CAPÍTULO II</u></b>	
<b>MANUSCRITO I – FTIR MECONIAL E QUIMIOMETRIA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA DETECÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO PARA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA?</b> .....	29
<b>MANUSCRITO II – PREVISÃO DE DESFECHOS PONDERAIS EM CRIANÇAS NOS PRIMEIROS TRÊS MESES DE VIDA POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO MECONIAL: UM ESTUDO PILOTO</b> .....	34
<b><u>CAPÍTULO III</u></b>	
<b>CONCLUSÕES GERAIS</b> .....	37
<b><u>CAPÍTULO IV</u></b>	
<b>NOTA À IMPRENSA</b> .....	39
<b><u>CAPÍTULO V</u></b>	
<b>RELATÓRIO DE CAMPO</b> .....	42
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	44
<b>ANEXOS</b> .....	51
ANEXO A – Aprovação do CEP/UNISC.....	52
ANEXO B –Termo de Consentimento livre e esclarecido .....	57
ANEXO C - Questionário 1.....	59
ANEXO D - Escore de sintomas clínicos de APLV .....	61
ANEXO E - Diretrizes para autores da revista Jornal de Pediatria.....	63
ANEXO F - Diretrizes para autores da revista Acta Paediatrica.....	87

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul e é composta por cinco capítulos: Capítulo I: Introdução, marco teórico e objetivos; Capítulo II: Manuscritos I e II, Capítulo III: Conclusões gerais; Capítulo IV: Nota à imprensa e Capítulo V: Relatório de campo.

No capítulo II constam os seguintes manuscritos:

**MANUSCRITO I: FTIR MECONIAL E QUIMIOMETRIA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA DETECÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO PARA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA?**

**MANUSCRITO II: PREVISÃO DE DESFECHOS PONDERAIS EM CRIANÇAS NOS PRIMEIROS TRÊS MESES DE VIDA POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO MECONIAL: UM ESTUDO PILOTO.**

**CAPÍTULO I**  
**INTRODUÇÃO, MARCO TEÓRICO E OBJETIVOS**

## 1 INTRODUÇÃO

Alergias alimentares (AA) compreendem as reações adversas a alimentos consequentes a uma reação de hipersensibilidade a componentes da dieta, mais comumente às proteínas. As reações adversas a alimentos podem decorrer de reações imunes ou por mecanismos não imunológicos, o que determina mecanismos distintos de apresentação, diagnóstico e manejo (ANSOTEGUI et al., 2020; SAMPATH et al., 2021). Desta forma, as alergias alimentares afetam milhões de pessoas em múltiplos aspectos de vida e saúde e constituem um importante problema de saúde mundial. As taxas de prevalência são incertas e houve um aumento expressivo da sua frequência nas duas últimas décadas. Estima-se que afete 15 milhões de americanos, aproximadamente 4% das crianças e 1% dos adultos (JONES; BURKS, 2017; CARABALLO et al., 2016). Muitas teorias são propostas para justificar este aumento na prevalência da patologia, como a teoria da higiene, a hipótese de depleção de microbiomas, a hipótese antioxidante, entre outras, porém não há uma resposta definitiva a esta questão. (BARNI et al., 2020).

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) tem prevalência global de 2-7,5%, é uma patologia prevalente nos países desenvolvidos, mas tem aumentado consideravelmente em países em desenvolvimento (PRASAD et al., 2018). Os achados clínicos geralmente aparecem durante os primeiros meses de vida, com manifestações gastrointestinais, cutâneas, sistêmicas e respiratórias, frequentemente com sintomas inespecíficos ou sobrepostos a outras patologias (BIGORAJSKA et al., 2020). Devido a esta variedade de apresentações, muitas vezes o diagnóstico torna-se prejudicado, atrasando também possíveis intervenções terapêuticas. Da mesma forma, pode haver sobrediagnóstico, levando a restrições nutricionais desnecessárias (D'AURIA; VENTER, 2020).

O padrão-ouro para o diagnóstico é o desafio alimentar oral, supervisionado por profissional, duplo-cego e controlado por placebo. Como o diagnóstico baseia-se em manifestações clínicas, muitas vezes é realizado quando já representa importante causa de morbidade na criança (MEYER et al., 2020). A identificação de biomarcadores mais precoces pode melhorar a precisão do diagnóstico e também prever a resposta do paciente aos tratamentos (D'AURIA et al., 2018). Novas técnicas de análise de fluidos corporais vêm sendo desenvolvidas, entre elas a Espectroscopia de Absorção Molecular no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), técnica que apresenta importante potencial de uso na área médica como técnica de diagnóstico (CAETANO; STRIXINO; RANIERO, 2015). No entanto, não há estudos utilizando o FTIR como método diagnóstico de APLV.

Diante do exposto, surge nosso **problema** de pesquisa: a Espectroscopia de Absorção Molecular no Infravermelho com Transformada de Fourier pode ser um método de identificação precoce de casos com predisposição à APLV?



## **2 ALERGIA A PROTEÍNA DO LEITE DE VACA: GÊNESE, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

A AA é uma condição de saúde que afeta crianças e adultos, tendo aumentado de frequência de maneira significativa nas últimas décadas. Conforme o *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States* é definida como um evento adverso à saúde causado por uma resposta imunológica específica consequente a exposição a um determinado alimento (JOHANSSON et al., 2004). Entre as alergias, a APLV é uma das mais comuns, afetando a qualidade de vida significativamente. O teste de desencadeamento oral duplo-cego é o padrão-ouro para diagnóstico e se baseia em sintomatologia clínica, por este motivo muitas vezes a doença é detectada de forma tardia (DOMÍNGUEZ-GARCÍA et al., 2019). Nos últimos anos, têm sido pesquisados muitos métodos como tentativa de diagnóstico precoce da APLV, como dosagem de imunoglobulinas séricas, estudos de proteômica e metabolômica. As inovações tecnológicas têm importantes perspectivas para melhoria deste cenário (DE MARTINIS et al., 2020).

### **2.1 Alergias alimentares**

A AA é definida como uma patologia ocasionada por uma resposta imunológica anômala após o contato ou a ingestão de determinado alimento (SOLÉ et al., 2018; JONES; BURKS, 2017). A AA difere da intolerância alimentar, uma vez que as alergias surgem de uma resposta imunológica anormal, enquanto as intolerâncias decorrem de mecanismos não imunes como a má absorção ou deficiência de enzimas atuantes no processo digestório (YU; FREELAND; NADEAU, 2016; SAMPATH et al., 2021). Os alérgenos alimentares são compostos por glicoproteínas de baixo peso molecular, solúveis e resistentes à desnaturação por cocção e digestão. As proteínas que compõem os leites de mamíferos não humanos como a caseína e a betalactoglobulina são frequentemente associadas a reações de hipersensibilidade (KIM et al., 2020; REMINGTON et al., 2020).

As reações de hipersensibilidade a alimentos podem ser classificadas em mediadas por IgE, não mediadas por IgE ou mistas. Reações mediadas por IgE são decorrentes da sensibilização a alérgenos com formação de anticorpos IgE específicos, o que determina a liberação de mediadores vasoativos e citocinas imediatamente após o contato com o alérgeno. Reações não mediadas por IgE são reação de hipersensibilidade tipo IV, com manifestações não imediatas ao contato com o alérgeno (MEYER et al., 2020; PELZ et al., 2016).

Muitos mecanismos fisiopatológicos são comprovadamente associados a reações de hipersensibilidade alimentar. O aleitamento materno representa aspecto fundamental na defesa do trato gastrointestinal, pois contribui para mecanismos imunes e não-imunes para uma microbiota adequada neste período de vida (CANANI et al., 2019; CHOI; YERUVA; TURNER, 2017). O aleitamento materno, dieta saudável e introdução tardia de alimentos sólidos na dieta são frequentemente associados à proteção contra esta patologia. A mudança no padrão dietético da população sofrida nos últimos anos, com o uso cada vez mais frequente de alimentos processados, ricos em corantes, pode estar associada ao aumento na frequência de alergias alimentares (GRIMSHAW et al., 2015). A AA afeta milhões de pessoas em múltiplos aspectos da vida do indivíduo, seja na saúde física seja na saúde mental, e constitui importante problema de saúde global. (SAMPATH et al., 2018).

Há grande variação geográfica na distribuição dos casos de AA, possivelmente pela influência de fatores ambientais e estilos de vida. Estudos atuais apontam para uma prevalência de 0,1-6% na Europa, 4-11% na Austrália, e 1-6% em países asiáticos (CASTAÑO et al., 2020). Nos Estados Unidos, estima-se que a AA afete cerca de 5% dos adultos e 8% das crianças, sendo importante fator relacionado à procura por serviço médico de urgência e internações hospitalares (SAMPATH et al., 2018; SAMPATH et al., 2021). Em relação aos países tropicais, observa-se a subnotificação e necessidade de mais estudos epidemiológicos sobre o tema. Alguns autores referem que as diferenças estatísticas nestes países têm relação com fatores ambientais como poluição do ar e padrões alimentares (CARABALLO et al., 2016; HOSSNY et al., 2019).

A avaliação diagnóstica das AA's é fundamentada principalmente na história clínica, porém apresenta como limitações como a capacidade recordatória do paciente e seu familiar, a habilidade do médico em estabelecer diagnósticos diferenciais, além de o diagnóstico ser sempre posterior ao início dos sintomas, não havendo intervenções precoces disponíveis até o momento (SICHERER; SAMPSON, 2018). O manejo da AA é baseado na exclusão do alimento sabidamente alergênico, expondo a criança ao risco nutricional, uma vez que os alimentos substitutos não têm perfis nutricionais comparáveis (SKYPALA; MCKENZIE, 2019). Os pais de crianças com alergias alimentares devem ser exaustivamente orientados sobre os alimentos e como proceder diante de ingestão acidental do alimento alergênico (DUNNGALVIN et al., 2015; SOON, 2020).

## 2.2 A nutrição infantil na primeira infância

A nutrição infantil é tema recorrente entre pediatras. Uma alimentação correta deve proporcionar desenvolvimento e crescimento adequados, otimizar o funcionamento orgânico, além de atuar no processo preventivo de doenças infectocontagiosas por incremento na imunidade e à falta ou excesso de nutrientes (SBP, 2021).

O leite humano é a melhor fonte de nutrição para recém-nascidos, adaptando-se às mudanças nas necessidades nutricionais decorrentes do crescimento e desenvolvimento da criança (DIPASQUALE et al., 2020; NECZYPOR; HOLLEY, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu o aleitamento materno exclusivo como alimentação padrão para os seis primeiros meses de vida e até os 2 anos de idade o leite humano associado a alimentos complementares. Todavia, a prevalência de amamentação permanece em níveis inferiores ao desejado (WHO, 2003; VICTORA et al., 2016; WAKE, MITTIKU, 2021).

O leite humano, quanto à sua composição nutricional, sofre alterações no curso da lactação. O colostro é rico em proteínas do soro do leite e minerais, contém níveis mais baixos de lactose e algumas vitaminas. O leite materno maduro contém 3-5% de lipídios, 6,9-7,2% de carboidratos, 0,8-0,9% de proteínas e 0,2% de minerais. As proteínas mais abundantes são a caseína, lactoferrina e  $\alpha$ -lactalbumina. Além disso, apresenta uma flora bacteriana comensal que auxilia no desenvolvimento de um microbioma intestinal dinâmico no bebê capaz de reduzir a incidência de doenças (HERMANSSON et al., 2019; LYONS et al., 2020). Também traz importantes benefícios a curto e longo prazo para mãe e para a criança, como redução de mortalidade infantil e melhora dos desfechos neurológicos das crianças (VICTORA et al., 2015, MCFADDEN et al., 2016; ROLLINS et al., 2016; VICTORA et al., 2016).

Na impossibilidade do aleitamento materno exclusivo, é necessário o uso de leite de outras espécies animais adaptados. Devido à sua composição ser relativamente comparável ao leite materno, há muitos anos é utilizada como alternativa de alimentação quando o leite materno não está disponível (WILLETT; LUDWIG, 2020). O leite de vaca é composto por aproximadamente 87% de água, 3-4% de gorduras, 3,5% de proteínas, 5% de carboidratos, principalmente lactose, e 1-2% de minerais (MARANGONI et al., 2019). A constituição proteica é composta por caseínas (80%) e proteínas do soro do leite como a  $\alpha$ -lactalbumina,  $\beta$ -lactoglobulina e lactoferrina. Ao se pesquisar marcadores prognósticos, as concentrações baixas de caseína e de anticorpos específicos para  $\beta$ -lactoglobulina foram preditores associados à resolução da APLV (SCHOCKER et al., 2019).

As fórmulas infantis foram desenvolvidas a fim de se produzir um substituto eficaz que mimetize o leite materno quando este não está disponível. O leite bovino é o mais amplamente utilizado nestas formulações (AHERN et al., 2019). A promoção ativa das fórmulas infantis e aleitamento artificial por seus fabricantes e distribuidores constitui barreira global ao aleitamento materno. Há um código internacional de marketing de subprodutos do leite materno que visa proteger o público e prestadores de serviço de estratégias de marketing inadequadas, embora o desrespeito a este código seja frequente (MCFADDEN et al., 2016).

A partir dos 6 meses de idade, é recomendado a introdução de alimentação complementar para a criança além da manutenção do aleitamento. A introdução de alimentos sólidos na dieta dos bebês desempenha importante papel na programação do sistema imunológico (NETTING; ALLEN, 2019). Segundo o principal documento publicado na área, a Estratégia Global para Alimentação de bebês e crianças publicada pela OMS, nesta faixa etária, se os alimentos forem fornecidos após esta idade ou forem inadequados, poderá haver deficiência nutricional e comprometimento do ganho pômdero-estatural da criança (WHO, 2003). Uma dieta complementar composta por quantidades substanciais de ferro, seja pela ingestão de carnes, vegetais ou alimentos enriquecidos com ferro, tem potencial para impedir ferropenia em crianças, a qual também tem associação com adequado desenvolvimento neuropsicomotor (ZHU et al., 2020).

Nos últimos anos, a OMS, o Ministério da Saúde (MS) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) lançaram documentos de orientação de práticas de alimentação complementar (BRASIL, 2013; SBP, 2017). Conforme os 10 passos para alimentação saudável, publicados pelo MS, a introdução alimentar deve conter alimentos do grupo dos cereais e tubérculos, legumes e verduras, um grupo de alimentos de origem animal podendo ser carne ou ovo cozido. As orientações em relação à alimentação devem levar em conta a história familiar de alergias e a disponibilidade financeira da família (BRASIL, 2013).

### **2.3 Alergia à proteína do leite de vaca (APLV)**

A APLV é um tema de suma importância na prática do pediatra, uma vez que está associada à significativa morbidade, com impacto negativo sobre qualidade de vida da criança quando não identificada precocemente e adequadamente tratada. Muitas vezes tem diagnóstico difícil pela sobreposição de sintomas com outras síndromes clínicas (DOMÍNGUEZ-GARCÍA et al., 2019; VANDENPLAS et al., 2022). A frequência de ocorrência é inversamente proporcional à idade: acomete cerca de 6-8% das crianças e lactentes e 4% dos adultos. Nas

duas últimas décadas, houve aumento substancial da prevalência de doenças atópicas em geral, como rinite, asma, dermatite atópica e APLV, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (FLOM; SICHERER, 2019; LOH; TANG, 2018).

As manifestações clínicas da doença são diversas e dependentes do mecanismo imunológico envolvido e do sistema acometido (VAN NEERVEN; SVELKOU, 2019). As manifestações clínicas mediadas por IgE são reações de hipersensibilidade tipo I e são desencadeadas cerca de 1-2 horas após a exposição à proteína do leite. É comum a ocorrência de urticária, rubor e prurido. Sintomas respiratórios são incomuns e normalmente quando surgem são associados à outras manifestações (GIANNETTI et al., 2019; ARASI; CAFAROTTI; FIOCCHI, 2022). Dentre as manifestações não mediadas por IgE, a proctite manifesta-se por enterorragia em criança com bom estado geral e adequado ganho pôndero-estatural. Em geral, a evolução é satisfatória com remissão dos sintomas em poucos meses (NOWAK-WEGRZYN; BERIN; MEHR, 2020).

O diagnóstico de APLV é desafiador, já que muitos sintomas são inespecíficos e os testes diagnósticos apresentam significativas limitações. A investigação é iniciada a partir de suspeição clínica, não havendo marcadores precoces que sejam preditores de risco mais elevado para desenvolvimento da doença (GULER et al., 2020; BOYLE, SHAMJI, 2022). Recentemente pesquisadores desenvolveram escore de sintomas clínicos precoces de APLV, incluindo avaliação de choro, regurgitações, aspecto das fezes, aspecto da pele e presença de sintomas respiratórios, mostra-se ferramenta promissora para reconhecimento mais precoce de sintomas sutis (PRASAD et al., 2018; ZENG et al., 2019; BAJEROVA et al., 2022). Os exames complementares devem ser solicitados de acordo com o tipo de reação de hipersensibilidade e sistema acometido como adjuvantes no diagnóstico (KAHVECI et al., 2020).

Devido às limitações nos exames diagnósticos citados, o teste de provocação oral duplo-cego e controlado por placebo é o padrão-ouro no diagnóstico das alergias alimentares, incluindo a APLV. A eliminação do antígeno da dieta, além de auxiliar no diagnóstico traz alívio sintomático. Se a dieta de exclusão do leite trazer alívio sintomático, TPO está indicado para a confirmação. Este teste consiste em oferecer o antígeno em doses crescentes em intervalos regulares. Deve ser realizado sob supervisão médica pelo risco de anafilaxia. Estes testes devem ser repetidos a cada 6-12 meses para determinar a aquisição de tolerância (KAWAHARA et al., 2019).

A dieta de exclusão é o único tratamento que tem eficácia comprovada para APLV. Para lactentes em aleitamento materno exclusivo, recomenda-se a dieta de restrição para a mãe (RAJANI et al., 2020). As fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas são compostas

por oligo peptídeos e aminoácidos com peso molecular inferior às fórmulas infantis tradicionais. No processamento da fórmula por tecnologias a base de calor e hidrólise enzimática, os epítomos são na sua grande maioria, destruídos. Apesar dos bons resultados, estas fórmulas não estão completamente livres de antígenos, ocasionando risco de resultados insatisfatórios próximo a 10% (MATTHAI et al., 2020). As fórmulas de aminoácidos não contém peptídeos e também são isentas de lactose. São indicadas como primeira linha no tratamento de pacientes com reações graves e naqueles pacientes com resposta débil ao uso de fórmulas extensamente hidrolisadas (FIERRO et al., 2020).

Em relação ao tempo de restrição alimentar, crianças com reações graves mediadas por IgE devem permanecer com dieta de exclusão por 12-18 meses e o TPO deve ser precedido pela dosagem da imunoglobulina. Nestes casos, o teste deve ser realizado em ambiente hospitalar e com supervisão médica. Em caso de proctite e enteropatia, o lactente deve manter a dieta restritiva por pelo menos 6 meses. A restrição alimentar pode ocasionar distúrbios nutricionais carenciais importantes, ainda mais frequentes quando há associação com alergias a outros alimentos concomitantes. Os pacientes necessitam acompanhamento nutricional rigoroso para evitar deficiência de macro e micronutrientes. Por este motivo, as dietas com restrição devem ser indicada diante da certeza diagnóstica, evitando carências nutricionais desnecessárias (SACKESSEN et al., 2019).

## **2.4 Diagnóstico meconial**

As primeiras fezes do neonato começam a se acumular no intestino fetal a partir da 12<sup>a</sup> semana de gestação e é excretado nas primeiras 24-72 horas após o nascimento. Representa uma matriz cumulativa com baixa atividade metabólica sendo capaz de fornecer os mais longos registros de exposições fetais além de informações sobre os nutrientes essenciais a formar a futura microbiota primordial. O mecônio é composto por água e, em ordem decrescente de abundância: lipídios, proteínas e metabólitos. Estas substâncias são resultado da transferência placentária e da própria síntese do feto e tem relações com fatores endógenos e exógenos como alimentação materna, uso de medicações, uso de drogas e contaminantes ambientais (BEKHTI et al., 2022).

Desde a década de 90, a análise de mecônio é pesquisada como método para avaliação da exposição fetal a álcool, tabaco, drogas de abuso e medicamentos (CLARK et al., 1992; LEWIS et al., 1995). Biomarcadores para avaliação da exposição intraútero a substâncias normalmente eram dosados em sangue periférico e urina, no entanto o mecônio tem se mostrado uma matriz

promissora para avaliar exposições cumulativas uma vez que sua análise permite uma ampla janela de detecção, principalmente no terceiro trimestre de gestação. A coleta é de fácil execução e não invasiva, podendo ser realizada do primeiro ao quinto dia de vida (LÓPEZ-RABUÑAL et al., 2020).

Recentemente, estudos tem se concentrado em outras análises com mecônio como matriz como proteômica e metabolômica demonstrando que as características físico-químicas deste fluido corporal refletem o ambiente intrauterino. A identificação e categorização de proteínas individuais podem trazer informações valiosas sobre processos patológicos no útero materno. Fatores ambientais intrauterinos podem ter associação a complicações perinatais e comorbidades de longo prazo (LISOWSKA-MYJAK; SKARŻYŃSKA; BAKUN, 2018). O interesse pelo estudo do microbioma fetal também tem sido crescente, com análise da colonização do mecônio, podendo demonstrar efeitos no feto e suas consequências para vida adulta, bem como possíveis intervenções com potencial terapêutico (WILCZYŃSKA; SKARŻYŃSKA; LISOWSKA-MYJAK, 2019). A análise de mecônio ainda não havia sido utilizada para prever risco de APLV.

## **2.5 Ganho ponderal nos primeiros anos de vida**

A obesidade infantil representa um importante problema de saúde pública nos últimos anos, dado ao aumento na sua prevalência nos últimos anos relacionados à dieta ocidental e hábitos de vida sedentários, além de suas consequências de longo prazo, como incremento no risco cardiovascular e doenças crônicas como hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (WOO, 2019). Vários fatores de risco a que a criança pode ser exposta nos seus primeiros mil dias de vida são consistentemente associados a obesidade infantil, incluindo história familiar, Índice de massa corpórea (IMC) materno anterior a gestação, exposição pré-natal ao tabaco, excesso de ganho ponderal durante a gestação, recém-nascidos grandes para idade gestacional além do ganho ponderal acentuado da criança nos primeiros meses de vida (WOO BAIDAL et al., 2016; PEREIRA, OLIVEIRA, 2021).

O ganho de peso rápido na primeira infância tem sido relacionado com risco elevado de obesidade na idade adulta. Nos primeiros 7-14 dias de vida, o recém-nascido perde cerca de 10-15% do peso corporal. Nos meses subsequentes, costuma haver uma elevação crescente no peso, mais acelerada nos primeiros 6 meses de vida, passando por um processo de desaceleração posterior. A taxa de gordura corporal, que inicialmente representa entre 10-14% do peso do recém-nascido, passa a 25-30% aos 6 meses de idade. O IMC eleva-se no desenvolvimento da

primeira infância, com pico entre 6-12 meses de idade, quando após então começa a reduzir, chegando ao nadir fisiológico aos 5-6 anos de idade, podendo haver rebotes relacionados principalmente às práticas alimentares da criança (ARISAKA et al., 2020; DROZDZ et al., 2022).

A desnutrição também constitui importante problema de saúde pública na primeira infância, uma vez que representa a principal causa de morbimortalidade nesta faixa etária. Problemas relacionados a nutrição deficiente nos primeiros anos de vida são amplamente conhecidos. A curto prazo, destaca-se o aumento da gravidade e frequência de doenças infecciosas. A longo prazo, atraso no desenvolvimento físico, com baixa estatura, e neuropsicomotor, com atraso escolar (TESEMA et al., 2021; WOON et al., 2018; GALLER, 2013). A desnutrição precoce proporciona adaptação metabólica desfavorável, aumentando o risco de doenças crônicas como diabetes, hipertensão e cardiopatia na vida adulta. Pesquisas para aprimorar a compreensão da relação entre a nutrição no primeiro ano de vida e associação com doenças crônicas não transmissíveis são necessárias para a programação de políticas que melhorem os desfechos de longo prazo (GREY et al., 2021).

Métodos de rastreamento de crianças com predisposição à desnutrição ou a obesidade no primeiro ano de vida inexitem, não sendo possível prever desfechos ponderais e suas consequências de longo prazo. Alguns estudos utilizam o acompanhamento de fatores de risco como índice de massa corporal e ganho ponderal materno, além da associação com erros dietéticos (MCPHIE et al., 2017; VERDUCI et al., 2022).

## **2.6 Inovação tecnológica em medicina laboratorial**

As AAs, especialmente a APLV, têm sido temas de diversos estudos nos últimos anos. Em pesquisas nos principais bancos de dados, observa-se que o tema é frequentemente publicado, com diferentes metodologias e objetivos de estudo (WEE CHONG et al., 2020).

A associação entre a composição do microbioma e o desenvolvimento de doenças imunomediadas é conhecida e frequentemente estudada, demonstrando que a colonização por determinados microrganismos maternos como *Prevotella coprii* representam proteção para doenças alérgicas (VUILLERMIN et al., 2020), assim como o parto vaginal tem correlação com microbiotas mais favoráveis (GALAZZO et al., 2020). A proteômica é a ciência que estuda em escala global os componentes das proteínas e suas interações no organismo, tecidos e células em um momento particular ou sob condições determinadas. O potencial desta tecnologia no manejo das alergias alimentares é amplo, pois fornece informações sobre a caracterização



estrutural dos alérgenos, além do uso de nanotecnologias que possibilitam o desenho de micro arranjos de proteínas para melhorar o diagnóstico molecular (D'AURIA et al., 2018).

Em 2018, foi validado o Escore de sintomas relacionados ao leite de vaca (*Cow's milk-related symptom score - CoMiSS<sup>TM</sup>*), com o objetivo de aumentar a conscientização sobre sintomas de APLV na prática médica, a fim de se realizarem intervenções precoces. O escore avalia sintomas iniciais que muitas vezes passam despercebidos na prática de pediatria ambulatorial, como choro frequente, regurgitações, aspecto das fezes, presença de lesões de pele e sintomas respiratórios. A estes sintomas são atribuídas pontuações, que podem variar de 0 a 33 pontos. Escores inferiores a 12 tem baixa associação com alergia alimentar e se relacionam a melhor aquisição de tolerância (VANDENPLAS et al., 2018).

Estudos posteriores foram realizados para avaliar sua eficácia. Um estudo chinês, realizado em 2019, avaliou o método como simples e operável, embora possa haver subdiagnóstico quando o escore encontra-se em faixa limítrofe (ZENG et al., 2019), resultados semelhantes encontrados em estudo espanhol (URSINO et al., 2021). Outro estudo realizado pela Itália demonstrou que o *CoMiSS<sup>TM</sup>* foi uma ferramenta útil para identificar lactentes com sintomas gastrointestinais persistentes, que muitas vezes não teriam diagnóstico precoce se a ferramenta não fosse utilizada (SALVATORE et al., 2019). Estudo polonês, testou o método retrospectivamente em crianças já sintomáticas e não encontrou correlação significativa, principalmente nos escores mais baixos (KOZŁOWSKA-JALOWSKA et al., 2021). Da mesma forma, estudo de validação realizado pelos criadores do método em 10 hospitais da China mostrou que o escore não pode ser usado como diagnóstico independente, mas como ferramenta de conscientização para médicos não especialistas que atendem crianças.

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica que analisa a vibração da frequência fundamental em que cada elemento ocorre por meio da luz infravermelha, desta forma analisando os comprimentos de onda da faixa utilizada em um interferômetro (PEREZ-GUAITA et al., 2020). Pode utilizar amostras em todos os estados da matéria, sendo uma técnica rápida e simples de realizar quando se dispõe de equipamentos adequados. A análise consiste na avaliação do espectro de absorção de forma que a energia absorvida se encontra em regiões do espectro infravermelho que podem ser determinadas (SMITH; BAKER; PALMER, 2018).

A FTIR demonstrou grande potencial de quantificação de parâmetros, além de diagnóstico de doenças na área de gastroenterologia e oncologia. É uma técnica versátil, onde as amostras podem ser processadas por espectrômetros portáteis que podem gerar tecnologia de diagnóstico *point of care*, disponível em clínicas e consultórios (PEREZ-GUAITA et al.,

2020). É uma técnica analítica em constante desenvolvimento e apresenta como vantagem a obtenção de um espectro de alto rendimento em tempos relativamente pequenos, além de utilizar quantidades de amostra reduzidas e gerar pouco resíduo. Recentemente, emergiu como uma das mais importantes ferramentas com aplicações biomédicas e fez progressos significativos no campo de avaliação clínica (MOVASAGHI; REHMAN, 2016). A análise de mecônio por este método já foi utilizada para detecção de microplásticos e avaliação de poluição ambiental (BRAUN et al., 2021).

Nos últimos 20 anos, a mudança no perfil epidemiológico das doenças, o avanço do investimento na saúde e a produção de novas e modernas tecnologias têm levado à necessidade do desenvolvimento de articulação entre os setores relacionados à produção, incorporação e uso de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em saúde tem como finalidade proporcionar que tecnologias seguras e eficazes sejam utilizadas de forma adequada, planejando e assegurando que recursos financeiros destinados à saúde pública dentro dos princípios de equidade, universalidade e integralidade (BRASIL, 2010). Neste sentido, a FTIR representa uma tecnologia com potencial de diagnóstico de baixo custo e pouco invasivo, e é adequado à política pública vigente.

## **2.7 Enfoque interdisciplinar das alergias alimentares: do cuidado ao diagnóstico**

Enfoques interdisciplinares têm demonstrado melhores desfechos a longo prazo nos cuidados à saúde. Vários atributos têm sido associados a esse sucesso: registro compartilhado de informações, comunicação aprimorada entre os membros da equipe e os pacientes, diversidade de características profissionais, culturais e demográficas e perspectivas variadas sobre a tomada de decisões. Uma perspectiva interdisciplinar requer que os participantes tenham maturidade e flexibilidade em relação aos conhecimentos da sua categoria profissional. O comprometimento dos membros da equipe é fundamental para o sucesso das práticas interdisciplinares, equipes de fato efetivas costumam ter foco na atenção do paciente e não na prática profissional específica (CHOI; PACK, 2007).

Ao longo dos últimos anos, houve um aumento significativo no financiamento de pesquisas que envolvem mais de uma área do saber, buscando incluir pesquisas que envolvam várias disciplinas. A interdisciplinaridade é um desafio, uma vez que representa a união de diferentes formações com a mesma intenção de aperfeiçoamento científico e de inovação. A

necessidade constante do diálogo e da compreensão das diferentes áreas constitui o alicerce fundamental da prática interdisciplinar (MENNES, 2020).

O manejo de transtornos relacionados a nutrição infantil requer esforços de toda a equipe que presta assistência. O planejamento terapêutico é um desafio, uma vez que impacta em aspectos fundamentais da vida da criança, seu padrão alimentar e sua relação com os alimentos. Modificações nos padrões alimentares tem maior chance de sucesso quando manejadas por nutricionistas, pediatras, fisioterapeutas e psicólogos, além de acompanhamento da família a fim de que as mudanças obtidas sejam continuadas e duradouras (SILVEIRA et al., 2010). Neste estudo, a interdisciplinaridade estará presente uma vez que a discussão das alergias alimentares e seu manejo inclui aspectos não somente relacionados à prática médica, bem como a Enfermagem, que participa da assistência, a nutrição que é fundamental para o manejo dos pacientes, a Psicologia, uma vez que a patologia tem impacto significativo na qualidade de vida, além do setor de alimentos, que pode participar ativamente no desenvolvimentos de alimentos e fórmulas que tenham potencial terapêutico.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Avaliar a aplicabilidade da espectroscopia de absorção molecular no infravermelho com transformada de Fourier como método de identificação de casos com predisposição à APLV e o ganho ponderal associado em recém-nascidos.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar a amostra selecionada para o estudo quanto ao seu perfil demográfico clínico, em relação à APLV;
- Avaliar o perfil de impressão digital metabólica por FTIR meconial da amostra selecionada;
- Avaliar a presença de padrões meconiais com pré-disposição para APLV e ganhos ponderais, através de algoritmos de análise exploratória (PCA);
- Avaliar a aplicabilidade da FTIR meconial em associação com algoritmos de regressão multivariada (PLS), supervisionada pelo método de referência *CoMiSS<sup>TM</sup>* para prever APLV e ganhos ponderais na amostra selecionada para o estudo;
- Relacionar as variáveis de história pré-natal e tipo de parto com os padrões espectrais obtidos.

**CAPÍTULO II**  
**MANUSCRITOS**

**MANUSCRITO I**

**FTIR MECONIAL E QUIMIOMETRIA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA  
DETECÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO PARA ALERGIA À PROTEÍNA  
DO LEITE DE VACA?**

Elaborado conforme as normas da revista Jornal de Pediatria  
Qualis Capes: A1  
Área: Interdisciplinar  
Fator de Impacto: 2.197

**Título: FTIR MECONIAL E QUIMIOMETRIA: UMA NOVA ABORDAGEM PARA DETECÇÃO PRECOCE DE PREDISPOSIÇÃO PARA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA?**

**Título abreviado: FTIR, QUIMIOMETRIA E ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE**

**Autores:**

1. Jenifer Grotto de Souza, MD <sup>a</sup>, Marilia Dornelles Bastos, MD PhD <sup>b</sup>, Valeriano Antonio Corbellini, MD PhD <sup>c</sup>
2. <sup>a</sup>Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde. Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR. <sup>b</sup>Departamento de Ciências da Vida, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR. <sup>c</sup>Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde. Departamento de Ciências, Humanidades e Educação, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR.
3. Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR.
4. <sup>a</sup> [jenifergrotto@gmail.com](mailto:jenifergrotto@gmail.com); <sup>b</sup> [mdbastos@unisc.br](mailto:mdbastos@unisc.br); <sup>c</sup> [valer@unisc.br](mailto:valer@unisc.br).
5. <sup>a</sup> <http://lattes.cnpq.br/2128825031258768>; <sup>b</sup> <http://lattes.cnpq.br/5028689213348270>; <sup>c</sup> <http://lattes.cnpq.br/6726544760435151>.
6. <sup>a</sup> 0000-0001-5721-8965; <sup>b</sup> 0000-0002-1665-2252; <sup>c</sup> 0000-0002-8052-5354.
7. <sup>a</sup> concepção e delineamento do estudo, aquisição de dados e escrita do artigo; <sup>b</sup> revisão crítica do conteúdo intelectual relevante; <sup>c</sup> concepção e delineamento do estudo, e análise e interpretação de dados.

**Conflito de interesse:** nada a declarar.

**Autor para correspondência:** Valeriano Antonio Corbellini, PhD, Universidade de Santa Cruz do Sul, 2293 Avenida Independência, Santa Cruz do Sul, RS 96815-900, BR. E-mail: [valer@unisc.br](mailto:valer@unisc.br)

**Fonte financiadora:** O presente estudo não recebeu nenhum tipo de financiamento para a execução dessa pesquisa.

**Contagem total das palavras do texto:** Artigos originais não podem exceder 3.000 palavras e artigos de revisão não podem exceder 6.000 palavras, excluindo resumo, agradecimentos, referências, tabelas e legendas das figuras.

**Contagem total das palavras do resumo:** 174 palavras.

**Número de tabelas e figuras:** 4.



## Resumo

*Objetivo:* Avaliar potencialidades da espectroscopia no infravermelho (FTIR) em amostras de mecônio para identificação de predisposição a alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

*Métodos:* Estudo de coorte com avaliação de 67 amostras de mecônio por FTIR e correlação com sintomas de APLV por escore CoMiSSTM®.

*Resultados:* Os escores CoMiSSTM variaram entre 0 e 20 com média de 7 (GI  $\leq$  7, n = 61; GII  $>$  7, n = 6). Diferenças significativas no perfil espectral entre os grupos ocorreram nas faixas de 2000-1700, 1650-1500, 1300-1250 e 850-800  $\text{cm}^{-1}$ . A melhor discriminação ocorreu após aplicação de segunda derivada em 3016  $\text{cm}^{-1}$  (p = 0,0013) e 905  $\text{cm}^{-1}$  (p = 0,0037). Um modelo ATR/OPLS elaborado com dados espectrais transformados pela primeira derivada, na faixa 4000-650  $\text{cm}^{-1}$ , 1 componente de correção de sinal ortogonal e 2 variáveis latentes possibilitou prever os escores com RMSECV  $<$  0,1 e coeficiente de determinação R  $>$  0,999.

*Conclusão:* A técnica de ATR/FTIR meconial associada ao algoritmo OPLS possibilita prever os escores CoMiSSTM em lactentes, podendo futuramente compor tecnologia *point of care* para triagem neonatal.

**Palavras-chave:** Mecônio, alergia à proteína do leite de vaca; espectroscopia no infravermelho, quimiometria.

## Abstract

*Objective:* To evaluate the potential of infrared spectroscopy (FTIR) in meconium samples to identify predisposition to cow's milk protein allergy (CMPA).

*Methods:* Cohort study with evaluation of 67 meconium samples by FTIR and correlation with CMPA symptoms by CoMiSSTM® score.

*Results:* CoMiSSTM scores ranged from 0 to 20 with a mean of 7 ( $GI \leq 7$ ,  $n = 61$ ;  $GII > 7$ ,  $n = 6$ ). Significant differences in the spectral profile between the groups occurred in the bands of 2000-1700, 1650-1500, 1300-1250 and 850-800  $\text{cm}^{-1}$ . The best discrimination occurred at 3016  $\text{cm}^{-1}$  ( $p = 0.0013$ ) and 905  $\text{cm}^{-1}$  ( $p = 0.0037$ ). An ATR/OPLS model elaborated with spectral data transformed by the first derivative, in the range 4000-650  $\text{cm}^{-1}$ , 1 orthogonal signal correction component and 2 latent variables made it possible to predict the scores with  $\text{RMSECV} < 0.1$  and determination coefficient  $R > 0.999$ .

*Conclusion:* The meconium ATR/FTIR technique associated with the OPLS algorithm makes it possible to predict CoMiSSTM scores in infants, which may in the future compose point of care technology for neonatal screening.

*Keywords:* Meconium, cow's milk protein allergy; infrared spectroscopy, chemometrics; gestational diabetes mellitus.

**MANUSCRITO II:**  
**PREVISÃO DE DESFECHOS PONDERAIS EM CRIANÇAS NOS PRIMEIROS**  
**TRÊS MESES DE VIDA POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO**  
**MECONIAL: UM ESTUDO PILOTO**

Elaborado conforme as normas da revista Acta Paediatrica  
Qualis Capes: B1  
Área: Interdisciplinar  
Fator de Impacto: 2.299

**Previsão de desfechos ponderais em crianças nos primeiros três meses de vida por espectroscopia no infravermelho meconial: Um estudo piloto**

Jenifer Grotto de Souza <sup>1,2</sup>, Marília Dornelles Bastos <sup>2</sup> e Valeriano Antonio Corbellini <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR

<sup>2</sup>Departamento Ciências da Vida, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR

<sup>3</sup>Departamento de Ciências, Humanidades e Educação, Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, BR

**Título curto: Desfechos ponderais de crianças por espectroscopia no infravermelho**

**Autor correspondente:** Valeriano Antonio Corbellini, PhD, Universidade de Santa Cruz do Sul, 2293 Avenida Independência, Santa Cruz do Sul, RS 96815-900, BR. E-mail:

[valer@unisc.br](mailto:valer@unisc.br)

**Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a capacidade da espectroscopia de infravermelho (FTIR) meconial para avaliação do ganho ponderal de recém-nascidos nos primeiros três meses de vida.

**Métodos:** Estudo de coorte com 53 recém-nascidos avaliados conforme peso final em 3 meses (P23), ganho ponderal relativo (GP23%) e ganho ponderal semanal médio (GP23m). Foram desenvolvidos modelos quimiométricos por regressão multivariada via mínimos quadrados parciais com projeções ortogonais (ATR/OPLS).

**Resultados:** Medidas de tendência de P23, GP23% e GP23m alcançaram  $5747 \pm 985$  g,  $71,8 \pm 31,8$  % e  $32,4 \pm 10,8$  g/semana. O tratamento com 2ª derivada indicou que diversos números de onda contribuíram para discriminar crianças com baixa e alta resposta aos parâmetros. A transformação dos dados com a 1ª derivada seguida pela aplicação de 1 componente de sinal ortogonal gerou modelos ATR/OPLS com elevada robustez. Valores de raiz quadrada de erro médio de validação cruzada (RMSECV) iguais a 53 g, 0,11 % e 0,06 g/semana e coeficientes de correlação ( $R$ )  $> 0,998$  foram obtidos para predição de P23, GP23% e GP23m.

**Conclusões:** Os resultados demonstraram potencial uso de FTIR em amostras de mecônio para predição de ganho ponderal de recém-nascidos, possibilitando intervenções precoces em crianças.

**Keywords:** mecônio, (APLV) alergia à proteína do leite de vaca; espectroscopia de infravermelho; quimiometria; ganho de peso, infância.

**CAPÍTULO III**  
**CONCLUSÕES GERAIS**

## CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no estudo, pode-se inferir que o FTIR é uma técnica experimental com potencial para uso nas ciências biomédicas. O diagnóstico de patologias por meio da análise de mecônio também tem grandes possibilidades, por ser uma matriz biológica capaz de refletir as condições a que a criança está exposta no ambiente intraútero, além de ser de fácil coleta e não invasiva.

Por meio dos resultados obtidos em nosso estudo, observa-se que a análise de mecônio por FTIR foi promissora tanto no rastreamento precoce de casos com predisposição a APLV quanto na predição do ganho ponderal das crianças nos três primeiros meses de vida. Desta forma, representa tecnologia que pode ser utilizada futuramente em unidades básicas de saúde e consultórios auxiliando na triagem e acompanhamento de pacientes de risco destas condições.

**CAPÍTULO IV**  
**NOTA À IMPRENSA**



**INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM DIAGNÓSTICO EM SANTA CRUZ DO SUL:  
PESQUISA INÉDITA REALIZADA NA UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL  
(UNISC) PODE DETECTAR PRECOCEMENTE CRIANÇAS EM RISCO DE  
DESENVOLVER ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA E GANHOS DE  
PESO DESFAVORÁVEIS**

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é uma doença que acomete 2-7,5% das crianças em todo o mundo. Possui uma ampla variedade de apresentações clínicas, predominando sintomas gastrointestinais como diarreia, distensão abdominal, sangramento nas fezes, podendo também ocorrer irritabilidade, sintomas respiratórios e de pele. O diagnóstico normalmente é tardio, quando já há um impacto significativo na qualidade de vida do paciente e seus cuidadores. Ganhos de peso desfavoráveis nos primeiros meses de vida, seja o excesso ou a falta, alteram o metabolismo da criança, principalmente relacionadas à insulina, levando a uma predisposição a doenças crônicas na idade adulta como diabetes e hipertensão. Não há atualmente um método capaz de avaliar ao nascimento a predisposição a desnutrição ou obesidade no primeiro ano de vida.

Ao longo de sua atuação como pediatra, a médica Jenifer Grotto de Souza se deparou inúmeras vezes com diagnósticos tardios de APLV em pacientes com qualidade de vida já bastante prejudicada pelos sintomas, da mesma forma que acompanhou pacientes que chegavam com restrições alimentares severas sem ter diagnóstico estabelecido de alergia alimentar, somente uma hipótese. Também acompanhou os desfechos de crianças com ganhos de peso inadequados nos primeiros anos de vida e as suas consequências de longo prazo. Destas questões surgiu a pesquisa, vinculada ao Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da UNISC, buscando uma ferramenta diagnóstica inovadora a fim de rastrear precocemente pacientes, ainda na maternidade, para estas duas condições.

A pesquisa foi realizada através da coleta de mecônio, primeira eliminação de fezes da criança após o nascimento, uma coleta indolor e de fácil execução. As amostras foram congeladas e analisadas pela técnica de Espectroscopia de Absorção no Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) pelo seu orientador, o Professor e Doutor da UNISC, Valeriano Antonio Corbellini, com a colaboração da gastropediatra Dra Marília Dornelles Bastos. Como resultado, o exame permitiu identificar pacientes com risco para o desenvolvimento de APLV e também conseguiu prever o ganho de peso dos pacientes nos seus primeiros meses de vida, permitindo assim identificar pacientes com risco de ganhos acima ou abaixo do esperado.

A técnica representa um grande avanço, pois pode originar um teste de triagem neonatal, o teste do cocozinho, capaz de identificar crianças em risco para estas condições clínicas e permitindo intervenções individualizadas para cada paciente.

**CAPÍTULO V**  
**RELATÓRIO DE CAMPO**

## RELATÓRIO DE CAMPO

A vida é feita de desafios. O ano era 2020, aprovação em concurso como docente, necessidade de aprimorar o conhecimento, evoluir como docente. Mestrado: Onde? Qual? Quando? Agora, não devemos deixar para amanhã o que podemos começar hoje. Promoção à saúde e pediatria funcionam paralelamente, não há como se falar em pediatria sem falar em promoção à saúde, em como os hábitos e escolhas de hoje impactam no futuro. Decisões tomadas: Mestrado em Promoção da Saúde da UNISC. Inscrição, aprovação, matrícula. Um mês de aulas e o início da pandemia. Adaptações, novos desafios. Aulas remotas, como realizar coletas de dados de pesquisa neste cenário de distanciamento social, restrição de funcionamento de serviços de saúde? Para somar, uma gestação, nascimento da filha, puerpério. Desafios!

A escolha do tema do projeto surgiu em conversa com a professora e gastropediatra, colaboradora deste estudo, Dra Marília Dornelles Bastos. Alergia à proteína do leite de vaca foi o tema central: doença prevalente na população pediátrica, com impacto significativo na qualidade de vida da criança e de seus cuidadores, sem um método diagnóstico precoce. O primeiro ano do mestrado foi dedicado ao estudo da patologia e da nutrição infantil, planejamento e escrita do projeto. No ano seguinte, após aprovação no Comitê de ética, iniciamos as coletas de amostras e aplicação de questionários, respeitando as limitações impostas pela pandemia. Tivemos grandes dificuldades com o seguimento dos pacientes na puericultura posteriormente devido à grande desistência dos pais dos pacientes às consultas, justificando não haver necessidade de expor a criança à COVID-19 em um serviço de saúde se não havia nenhum sintoma clínico, apenas para revisão. Iniciamos uma busca ativa aos pacientes por telefone e nos serviços públicos de saúde. Posteriormente, analisar as amostras por Espectroscopia de Absorção Molecular no Infravermelho e com Transformada de Fourier e o principal, entender o método e o que os resultados representavam. Desafios!

Hoje, preparando o trabalho para apresentação da pré-defesa vejo o valor de ser desafiada, e neste cenário dar o meu melhor. Quando o professor e orientador, Dr. Valeriano entrou em contato para informar que os resultados tinham sido promissores, veio a sensação de dever cumprido, de que todo o esforço de alguma forma é recompensado. Participar de um trabalho buscando inovação tecnológica, foi sair da zona de conforto e valeu a pena.

## REFERÊNCIAS

- AHERN, G. J. et al. Advances in infant formula science. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 10, n. 1, p. 75–102, 2019.
- ANSOTEGUI, I. J. et al. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. **World Allergy Organization Journal**, v. 13, n. 2, p. 100091, 2020.
- ARASI, S.; CAFAROTTI, A.; FIOCCHI, A. Cow's milk allergy. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 22, n. 3, p. 181–187, 2022.
- ARISAKA, O. et al. Childhood obesity: Rapid weight gain in early childhood and subsequent cardiometabolic risk. **Clinical Pediatric Endocrinology**, v. 29, n. 4, p. 135–142, 2020.
- BAJEROVA, K. et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): A Useful Awareness Tool. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2059, 2022.
- BARNI, S. et al. Immunoglobulin E (IgE)-mediated food allergy in children: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **Medicina (Lithuania)**, v. 56, n. 3, p. 111, 2020.
- BEKHTIN, et al. Patient K. The human meconium metabolome and its evolution during the first days of life. **Metabolites**. v. 12, n. 5, p. 414, 2022.
- BIGORAJSKA, K. et al. Cow's milk-related symptom score in presumed healthy Polish infants aged 0–6 months. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**, v. 23, n. 2, p. 154–162, 2020.
- BOYLE, R. J.; SHAMJI, M. H. Milk allergy over-diagnosis. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 52, n. 1, p. 4–6, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Dez passos para uma alimentação saudável: guia alimentar para crianças menores de 2 anos – 2 ed.** Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_dez\\_passos\\_alimentacao\\_saudavel\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_dez_passos_alimentacao_saudavel_2ed.pdf)
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_gestao\\_tecnologias\\_saude.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf)
- BRAUN, T. et al. Detection of microplastic in human placenta and meconium in a clinical setting. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 7, p. 921, 2021.
- CAETANO, P.; STRIXINO, J.; RANIERO, L. Analysis of saliva by fourier transform infrared spectroscopy for diagnosis of physiological stress in athletes. **Revista Brasileira de Engenharia Biomedica**, v. 31, n. 2, p. 116-124, 2015.
- CANANI, R. B. et al. Gut microbiome as target for innovative strategies against food allergy. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1-15, 2019.

- CARABALLO, L. et al. Particularities of allergy in the Tropics. **World Allergy Organization Journal**, v. 9, n. 1, p. 2-44, 2016.
- CASTAÑO, N. et al. Microfluidic methods for precision diagnostics in food allergy. **Biomicrofluidics**, v. 14, n. 2, p. 21503, 2020.
- CHOI, W.; YERUVA, S.; TURNER, J. R. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. **Experimental Cell Research**, v. 358, n. 1, p. 71-77, 2017.
- CHOI, B. C. K.; PAK, A. W. P. Multidisciplinarity, interdisciplinarity, and transdisciplinarity in health research, services, education and policy: 2. Promotors, barriers, and strategies of enhancement. **Clinical and Investigative Medicine**, v. 30, n. 6, p. 224-232, 2007.
- CLARK, G. D, et. al. The analysis of cocaine and benzoylecgonine in meconium. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 16, n. 4, p. 261-263, 1992.
- D'AURIA, E. et al. Precision medicine in cow's milk allergy: proteomics perspectives from allergens to patients. **Journal of Proteomics**, v. 188, p. 173-180, 2018.
- D'AURIA, E.; VENTER, C. Precision medicine in cow's milk allergy. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 20, n. 3, p. 233-241, 2020.
- DE MARTINIS, M. et al. New perspectives in food allergy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 4, p. 1-21, 2020.
- DIPASQUALE, V. et al. Standard and specialized infant formulas in Europe: making, marketing, and health outcomes. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 35, n. 2, p. 273-281, 2020.
- DOMÍNGUEZ-GARCÍA, V. et al. Alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a lactosa: un estudio transversal en estudiantes, v. 66, n. 4, p. 394-402, 2019.
- DROZDZ, D. et al. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4176, 2021.
- DUNNGALVIN, A. et al. The effects of food allergy on quality of life. **Chemical Immunology and Allergy**, v. 101, p. 235-252, 2015.
- FIERRO, V. et al. A well-tolerated new amino acid-based formula for cow's milk allergy. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 1, p. 1-10, 2020.
- FLOM, J. D.; SICHERER, S. H. Epidemiology of cow's milk allergy. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1051, 2019.
- GALAZZO, G. et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1584-1596, 2020.
- GALLER, J. R, et al. Malnutrition in the first year of life and personality at age 40. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 54, n. 8, p. 911-919, 2013.
- GIANNETTI, A. et al. Influence of atopic dermatitis on cow's milk allergy in children. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 8, p. 460, 2019.

GREY, K. et al. Severe malnutrition or famine exposure in childhood and cardiometabolic non-communicable disease later in life: A systematic review. **BMJ Global Health**, v. 6, n. 3, p. e003161, 2021.

GRIMSHAW, K. E. C. et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: results from a birth cohort study. **Allergy**, v. 6, n. 1, p. 1, 2015.

GULER, N. et al. Diagnosis and management of cow's milk protein allergy in Turkey: region-specific recommendations by an expert-panel. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 48, n. 2, p. 202-210, 2020.

HERMANSSON, H. et al. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. **Frontiers in Nutrition**, v. 6, p. 1-4, 2019.

HOSSNY, E. et al. Challenges of managing food allergy in the developing world. **World Allergy Organization Journal**, v. 12, n. 11, p. 155-162, 2019.

JOHANSSON, S. et. al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 5, p. 832-836, 2004.

JONES, S. M.; BURKS, A. W. Food allergy. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 12, p. 1168–1176, 2017.

KAHVECI, M. et al. Immunoglobulin-e mediated food allergies differ in East Mediterranean children aged 0-2 years. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 181, n. 5, p. 365-374, 2020.

KAWAHARA, T. et al. Risk prediction of severe reaction to oral challenge test of cow's milk. **European Journal of Pediatrics**, v. 178, n. 2, p. 181–188, 2019.

KIM, M. et al. The natural course of immediate-type cow's milk and egg allergies in children. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 181, n. 2, p. 103–110, 2020.

KOZŁOWSKA-JALOWSKA, A. et. al. Retrospective and Prospective Determination of the Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™) Values in Symptomatic Infants. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**, v. 24, n. 4, p. 384-391, 2021.

LEWIS, D. E. et al. Meconium analysis for cocaine: a validation study and comparison with paired urine analysis. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 19, n. 3, p. 148–150, 1995.

LISOWSKA-MYJAK, B.; SKARZYŃSKA, E.; BAKUN, M. Meconium proteins as a source of biomarkers for the assessment of the intrauterine environment of the fetus. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 9, n. 3, p. 329–337, 2018.

LOH, W.; TANG, M. L. K. The epidemiology of food allergy in the global context. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 9, p. 2043-2051, 2018.

LÓPEZ-RABUÑAL, Á. et al. Assessment of tobacco exposure during pregnancy by meconium

analysis and maternal interview. **Journal of analytical toxicology**, v. 44, n. 8, p. 797–802, 2020.

LYONS, K. E. et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. **Nutrients**, v. 12, n. 4, p. 1039-1048, 2020.

MARANGONI, F. et al. Cow's milk consumption and health: a health professional's guide. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 38, n. 3, p. 197-208, 2019.

MATTHAI, J. et al. Therapeutic enteral formulas in children. **Indian pediatrics**, v. 57, n. 4, p. 343-348, 2020.

MCFADDEN, A. et al. Spotlight on infant formula: coordinated global action needed. **The Lancet**, v. 387, n. 1, p. 413-415, 2016.

MCPHIE, S, et al. Weight in the first year of life: associations with maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain-findings from a longitudinal pregnancy cohort. **American Journal of Perinatology**, v. 34, n. 8, p. 774-779, 2017.

MENNES, Julie. Putting multidisciplinary (back) on the map. **European Journal for Philosophy of Science**, v. 10, n. 2, p. 2-23, 2020.

MEYER, R. et al. Diagnosis and management of non-IgE gastrointestinal allergies in breastfed infants - an EAACI position paper. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 75, n. 1, p. 14–32, 2020.

MOVASAGHI, Z.; REHMAN, S. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 43, n. 2, p. 134-179, 2016.

NECZYPOR, J. L.; HOLLEY, S. L. Providing evidence-based care during the golden hour. **Nursing for Women's Health**, v. 21, n. 6, p. 462–472, 2017.

NETTING, M. J.; ALLEN, K. J. Reconciling breast-feeding and early food introduction guidelines in the prevention and management of food allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 144, n. 2, p. 397-400, 2019.

NOWAK-WEGRZYN, A.; BERIN, M. C.; MEHR, S. Food protein-induced enterocolitis syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 8, n. 1, p. 24–35, 2020.

PELZ, B. J. et al. IgE-associated food allergy alters the presentation of paediatric eosinophilic esophagitis. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 46, n. 11, p. 1431–1440, 2016.

PEREIRA, A. R.; OLIVEIRA, A. Dietary interventions to prevent childhood obesity: a literature review. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3447, 2021.

PEREZ-GUAITA, D. et al. Quantification and identification of microproteinuria using ultrafiltration and ATR-FTIR spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 3, p. 2409–2416, 2020.



PRASAD, R. et al. Cow's Milk-related Symptom Score as a predictive tool for cow's milk allergy in Indian children aged 0–24 months. **Asia Pacific Allergy**, v. 8, n. 4, p. 1–10, 2018.

RAJANI, P. S. et al. Presentation and management of food allergy in breastfed infants and risks of maternal elimination diets. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 1, p. 52–67, 2020.

REMYINGTON, B. C. et al. Updated population minimal eliciting dose distributions for use in risk assessment of 14 priority food allergens. **Food and Chemical Toxicology**, v. 139, p. 1-8, 2020.

ROLLINS, N. C. et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? **The Lancet**, v. 387, n. 1, p. 491-504, 2016.

SACKESSEN, C. et al. Current trends in tolerance induction in cow's milk allergy: from passive to proactive strategies. **Frontiers in Pediatrics**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2019.

SALVATORE, S. et al. Testing the cow's milk-related symptom score (CoMiss™) for the response to a cow's milk-free diet in infants: a prospective study. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2402-2414, 2019.

SAMPATH, V. et al. Food allergy across the globe. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 148, n. 6, p. 1347-1364, 2021.

SAMPATH, V. et al. New treatment directions in food allergy. *annals of allergy, asthma and immunology*. **American College of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 120, n. 3, p. 254-262, 2018.

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **A alimentação complementar e o Método BLW (Baby-Led Weaning)**, Departamento Científico de Nutrologia, 2017. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/19491c-GP\\_-\\_AlimCompl\\_-\\_Metodo\\_BLW.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/19491c-GP_-_AlimCompl_-_Metodo_BLW.pdf)

SBP. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Manual de Orientação: Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente**. Departamento Científico de Nutrologia. 2021. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22962e-ManAval\\_Nutricional\\_-\\_2Ed\\_Atualizada\\_SITE.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22962e-ManAval_Nutricional_-_2Ed_Atualizada_SITE.pdf)

SCHOCKER, F. et al. Individual sensitization pattern recognition to cow's milk and human milk differs for various clinical manifestations of milk allergy. **Nutrients**, v. 11, n. 6, p. 1-11, 2019.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 1, p. 41–58, 2018.

SILVEIRA, A. M. et al. Effects of the multidisciplinary treatment for changing eating habits and anthropometry of overweight children and adolescents. **Revista Médica Minas Gerais**, v. 20, n. 3, 277-284, 2010.

SKYPALA, I. J.; MCKENZIE, R. Nutritional issues in food allergy. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 57, n. 2, p. 166-178, 2019.

SMITH, B. R.; BAKER, M. J.; PALMER, D. S. PRFFECT: A versatile tool for spectroscopists. **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 172, p. 33–42, 2018.

SOLÉ, D. et. al. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**. v. 2, n. 1, p. 7-38, 2018.

SOON, Jan Mei. Food allergy? Ask before you eat: current food allergy training and future training needs in food services. **Food Control**, v. 112, p. 1-15, 2020.

TESEMA, G. A. et al. Pooled prevalence and associated factors of chronic undernutrition among under-five children in East Africa: A multilevel analysis. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3 March, p. e0248637, 2021.

URSINO, F. G, et. al. Cultural adaptation and validation of the Spanish version of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) for cow's milk protein allergy. **Revista de Gastroenterología de México**, v. S2255-534X, n. 21, p. 00132-138, 2021.

VAN NEERVEN, R. J.; SVELKOU, H. F. J. The two faces of cow's milk and allergy: Induction of cow's milk allergy vs. Prevention of asthma. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 11-17, 2019.

VANDENPLAS, Y. et al. MOSAIC Study Investigator Group. Assessment of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) as a diagnostic tool for cow's milk protein allergy: a prospective, multicentre study in China (MOSAIC study). **BMJ Open**. v. 12, n. 2, p. e056641, 2022.

VANDENPLAS, Y. et al. Protocol for the validation of sensitivity and specificity of the Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) against open food challenge in a single-blinded, prospective, multicentre trial in infants. **BMJ Open**, v. 8, n. 5, p. e019968, 2018.

VERDUCI, E. et al. Integrated approaches to combatting childhood obesity. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 78 Suppl 2, p. 1–12, 2022.

VICTORA, C. G. et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. **The Lancet Global Health**, v. 3, n. 4, p. 199-205, 2015.

VICTORA, C. G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **The Lancet Global Health**, v. 387, n. 1, p. 475-490, 2016.

VUILLERMIN, P. J. et al. Maternal carriage of *Prevotella* during pregnancy associates with protection against food allergy in the offspring. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1-7, 2020.

WAKE, G. E.; MITTIKU, Y. M. Prevalence of exclusive breastfeeding practice and its association with maternal employment in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. **International Breastfeeding Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–14, 2021.

WEE CHONG, K. et al. Reaction phenotypes in IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 124, p. 473–478, 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Strategy for Infant and Young Child Feeding**. 2003. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9241562218>.

WILCZYŃSKA, P.; SKARŻYŃSKA, E.; LISOWSKA-MYJAK, B. Meconium microbiome as a new source of information about long-term health and disease: questions and answers. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 32, n.4, p. 681-686, 2019.

WILLETT, W. C.; LUDWIG, D. S. Milk and health. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 7, p. 644–654, 2020.

WOO BAIDAL, J. A, et al. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 50, n. 6, p. 761-779, 2016.

WOO, Jessica G. Infant growth and long-term cardiometabolic health: a review of recent findings. **Current Nutrition Reports**, v. 8, n. 1, p. 29–41, 2019.

WOON, F. C. et al. Contribution of early nutrition on the development of malnutrition and allergic diseases in the first year of life: a study protocol for the Mother and Infant Cohort Study (MICOS). **BMC Pediatrics**. v. 18, n. 1, p. 233, 2018.

YU, W.; FREELAND, D. M. H.; NADEAU, K. C. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. **Nature Reviews**, v. 16, n. 12, p. 751-765, 2016.

ZENG, Y. et al. Assessment of cow's milk-related symptom scores in early identification of cow's milk protein allergy in Chinese infants. **BMC Pediatrics**, v. 19, n. 1, p. 191-198, 2019.

ZHU, Z. et al. Association of infant and young child feeding practices with cognitive development at 10-12 years: a birth cohort in rural Western China. **British Journal of Nutrition**, v. 123, n. 7, p. 768–779, 2020.

## **ANEXOS**

## ANEXO A – Aprovação do CEP/UNISC

### UNISC - UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:**  
IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE CASOS COM

PREDISPOSIÇÃO À ALERGIA À PROTEÍNA DO  
LEITE DE VACA POR ESPECTROSCOPIA DE  
ABSORÇÃO MOLECULAR NO INFRAVERMELHO  
COM TRANSFORMADA DE FOURIER

**Pesquisador:** Jenifer Grotto de  
Souza

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 36945920.6.000  
0.5343

**Instituição Proponente:** Universidade de Santa Cruz do Sul -  
UNISC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.316.964

#### Apresentação do Projeto:

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPESQUISAJENIFER.pdf.

#### Objetivo da Pesquisa:

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPESQUISAJENIFER.pdf.

Av. Independência, nº 2293 -Bloco 13, sala 1306	
<b>Endereço:</b>	Universitario
<b>Bairro: CEP:</b>	96.815-900
<b>UF: RS Município:</b>	SANTA CRUZ DO SUL
<b>Telefone:</b>	(51)3717-7680 <b>E-mail:</b> cep@unisc.br

## UNISC - UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL

Continuação do Parecer: 4.316.964

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPESQUISAJENIFER.pdf.

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPESQUISAJENIFER.pdf.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPESQUISAJENIFER.pdf.

**Recomendações:**

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma

Av. Independência, nº 2293 -Bloco 13, sala 1306	
<b>Endereço:</b>	Universitario
<b>Bairro: CEP:</b>	96.815-900
<b>UF: RS Município:</b>	SANTA CRUZ DO SUL
<b>Telefone:</b>	(51)3717-7680 <b>E-mail:</b> cep@unisc.br

Página 02 de 04

## UNISC - UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL

Continuação do Parecer: 4.316.964

suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPEQUISAJENIFER.pdf.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Este projeto retornou ao CEP-UNISC porque não foi atendida a seguinte pendência quando de sua análise anterior realizada em 29.9.2020: "consta do documento 'Informações básicas do projeto' que a coleta começou no dia 15.09.2020".

A pesquisadora anexou os seguintes documentos comprobatórios e que respondem de forma suficiente à pendência emitida:

- RECURSOJENIFER.pdf, de 2.10.2020;
- CRONOGRAMA\_PROJETO\_JENIFER.pdf, de 02.10.2020;e,
- PROJETOPEQUISAJENIFER.pdf.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado e em condições de ser executado conforme documentos anexados à plataforma Brasil e validados pelo CEP-UNISC.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	02/10/2020 15:19:46		Aceito

Recurso Anexado pelo Pesquisador	RECURSOJENIFER.pdf	02/10/2020 15:19:38	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PROJETO_JENIFER . pdf	02/10/2020 14:58:14	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOPESQUIAJENIFER.pdf	02/10/2020 14:57:46	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1603809.pdf	18/09/2020 16:26:47		Aceito
Parecer Anterior	CARTAPARAREPOSTADEPENDEN CIA.pdf	18/09/2020 16:26:17	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	ACEITEINSTITUICAOPARCEIRA.pdf	18/09/2020 15:32:11	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TERMODECONSENTIMENTOPESQU I SAJENIFER.pdf	18/09/2020 15:30:07	Jenifer Grotto de Souza	Aceito

<p style="text-align: center;">Av. Independência, nº 2293 -Bloco 13, sala 1306</p> <p><b>Endereço:</b> Universitario</p> <p><b>Bairro: CEP:</b> 96.815-900</p> <p><b>UF: RS Município:</b> SANTA CRUZ DO SUL</p> <p><b>Telefone:</b> (51)3717-7680 <b>E-mail:</b> cep@unisc.br</p>
--

<p><b>UNISC - UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL</b></p>
---

Continuação do Parecer: 4.316.964

Ausência	TERMODECONSENTIMENTOPESQU I SAJENIFER.pdf	18/09/2020 15:30:07	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Outros	CARTEACEITEHSC.pdf	17/09/2020 16:13:23	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTEACEITELABORATORIO.pdf	17/09/2020 16:02:25	Jenifer Grotto de Souza	Aceito



Solicitação registrada pelo CEP	CARTADEACEITE.pdf	25/08/2020 12:03:04	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Orçamento	ORCAMENTOPROJETOJENIFER.pdf	25/08/2020 12:02:49	Jenifer Grotto de Souza	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOPLATAFORMABRA SI L.pdf	25/08/2020 12:02:14	Jenifer Grotto de Souza	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SANTA CRUZ DO SUL, 02 de Outubro de 2020

**Assinado por:**  
**Renato Nunes**  
**(Coordenador(a))**

Av. Independência, nº 2293 -Bloco 13, sala 1306	
<b>Endereço:</b>	Universitario
<b>Bairro: CEP:</b>	96.815-900
<b>UF: RS Município:</b>	SANTA CRUZ DO SUL
<b>Telefone:</b>	(51)3717-7680 <b>E-mail:</b> cep@unisc.br

## **ANEXO B- Termo de consentimento para responsabilizado**

**Prezado(a) senhor(a),**

Você está sendo convidado/a para facultar a participação de seu/sua responsabilizado/a como voluntário/a do projeto de pesquisa intitulado “Identificação precoce de casos com predisposição à alergia à proteína do leite de vaca (APLV) por espectroscopia de absorção molecular no infravermelho com transformada de Fourier”, que pretende avaliar a aplicabilidade da espectroscopia de absorção molecular no infravermelho com transformada de Fourier no mecônio como método de identificação de casos com predisposição a APLV, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde - Mestrado e Doutorado (PPGPS) da Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. O pesquisador responsável por este Projeto de Pesquisa é Jenifer Grotto de Souza, que poderá ser contatado a qualquer tempo através do telefone de número (51) 99432-5502.

A participação na pesquisa acima indicada de seu/sua responsabilizado/a é possível porque ele/a atende aos critérios de inclusão previstos na pesquisa, os quais são recém-nascidos atendidos no HSC e cujas mães tenham interesse em participar da pesquisa; recém-nascidos com idade gestacional superior a 37 semanas; recém-nascidos sem histórico de comorbidades: cardiopatias, pneumopatias, malformações congênitas. A participação de seu/sua responsabilizado/a consiste em Se você concordar em participar da nossa pesquisa, você será convidada a responder um questionário e será coletada uma amostra das primeiras fezes das fraldas do seu bebê. Após a análise laboratorial, você será informada do resultado através de telefonema ou pessoalmente e será convidada a responder um novo questionário, que envolverá questões relacionadas ao desenvolvimento de sintomas do seu filho. Seu filho será avaliado quanto ao crescimento e desenvolvimento no ambulatório de puericultura da UNISC em consultas mensais pelo período de 6 meses.

Nessa condição, é possível que alguns desconfortos aconteçam, como dificuldade em responder ao questionário, desconforto em relação a coleta de mecônio nas fraldas do recém-nascido. Por outro lado, a participação de seu/sua responsabilizado/a trará benefícios, como a identificação de marcadores nas fezes do seu filho relevantes para avaliação de risco de alergia à proteína do leite de vaca e possibilitará a tomada de medidas para evitar que haja desenvolvimentos de sintomas e consequências de longo prazo.

Para a participação de seu/sua responsabilizado/a nessa pesquisa não haverá nenhuma despesa com transporte, alimentação, exames, materiais a serem utilizados ou despesas de qualquer natureza. Ao final da pesquisa você terá acesso aos resultados através do próprio pesquisador nas consultas de acompanhamento.

Assim, pelo presente Termo de Consentimento de Responsabilizado (TCR) eu, \_\_\_\_\_ declaro que autorizo a participação de meu/minha responsabilizado/a neste projeto de pesquisa, pois fui informado/a, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa e dos procedimentos que ele/a será submetido/a, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderá ser submetido/a, todos acima listados. Ademais, declaro que, quando for o caso, autorizo a utilização da imagem e voz de meu/minha responsabilizado/a de

forma gratuita pelo pesquisador, em quaisquer meios de comunicação, para fins de publicação e divulgação da pesquisa, desde que ele/a não possa ser identificado/a através desses instrumentos (imagem e voz).

Fui, igualmente, informado/a:

- a) da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- b) da liberdade de retirar o consentimento de meu/minha responsável/a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de seu cuidado e tratamento;
- c) da garantia de que meu/minha responsável/a não será identificado/a quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- d) do compromisso de receber informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade de meu/minha responsável/a em continuar participando;
- e) da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos à saúde de meu/minha responsável/a diretamente causados por esta pesquisa; e,
- f) de que se existirem gastos quanto a participação de meu/minha responsável/a nessa pesquisa, esses serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

O presente documento foi assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o responsável pelo participante legal da pesquisa e outra com o pesquisador responsável.

O Comitê de Ética em Pesquisa responsável pela apreciação do projeto pode ser consultado, para fins de esclarecimento, através do telefone: (051) 3717- 7680.

Local:

Data:

---

Nome e assinatura do voluntário

Jenifer Grotto de Souza - Pesquisadora

## ANEXO C - QUESTIONÁRIO 1

Questionário de pesquisa a ser realizado com a puérpera na maternidade:

Número do questionário:

Data da coleta dos dados:

### DADOS MATERNOS:

**Nome:**

**Endereço:**

**Telefone para contato:**

#### 1. Qual a sua idade?

- Menos que 15 anos       Entre 15 e 20 anos       Entre 21 e 25 anos  
 Entre 25 e 30 anos       Entre 31 e 35 anos       Entre 36 e 40 anos  
 Mais de 40 anos

#### 2. Qual a sua escolaridade:

#### 3. Quantos filhos a senhora tem?

- 1 filho       2 filhos       3 filhos       mais de 3 filhos

#### 4. A senhora apresenta algum tipo de alergia alimentar?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 5. A senhora apresenta asma?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 6. A senhora apresenta dermatite atópica (alergia de pele)?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 7. Alguém na sua família (esposo, filhos) apresenta algum tipo de alergia alimentar?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 8. Alguém na sua família (esposo, filhos) apresenta asma?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 9. Alguém na sua família (esposo, filhos) apresenta dermatite atópica (alergia de pele)?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 10. A senhora utilizou antibióticos durante a gestação?

- Sim       Não       Não sabe informar

#### 11. Qual foi o tipo de parto realizado?

- Parto vaginal       Parto cesária       Não sabe informar

#### 12. Teve alguma restrição alimentar durante a gestação?

Sim  Não  Não sabe informar

**13. Consumo de frutas durante a gestação:**

Nunca  1-2x/semana  3-4x/semana  Todos os dias  Não sabe informar

**14. Consumo de frituras na gestação (pastel, enroladinho de salsicha, empanados):**

Nunca  1-2x/semana  3-4x/semana  Todos os dias  Não sabe informar

**15. Consumo de doces durante a gestação (chocolates, sobremesa, biscoitos recheados, bolos prontos, achocolatados prontos:**

Nunca  1-2x/semana  3-4x/semana  Todos os dias  Não sabe informar

**16. Ingestão de sucos artificiais e refrigerantes na gestação:**

Nunca  1-2x/semana  3-4x/semana  Todos os dias  Não sabe informar

**17. Consumo de lanches e alimentos prontos (xis, pizza, massa miojo) e salgadinho de pacote na gestação:**

Nunca  1-2x/semana  3-4x/semana  Todos os dias  Não sabe informar

**DADOS DO BEBÊ** (Dados do prontuário do recém-nascido):

**Data de nascimento:**

**Idade gestacional (Capurro):**

**Peso ao nascer:**

**Sexo:**

**Comprimento ao nascer:**

**Perímetro cefálico:**

**Apgar:**

**Classificação de peso conforme idade gestacional:**

**Amostra de mecônio coletada em:**

**Horas após o parto:**

**ANEXO D – Escore de sintomas clínicos de APLV - Adaptação formulário CoMiSS™  
realizada por Vandenplas et al. (2018)**

**CHORO:**

Frequência Pontuação

<b>Frequência</b>	<b>Pontuação</b>
≤ 1 hora por dia	0
1-1,5 horas ao dia	1
1,5-2 horas ao dia	2
2-3 horas ao dia	3
3-4 horas ao dia	4
4-5 horas ao dia	5
≥ 5 horas ao dia	6

**REGURGITAÇÕES:**

<b>Frequência</b>	<b>Pontuação</b>
0-2 episódios ao dia	0
≥3 a ≤5 episódios de pequeno volume	1
> 5 episódios de maior que 1 colher de café	2
> 5 episódios de cerca de metade da refeição	3
Contínuas de pequeno volume > 30min após cada refeição	4
Mais da metade da refeição após toda refeição	5
Alimentação completa após toda refeição	6

**ESCALA DE BRISTOL:**

<b>Frequência</b>	<b>Pontuação</b>
Tipo 1 e 2 (fezes duras)	4
Tipo 3 e 4 (fezes normais)	0
Tipo 5 (fezes moles)	2

Tipo 6 (fezes líquidas, não infecciosa)	4
Tipo 7 (fezes aquosas)	6

**SINTOMAS CUTÂNEOS:**

<b>Eczema atópico</b>	<b>Cabeça, pescoço e tronco</b>	<b>Braços e pernas</b>
Ausente	0	0
Leve	1	1
Moderado	2	2
Grave	3	3

**URTICÁRIA**

<b>Urticária</b>	<b>Pontuação</b>
Sim	6
Não	0

**SINTOMAS RESPIRATÓRIOS:**

<b>Frequência</b>	<b>Pontuação</b>
Sem sintomas respiratórios	0
Sintomas breves	1
Sintomas leves	2
Sintomas graves	3

**PONTUAÇÃO FINAL:**

## ANEXO E - Diretrizes para autores da revista Jornal de Pediatria



### JORNAL DE PEDIATRIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

#### GUIA PARA AUTORES

#### DESCRIÇÃO

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

#### FATOR DE IMPACTO

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

#### FONTES DE INDEXAÇÃO

MEDLINE®

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

Index Medicus

EMBASE

SciELO - Scientific Electronic Library Online

University Microfilms International

Excerpta Medica

Sociedad Iberoamericana de Informacion Cientifica (SIIC) Data Bases

Science Citation Index Expanded

Journal Citation Reports - Science Edition

#### COMITÊ EDITORIAL

Editor-chefe



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

### **Editores Associados**

**Antonio José Ledo da Cunha** – Professor Titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

**Crésio de Aragão Dantas Alves** – Professor Associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil

**Dirceu Solé** – Professor Titular, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

**Gisélia Alves Pontes da Silva** – Professora Titular, Departamento de Gastroenterologia Pediátrica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

**João Guilherme Bezerra Alves** – Professor Titular, Departamento de Pediatria, Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Brasil

**Magda Lahorgue Nunes** – Professora Associada, Departamento de Pediatria e Medicina Interna/Neurologia, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

**Marco Aurélio Palazzi Sáfadi** – Professor Associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil

**Paulo Augusto Moreira Camargos** – Professor Titular, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

### **Conselho Editorial**

- **Eduardo Bancalari** - Miami, EUA
- **Marco A. Barbieri** - Ribeirão Preto, Brasil
- **Fernando C. Barros** - Montevideú, Uruguai
- **Andrea Biondi** - Monza, Itália
- **Andrew Bush** - Londres, Inglaterra
- **Jaderson C. da Costa** - Porto Alegre, Brasil
- **Richard N. Fine** - Nova Iorque, EUA
- **Ruth Guinsburg** - São Paulo, Brasil
- **Alan H. Jobe** - Cincinnati, EUA
- **Jacques Lacroix** - Montreal, Canadá

- **Francisco E. Martinez** - Ribeirão Preto, Brasil
- **Jean-Christophe Mercier** - Paris, França
- **Marisa M. Mussi-Pinhata** - Ribeirão Preto, Brasil
- **Francisco J. Penna** - Belo Horizonte, Brasil
- **Richard A. Polin** - Nova Iorque, EUA
- **Nelson A. Rosário** - Curitiba, Brasil
- **Adrian Sandler** - Asheville, EUA
- **Clemax C. Sant'Anna** - Rio de Janeiro, Brasil
- **Shlomo Shinnar** - Nova Iorque, EUA
- **Themis R. da Silveira** - Porto Alegre, Brasil
- **Augusto Sola** - Morristown, EUA
- **Robert C. Tasker** - Cambridge, Inglaterra
- **Ann E. Thompson** - Pittsburgh, EUA
- **T. Michael O'Shea** - Winston-Salem, USA
- **Luiz G. Tone** - Ribeirão Preto, Brasil
- **Yvan Vandenplas** - Bruxelas, Bélgica
- **John O. Warner** - Londres, Inglaterra

### **Tipos de Artigo**

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

**Artigos de revisão** incluem meta-análises, avaliações sistemáticas e críticas da literatura sobre temas de relevância clínica, com ênfase em aspectos como causa e prevenção de doenças, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Os artigos de revisão não devem exceder 6.000 palavras (excluindo página de rosto, referências e tabelas) e devem citar no mínimo 30 referências atualizadas. Normalmente, profissionais de reconhecida experiência são convidados a escrever artigos de revisão. As metanálises estão incluídas nesta categoria. O Jornal de Pediatria também considera artigos de revisão não solicitados. Entre em contato pelo e-mail

assessoria@jped.com.br para submeter um esboço ou roteiro ao Conselho Editorial antes de submeter o manuscrito completo. Acesse <http://www.equator-network.org/> para informações sobre as diretrizes a serem seguidas na pesquisa em saúde para esse tipo de artigo.

**Cartas ao editor** costumam expressar uma opinião, discutir ou criticar artigos publicados anteriormente no Jornal de Pediatria. As cartas não devem exceder 1.000 palavras e seis referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores do artigo ao qual a carta se refere será publicada junto com a carta. Editoriais e comentários, que normalmente fazem referência a artigos selecionados, são solicitados a especialistas na área. O Conselho Editorial pode considerar a publicação de comentários não solicitados, desde que os autores apresentem um esboço ao Conselho Editorial antes de submeter o manuscrito.

### **Idioma**

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

### ***Check-list para submissão***

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

Certifique-se de que os seguintes itens estão presentes:

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

Todos os arquivos necessários foram entregues:

### ***Manuscrito***

Incluir palavras-chave

Todas as figuras (incluir legendas relevantes)

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

Certifique-se de que todas citações de figuras e tabelas no texto correspondem aos arquivos enviados Arquivos Suplementares (quando necessário)

### ***Considerações adicionais***

A gramática e ortografia foram verificadas

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

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

Foram feitas declarações de conflitos de interesse relevantes

As políticas da revista detalhadas neste guia foram revisadas.

Para mais informações, visite o nosso Centro de suporte.

## **ANTES DE COMEÇAR**

### ***Ética na publicação***

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

### ***Declaração de conflito de interesse***

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

### ***Declaração de envio e verificação***

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

### ***Colaboradores***

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

### ***Autoria***

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

### ***Mudanças na autoria***

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

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

### ***Resultados dos ensaios clínicos***

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

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

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

### ***Relatos de ensaios clínicos***

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

### ***Registro de ensaios clínicos***

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

### ***Direitos autorais***

Após a aceitação de um artigo, os autores devem assinar o *Journal Publishing Agreement* (Acordo de Publicação de Artigo) (ver mais informações sobre esse item) de forma a atribuir à Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) os direitos autorais do manuscrito e de quaisquer tabelas, ilustrações ou outro material submetido para publicação como parte do manuscrito (o “Artigo”) em todas as formas e mídias (já conhecidas ou desenvolvidas posteriormente), em

todo o mundo, em todos os idiomas, por toda a duração dos direitos autorais, efetivando-se a partir do momento em que o Artigo for aceito para publicação. Um e-mail será enviado ao autor para correspondência confirmando o recebimento do manuscrito junto com o *Journal Publishing Agreement* ou um link para a versão on-line desse acordo.

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

Como autor, você (ou seu empregador ou instituição) tem certos direitos de reuso do seu trabalho. Mais Informações. *A Elsevier apoia o compartilhamento responsável*

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

### ***Papel da Fonte de Financiamento***

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

### ***Acesso aberto***

Esta revista é uma revista revisada por pares, de acesso aberto subsidiado pelo qual a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) arca com a maior parte dos custos de publicação da revista. Autores de artigos submetidos a partir de **1º de setembro de 2018**, que sejam aceitos para publicação no Jornal de Pediatria, deverão pagar uma taxa de publicação à SBP a fim de contribuir com os custos de publicação. Ao submeterem o manuscrito a esta revista, os autores concordam com esses termos.

### **Valores**

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

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

Autor estrangeiro: USD 1.000,00 por manuscrito aceito. Quando o manuscrito for aceito para publicação, os autores receberão instruções sobre a taxa de publicação. Para mais informações, por favor, entre em contato com [assessoria@jped.com.br](mailto:assessoria@jped.com.br).

### **Direitos do usuário**

A permissão de reuso é definida pela seguinte licença de usuário final: *Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)* Para fins não comerciais, permite que outros distribuam e copiem o artigo, e o incluam em um trabalho coletivo (como uma antologia), desde que se dê crédito ao(s) autor(es) e desde que não se altere ou modifique o artigo.

### ***Elsevier Publishing Campus***

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

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

Por favor, escreva o seu texto em inglês de boa qualidade (o inglês americano é usado nesta revista). Os autores que sentirem necessidade de edição do manuscrito na língua inglesa, para eliminar possíveis erros gramaticais ou ortográficos de forma a atender à demanda do correto uso do inglês científico, podem contratar o Serviço de Edição da Língua Inglesa disponível no *WebShop* da Elsevier.

### ***Consentimento Informado e detalhes do paciente***

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



### ***Submissão***

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

### ***Submeta seu manuscrito***

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

## **PREPARAÇÃO**

### ***Revisão duplo-cega***

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

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

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

### ***Uso de Processador de Texto***

É importante que o arquivo seja salvo no formato original do processador de texto utilizado. O texto deve estar em formato de coluna única. Mantenha o layout do texto o mais simples possível. A maioria dos códigos de formatação será removida e substituída no processamento do artigo. Em particular, não use as opções do processador de texto para justificar texto ou hifenizar palavras. Destaques como negrito, itálico, subscrito, sobrescrito, etc. podem ser

usados. Ao preparar tabelas, se você estiver usando uma grade na criação das tabelas, use apenas uma grade para cada tabela individualmente, e não uma grade para cada linha. Se nenhuma grade for utilizada, use a tabulação, e não espaços, para alinhar as colunas. O texto eletrônico deve ser preparado de forma muito semelhante ao dos manuscritos convencionais (veja também o *Guia para Publicar com a Elsevier*). Observe que os arquivos de origem das figuras, das tabelas e dos gráficos serão necessários, independentemente se você irá embuti-los ou não no texto. Veja também a seção sobre imagens eletrônicas. Para evitar erros desnecessários, é aconselhável usar as funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

### ***Estrutura do Artigo***

#### *Subdivisão – Seções não numeradas*

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

#### *Introdução*

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

#### *Materiais e Métodos*

Forneça detalhes suficientes para viabilizar a reprodução do trabalho. Métodos já publicados devem ser indicados por uma referência: apenas as modificações relevantes devem ser descritas. Esta seção deve descrever a população estudada, a amostra a ser analisada e os critérios de seleção; também deve definir claramente as variáveis em estudo e descrever detalhadamente os métodos estatísticos empregados (incluindo referências apropriadas sobre métodos estatísticos

e software). Procedimentos, produtos e equipamentos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. Deve ser incluída uma declaração relativa à aprovação pelo comitê de ética de pesquisa (ou equivalente) da instituição em que o trabalho foi realizado.

### *Resultados*

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

### *Discussão*

Os resultados devem ser interpretados e comparados com dados publicados anteriormente, destacando os aspectos novos e importantes do presente estudo. Devem-se discutir as implicações dos resultados e as limitações do estudo, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas ao fim da seção Discussão, levando em consideração a finalidade do trabalho. Relacione as conclusões com os objetivos iniciais do estudo, evitando declarações não embasadas pelos achados e dando a mesma ênfase aos achados positivos e negativos que tenham importância científica similar. Se relevante, inclua recomendações para novas pesquisas.

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

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

Medicus/MEDLINE; j) nome, endereço, número de telefone, número de fax e e-mail do autor para correspondência; k) nome, endereço, número de telefone, número de fax e e-mail do autor encarregado do contato pré-publicação; l) fontes de financiamento, ou nome de instituições ou empresas fornecedoras de equipamentos e materiais, se aplicável; m) contagem de palavras do texto principal, sem incluir resumo, agradecimentos, referências, tabelas e legendas para figuras; n) contagem de palavras do resumo; o) número de tabelas e figuras.

### **Resumo**

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

### **Resumo para artigos originais**

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

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

**Objetivo:** Explicar por que a revisão foi realizada, indicando se a mesma se concentra em um fator especial, tal como etiologia, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico da doença.

**Fontes:** Descrever todas as fontes de informação, definindo bancos de dados e anos pesquisados. Indicar brevemente os critérios de seleção dos artigos para a revisão e avaliar a qualidade da informação. **Resumo dos achados:** Indique os principais achados quantitativos ou qualitativos. **Conclusões:** Indique suas conclusões e sua aplicação clínica, mantendo generalizações dentro do escopo do assunto sob revisão.

### ***Palavras-chave***

Imediatamente após o resumo, forneça um máximo de 6 palavras-chave, utilizando a ortografia americana e evitando termos gerais e plurais e múltiplos conceitos (evite, por exemplo, ‘e’, ‘de’). Use poucas abreviações: apenas aquelas firmemente estabelecidas no campo de pesquisa podem ser escolhidas. Essas palavras-chave serão usadas para fins de indexação. Por favor, utilize os termos listados no *Medical Subject Headings* (MeSH), disponíveis em <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. Quando descritores adequados não estiverem disponíveis, novos termos podem ser utilizados.

### ***Abreviações***

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

### ***Agradecimentos***

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

concordar por escrito com a inclusão de seus nomes, uma vez que os leitores podem inferir o endosso das conclusões do estudo.

#### *Formatando as fontes de financiamento*

Listar as fontes de financiamento usando a forma padrão para facilitar o cumprimento dos requisitos do financiador: Financiamento: Esse trabalho recebeu financiamento do *National Institutes of Health* [números dos financiamentos xxxx, yyyy]; *the Bill & Melinda Gates Foundation*, Seattle, WA [número do financiamento zzzz]; e dos *United States Institutes of Peace* [número do financiamento aaaa]. Não é necessário incluir descrições detalhadas sobre o programa ou tipo de financiamento e prêmios. Quando a verba recebida é parte de um financiamento maior ou de outros recursos disponíveis para uma universidade, faculdade ou outra instituição de pesquisa, cite o nome do instituto ou organização que forneceu o financiamento. Se nenhum financiamento foi fornecido para a pesquisa, inclua a seguinte frase: Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

#### *Unidades*

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

#### *Fórmulas matemáticas*

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

#### *Notas de rodapé*

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

#### ***Imagens***

##### *Manipulação de imagem*

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

### *Imagens eletrônicas*

#### *Pontos Gerais*

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

Um guia detalhado sobre imagens eletrônicas está disponível.

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

#### *Formatos*

Se as suas imagens eletrônicas forem criadas em um aplicativo do Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), forneça “como está” no formato de documento original. Independentemente do aplicativo utilizado que não seja o Microsoft Office, quando sua imagem eletrônica for finalizada, utilize “Salvar como” ou converta as imagens para um dos seguintes formatos (observe os requisitos de resolução para desenhos em linha contínua, meio-tom e combinações de desenho/meio-tom descritos a seguir). EPS (ou PDF): Desenhos vetoriais, incorporar todas as fontes utilizadas. TIFF (ou JPEG): Fotografias em cores ou em tons de cinza (meios-tons), mantenha um mínimo de 300 dpi. TIFF (ou JPEG): Desenho de linha de bitmap (pixels pretos e brancos puros), mantenha um mínimo de 1000 dpi. TIFF (ou JPEG):

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

**Por favor não:**

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

*Imagens Coloridas*

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

*Serviços de ilustração*

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

*Legendas de figuras*

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

***Tabelas***

Por favor, envie as tabelas como texto editável e não como imagem. As tabelas podem ser colocadas ao lado do texto relevante no artigo, ou em páginas separadas no fim. Numere as tabelas de forma consecutiva de acordo com sua ordem no texto e coloque as notas de tabela abaixo do corpo da mesma. Seja moderado no uso das tabelas, e assegure-se de que os dados



apresentados nas mesmas não duplicam os resultados descritos em outro lugar no artigo. Evite usar grades verticais e sombreamento nas células da tabela.

## ***Referências***

### *Citação no texto*

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

### *Links de referência*

Maior exposição da pesquisa e revisão por pares de alta qualidade são asseguradas por links on-line às fontes citadas. Para permitir-nos criar *links* para serviços de resumos e indexação, como Scopus, CrossRef e PubMed, assegure-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Lembre-se que sobrenomes, títulos de revistas/livros, ano de publicação e paginação incorretos podem impedir a criação de *links*. Ao copiar referências, por favor tenha cuidado, porque as mesmas já podem conter erros. O uso do DOI — identificador de objeto digital (*Digital Object Identifier*) é encorajado. Um DOI pode ser usado para citar e criar um *link* para artigos eletrônicos em que um artigo está *in-press* e detalhes de citação completa ainda não são conhecidos, mas o artigo está disponível on-line. O DOI nunca muda, então você pode usá-lo como um *link* permanente para qualquer artigo eletrônico. Um exemplo de uma citação usando um DOI para um artigo que ainda não foi publicado é: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Por favor, observe que o formato dessas citações deve seguir o mesmo estilo das demais referências no manuscrito.

### *Referências da Web*

A URL completa deve ser fornecida e a data em que a referência foi acessada pela última vez. Qualquer informação adicional, se conhecida (DOI, nomes de autores, datas, referência a uma

publicação-fonte etc.), também deve ser fornecida. As referências da Web podem ser listadas separadamente (por exemplo, após a lista de referências) sob um título diferente, se desejado, ou podem ser incluídas na lista de referência.

### *Referências de dados*

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

### **Estilo de Referências**

As referências devem seguir o estilo Vancouver, também conhecido como o estilo de Requisitos Uniformes, fundamentado, em grande parte, em um estilo do *American National Standards Institute*, adaptado pela *National Library of Medicine dos EUA (NLM)* para suas bases de dados. Os autores devem consultar o *Citing Medicine, o Guia de estilo da NLM para autores, editores e editoras*, para obter informações sobre os formatos recomendados para uma variedade de tipos de referência. Os autores também podem consultar exemplos de referências ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), em uma lista de exemplos extraídos ou baseados no *Citing Medicine* para fácil uso geral; esses exemplos de referências são mantidos pela NLM. As referências devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto entre colchetes. Não use numeração automática, notas de rodapé ou de pé de página para referências. Artigos não publicados aceitos para publicação podem ser incluídos como referências se o nome da revista estiver incluído, seguido de “in press”. Observações e comunicações pessoais não publicadas não devem ser citadas como referências; se for essencial para a compreensão do artigo, essa informação pode ser citada no texto, seguida pelas observações entre parênteses, observação não publicada ou comunicação pessoal. Para

mais informações, consulte os “Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Revistas Biomédicas”,

disponíveis em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142758/>. Na sequência, apresentamos alguns exemplos do modelo adotado pelo Jornal de Pediatria.

### **Artigos em revistas**

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

### **Livros**

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

### **Estudos Acadêmicos**

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

### **CD-ROM**

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

### **Homepage/website**

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

### **Paper presentation**

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

### *Fonte de abreviações da Revista*

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

### **Vídeo**

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

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

### ***Material suplementar***

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

### ***DADOS DA PESQUISA***

Esta revista incentiva e permite que você compartilhe dados que suportem a publicação de sua pesquisa onde for apropriado, e permite que você interligue os dados com seus artigos publicados. Dados de pesquisa referem-se aos resultados de observações ou experimentação que validam os achados da pesquisa. Para facilitar a reprodutibilidade e o reuso dos dados, esta revista também incentiva a compartilhar seu software, código, modelos, algoritmos, protocolos, métodos e outros materiais úteis relacionados com o projeto. A seguir são mostradas várias maneiras pelas quais você pode associar dados ao seu artigo ou fazer uma declaração sobre a disponibilidade de seus dados ao enviar seu manuscrito. Se estiver compartilhando dados de uma dessas maneiras, você é encorajado a citar os dados em seu manuscrito e na lista de referências. Consulte a seção “Referências” para obter mais informações sobre a citação de dados. Para obter mais informações sobre o depósito, compartilhamento e uso de dados de pesquisa e outros materiais de pesquisa relevantes, visite a página de Dados de Pesquisa.

### ***Vinculação de dados***

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

maneiras de vincular seus conjuntos de dados ao seu artigo. Quando disponível, você pode vincular diretamente seu conjunto de dados ao seu artigo, fornecendo as informações relevantes no sistema de submissão. Para mais informações, visite a página de vinculação de bancos de dados. Para os repositórios de dados suportados, um banner do repositório aparecerá automaticamente ao lado do seu artigo publicado no ScienceDirect. Além disso, você pode vincular a dados ou entidades relevantes através de identificadores dentro do texto de seu manuscrito, utilizando o seguinte formato: Banco de Dados: xxxx (por ex., TAIR:AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

#### *Mendeley Data*

Esta revista é compatível com o Mendeley Data, permitindo que você deposite quaisquer dados de pesquisa (incluindo dados brutos ou processados, vídeos, códigos, software, algoritmos, protocolos e métodos) associados ao seu manuscrito em um repositório de acesso aberto e gratuito. Durante o processo de submissão, depois de fazer o upload de seu manuscrito, você terá a oportunidade de fazer o upload de seus conjuntos de dados relevantes diretamente para o Mendeley Data. Os conjuntos de dados serão listados e estarão acessíveis diretamente aos leitores ao lado do seu artigo publicado on-line. Para mais informações, visite a página Mendeley Data para Revistas.

#### *Declaração de dados*

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

## **APÓS A ACEITAÇÃO**

#### *Disponibilidade do artigo aceito*

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

***Provas***

Um conjunto de provas (em arquivos PDF) será enviado por e-mail para o autor correspondente ou um link será fornecido no e-mail para que os autores possam baixar os próprios arquivos. A Elsevier agora fornece aos autores provas em PDF que podem receber anotações; para isso, você precisará fazer o download do programa Adobe Reader, versão 9 (ou posterior). As instruções sobre como fazer anotações nos arquivos PDF acompanharão as provas (também fornecidas on-line). Os requisitos exatos do sistema são fornecidos no site da Adobe. Se não desejar usar a função de anotações em PDF, você pode listar as correções (incluindo as respostas ao Formulário de Consulta) e devolvê-las por e-mail. Por favor, liste suas correções citando o número da linha. Se, por qualquer motivo, isso não for possível, marque as correções e quaisquer outros comentários (incluindo as respostas ao Formulário de consulta) em uma impressão de sua prova, escaneie as páginas e devolva-as por e-mail. Por favor, use esta prova apenas para verificar a composição, edição, integridade e exatidão do texto, tabelas e figuras. Alterações significativas no artigo aceito para publicação só serão consideradas nesta etapa com permissão do editor-chefe da revista. Faremos todo o possível para que seu artigo seja publicado com rapidez e precisão. É importante garantir que todas as correções sejam enviadas de volta para nós em uma única comunicação: por favor, verifique atentamente antes de responder, pois a inclusão de quaisquer correções subsequentes não será garantida. A revisão é responsabilidade exclusiva do autor.

**PERGUNTAS DOS AUTORES**

Visite o Centro de Apoio da Elsevier para encontrar as respostas de que você precisa. Aqui você encontrará tudo, desde Perguntas Frequentes até maneiras de entrar em contato. Você também pode verificar o status do seu artigo enviado ou verificar quando seu artigo aceito será publicado.

## ANEXO F - Diretrizes para autores da revista Acta Paediatrica

Author Guidelines

*Revised October 2021*

### **PREPARING FOR SUBMISSION**

**Please read the submission checklist which summarizes the main points for manuscripts submitted to Acta Paediatrica.** Please ensure your manuscript follows the recommended number of pages, references, etc., for the various types of the articles accepted in Acta Paediatrica, shown below:

<b>Type of article</b>	<b>No. of references</b>	<b>Abstract</b>	<b>Key Notes</b>	<b>Max no. of printed pages</b>	<b>Headings</b>	<b>Keywords</b>
<b>Original Article</b>	30	Yes, <i>200 words</i>	Yes	4 (= 12 ms pages*) approx. 32 50 words #	Yes	Yes
<b>Mini Commentary</b> concerning articles published in the journal	5	No	No	1/2 printed page, or max. 500 words #	No	No
<b>Brief Report</b>	5	No	No	2 printed pages, or max. 1000 words and one figure or table #	No	No
<b>Editorial</b>	10	No	No	2 pages, or max. 1500 words	No	No



<b>Clinical Overview</b>	30	Yes, <i>100 words</i>	No	3 (= 9 ms pages*) approx. 2400 words	No	Yes
<b>Commentary</b> EBNEO commentary included	9	No	No	1/2 page, or max. 500 words	No	No
<b>Perspective</b>	5	No	No	2 (= 6 ms pages*) approx. 1550 words #	Yes	No
<b>Essay</b>	5	No	No	2 (= 6 ms pages*) approx. 1550 words #	Yes	No
<b>Reader's Forum Letter</b> concerning articles published in the journal	3	No	No	1/2 printed page, or max. 500 words #	Yes	No
<b>Review Article</b>	60	Yes, <i>200 words</i>	Yes	8 (= 24 ms pages*) approx. 6650 words #	Yes	Yes
<b>Mini Review</b>	30	Yes, <i>200 words</i>	Yes	4 (= 12 ms pages*) approx. 3250 words #	Yes	Yes
<b>A Different View</b>	10	No	No	2 (= 6 ms pages*) approx. 1550 words #	Yes	No

\* Ordinary double-spaced manuscript pages - tables, illustrations and references included (i.e. the more space tables and illustrations require, the shorter the text).  
# Tables and illustrations not included

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

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

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

*Example:*

Dr A had primary responsibility for protocol development, patient screening, enrollment, outcome assessment, preliminary data analysis and writing the manuscript. Drs B and C participated in the development of the protocol and analytical framework for the study and contributed to the writing of the manuscript. Dr D contributed in the same ways as B and C and was responsible for patient screening. Dr E supervised the design and execution of the study, performed the final data analyses and contributed to the writing of the manuscript. Be as concise as possible. Regular Articles may not exceed four published pages (including illustrations, tables and references). Exceeding this limit will incur a page charge for each exceeding page. Short Communications may not exceed two published pages. Clinical Observations will no longer be published.

*Acta Paediatrica* does not publish case reports. Authors of case reports are encouraged to submit to the journal *Clinical Case Reports* ([www.clinicalcasesjournal.com](http://www.clinicalcasesjournal.com)), which aims to

directly improve health outcomes by identifying and disseminating examples of best clinical practice. *Clinical Case Reports* is an open access journal, and article publication fees apply.

Reports on randomised trials must conform to Consort guidelines and should be submitted with their protocols.

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

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

### **Statistic validity**

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

### **Publication Ethics**

Acta Paediatrica is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE).

### **Ethics and consent**

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

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

### **Encourages Data Sharing**

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

### **Preprint Servers**

This journal will consider for review articles previously available as preprints. Authors may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

### **Page Charges**

If your article exceeds the free pages limit, a page charge of GBP 60 will be applied for each additional page. Please confirm in your Author's response letter that you would be prepared to stand such a cost should you be unable to shorten your paper.

*Original Article*: 4 free pages

*Brief Report*: 2 free pages

*Clinical Overview*: 3 free pages

*Review Article*: 8 Free pages

*Mini Review*: 4 free pages

*A Different View*: 2 free pages

*Invited review*: No charge

*Invited mini-review*: No charge

*EBNEO commentary*: No charge

*Editorial*: No charge

*Letter to the editor*: No charge

*Perspective*: No charge

*Mini Commentary*: No charge

*Commentary*: No charge

*Essay*: No charge

*Reader's Forum*: No charge

*Book review*: No charge

*All Open access articles*: No charge for exceeding pages for any open access article

## **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 Open Access option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:  
CTA Terms and Conditions [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp)

### **For authors choosing Open Access**

If the Open Access option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA): Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services <https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing-and-open-access/licensing/licensing-info-faqs.html> and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

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

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

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

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

### **Open Access**

Open Access 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 Open Access, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive.

For the full list of terms and conditions please visit our website at: <http://wileyonlinelibrary.com/Open Access#Open Access Terms>.

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

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

### **Accepted Articles**

*Acta Paediatrica* now offers Accepted Articles for all articles within a short time of acceptance. Further to acceptance in *Acta Paediatrica*, the manuscripts of articles (excluding Quest for Diagnosis) are immediately made publicly available online. 'Accepted Articles' have been peer-reviewed and accepted for formal publication, but have not been subject to copyediting, composition or proof correction. The service has been designed to ensure the earliest possible circulation of research papers after acceptance. Accepted Articles appear in PDF format only and are given a Digital Object Identifier (DOI), which allows them to be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity and can continue to be used to cite and

access the article further to Early View publication (see below). More information about DOIs can be found online [here](#).

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

## **SUBMISSION**

### **Electronic Manuscripts**

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

### **ORCID**

As part of the journal's commitment to supporting authors at every step of the publishing process, *Acta Paediatrica* requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. Please see Wiley's resources on ORCID [here](#).

### **Manuscript Layout**

Please use these simple guidelines when preparing your electronic manuscript.

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

Double-space the entire manuscript. Prepare the manuscript with each of the following parts starting on a new page: (1) The title, with authors' names and affiliations (as a rule the number

of authors should be limited to six. The names of others who contributed to the article in varying degree should be mentioned under the heading 'Acknowledgements'), the address of the corresponding author and a short running title; (2) the abstract ending with one or two sentences of conclusion, summarizing the message of the article including keywords; (3) the text; (4) the references; (5) tables; (6) figure legends.

### **Language**

Manuscripts must be in English. Authors from non-English speaking countries are requested to have their text thoroughly checked by a competent person whose native language is English. Manuscripts may be rejected on the grounds of poor English. Revision of the language is the responsibility of the author.

### **Article Preparation Support**

**Wiley Editing Services** offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for **Preparing Your Article** for general guidance about writing and preparing your manuscript.

### **Notes/Footnotes**

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

### **Abbreviations**

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

### **Illustrations**

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



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

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

### Tables

Number tables with Arabic numerals.

### Title Page

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

Mechanics of breathing in the newborn (title)

L Andersson and K Pettersson (authors)

Department of Paediatrics, University Hospital, Lund, Sweden

Short title: Neonatal breathing

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

### Abstract

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

ABSTRACT

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

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

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

### Key Notes

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

### Text Pages

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

### References

This journal uses AMA reference style. [AMA Manual of Style](#).

### Reference Citations in Text

- Superscript reference numbers are placed after periods and commas and before colons and semicolons.
- Reference numbers should be in sequence.
- Use a hyphen to join the first and last numbers of a closed series.
- Use commas without spaces to separate other parts of a multiple citation.

### Reference List

Journal article  
with 1-6 authors

Hu P, Reuben DB. Effects of managed care on the length of time that elderly patients spend with physicians during ambulatory visits. *Med Care*. 2002;40(7):606-613.

Journal article with more than 6 authors	Geller AC, Venna S, Prout M, et al. Should the skin cancer examination be taught in medical school? <i>Arch Dermatol.</i> 2002;138(9):1201-1203.
--	--

---

Electronic journal article	Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. <i>Am J Med.</i> 2000;109(6):481-488. <a href="https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00545-3">https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00545-3</a> .
-------------------------------	--

---

For more information please see: **AMA Manual of Style**.

### **Proofs**

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

### **Early View**

*Acta Paediatrica* is covered by the Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a monthly issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles mean that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After issue publication, the DOI remains valid and can continued to be used to cite and access the article. More information about DOIs can be found at [\*\*http://www.doi.org/faq.html\*\*](http://www.doi.org/faq.html)

### **Wiley's Author Name Change Policy**

In cases where authors wish to change their name following publication, Wiley will update and republish the paper and redeliver the updated metadata to indexing services. Our editorial and production teams will use discretion in recognizing that name changes may be of a sensitive and private nature for various reasons including (but not limited to) alignment with gender identity, or as a result of marriage, divorce, or religious conversion. Accordingly, to protect the author's privacy, we will not publish a correction notice to the paper, and we will not notify co-

authors of the change. Authors should contact the journal's Editorial Office with their name change request.

### **Author Services**

Online production tracking is available for your article through Wiley-Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production so they don't need to contact the production editor to check on progress. Visit <http://authorservices.wiley.com/bauthor/author.asp> for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

Our helpful [guide](#) will make your paper more discoverable with **Search Engine Optimization**.

### **Article Promotion Support**

**Wiley Editing Services** offers professional video, design, and writing services to create shareable video abstracts, infographics, conference posters, lay summaries, and research news stories for your research – so you can help your research get the attention it deserves.

### **Offprints**

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

### **Privacy Policy**

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