

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP

CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI

**ASSINATURA METABOLÔMICA SALIVAR EM CRIANÇAS COM SÍNDROME
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS: ASPECTOS CLÍNICOS, METABÓLICOS
E DE SAÚDE BUCAL**

SÃO PAULO

2026

CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI

**ASSINATURA METABOLÔMICA SALIVAR EM CRIANÇAS COM SÍNDROME
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS: ASPECTOS CLÍNICOS, METABÓLICOS E DE
SAÚDE BUCAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista - UNIP, para a obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Lucia Feijo Ortolani

SÃO PAULO

2026

Alciati, Carla Alves de Siqueira.

Assinatura metabólica salivar em crianças com síndrome congênita do Zika vírus: aspectos clínicos, metabólicos e de saúde bucal / Carla Alves de Siqueira Alciati. - 2026.

52 f.: il. color. + CD-ROM.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2026.

Área de concentração: Clínica Odontológica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristina Lucia Feijó Ortolani.

1. Síndrome congênita do Zika vírus. 2. Saliva. 3. Metabólica. 4. Odontologia. 5. ¹H-RMN. 6. Zika. I. Ortolani, Cristina Lucia Feijó (orientadora). II. Título.

CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI

**ASSINATURA METABOLÔMICA SALIVAR EM CRIANÇAS COM SÍNDROME
CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS: ASPECTOS CLÍNICOS, METABÓLICOS
E DE SAÚDE BUCAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista - UNIP, para a obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Aprovado(a) em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cristina Lúcia Feijó Ortolani
Universidade Paulista – UNIP

Prof. Dr. Élcio Magdalena Giovani
Universidade Paulista – UNIP

Prof. Dr. Alfredo Mikael Conká Melo Mesquita
Universidade Paulista – UNIP

Profa. Dra. Tatiana Kelly Fidalgo
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Profa. Dra. Ana Rita de Toledo Pisa
Universidade de São Paulo – USP

Dedicatória

A Deus, que sustentou meus passos, fortaleceu minha fé e me permitiu chegar até aqui.

Aos meus pais, in memoriam, com profunda gratidão por todo o amor, pelos valores e pelos ensinamentos que me deixaram. Embora não estejam presentes para compartilhar este momento, permanecem em mim, nas minhas escolhas, na minha força e em cada conquista do meu caminho.

Aos meus filhos, Vítor e Gabriel, meu maior amor, minha força e a razão mais bonita para continuar acreditando nos meus sonhos.

À minha família, meu alicerce e meu porto seguro, que caminhou comigo quando este sonho ainda parecia distante.

Às crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus e às suas famílias, que, com generosidade e confiança, tornaram possível a realização deste estudo. Que o conhecimento construído a partir desta pesquisa possa contribuir para ampliar o olhar, o cuidado e a compreensão sobre suas necessidades e suas histórias.

A todos vocês, dedico esta conquista, com amor e gratidão.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, razão do meu existir, luz que ilumina cada passo e porto seguro nos dias de tempestade. Ao longo desta jornada, fui sustentada pela fé, e foi nela que encontrei forças para prosseguir. “Posso todas as coisas naquele que me fortalece” (Filipenses 4:13). Foi Ele quem me sustentou quando minhas forças se esgotaram, quem me carregou nos momentos de fraqueza e me cercou diariamente com Seu amor incondicional e infinito cuidado. Agradeço também por ter conduzido meus passos por caminhos que eu jamais imaginei percorrer, por abrir portas que eu sequer sabia que existiam. Hoje compreendo que, mesmo quando eu não entendia os rumos da caminhada, Sua mão permaneceu firme guiando meus passos e conduzindo-me exatamente para onde eu precisava estar. Esta conquista é reflexo da Sua graça sobre minha vida. A Ele, toda honra, toda glória e toda gratidão.

Aos meus pais, Carlos e Therezinha, *in memoriam*, minha eterna gratidão e saudade. Embora não estejam fisicamente presentes para compartilhar este momento, vivem em cada valor que me ensinaram, em cada escolha que faço e em cada conquista que alcanço. Foi com vocês que aprendi os princípios que orientam minha vida, a importância da honestidade, do trabalho, da perseverança e da fé. Tudo o que sou carrega um pouco de vocês. Esta conquista também é de vocês.

Aos meus filhos, Vítor e Gabriel, a maior bênção da minha vida. Vocês estiveram presentes em cada etapa desta caminhada, acompanhando de perto os desafios, as renúncias, as conquistas e os sonhos que fizeram parte desta jornada. Obrigada por compreenderem minhas ausências, por celebrarem minhas vitórias, por me apoiarem nos momentos difíceis e por estarem ao meu lado durante todos esses anos de dedicação, estudo e perseverança. Em muitos momentos, quando o caminho parecia mais difícil, foi em nossa família que encontrei forças para seguir em frente. Vocês renovam minha esperança, inspiram meus passos e me lembram diariamente do que realmente importa. Cada desafio enfrentado e cada conquista alcançada carregam também um pouco de vocês, porque nenhum sonho se constrói sozinho. Tenho imenso orgulho dos homens que vocês estão se tornando. Acompanhar seu crescimento, seus valores e a forma como enxergam o mundo é uma das maiores alegrias da minha vida. Vocês me ensinam diariamente sobre amor, generosidade,

coragem e propósito. Nada do que conquistei teria o mesmo significado sem a presença de vocês em minha vida. Esta tese representa uma realização acadêmica, mas também carrega a história de uma família que caminhou unida, enfrentando desafios e celebrando conquistas ao longo dos anos. Vocês são meu maior orgulho, minha maior motivação e o mais lindo presente que Deus me concedeu.

Aos meus irmãos, Marusa e Waldyr, por serem presença constante em minha vida. Obrigada pelo apoio incondicional, pelo incentivo, pelas palavras de encorajamento e por acreditarem em mim mesmo nos momentos em que eu mesma duvidei. O carinho, a confiança e a força que sempre recebi de vocês tornaram esta caminhada mais leve e mais segura.

À minha orientadora, Prof. Dra. Cristina Lúcia Feijó Ortolani, minha mais sincera e carinhosa gratidão. Obrigada por me conduzir com sabedoria ao longo desta jornada. Seus ensinamentos e conselhos permanecerão comigo por toda a vida, não apenas na minha trajetória acadêmica, mas também na forma como aprendi a enxergar desafios, oportunidades e o meu próprio potencial. Você me guiou, fortaleceu e encorajou em cada etapa deste caminho. Mais do que uma professora e orientadora, encontrei uma pessoa capaz de enxergar além dos desafios acadêmicos, oferecendo apoio humano, compreensão e cuidado. Sou profundamente grata pela dedicação com que acompanhou cada etapa deste trabalho, pela atenção aos detalhes e pelo compromisso constante com a excelência em tudo aquilo que eu realizava e apresentava. Com sua orientação, aprendi a caminhar com mais segurança, confiança e integridade. Sua presença foi fundamental para que este sonho se tornasse realidade, e levarei comigo, com muito carinho, tudo o que aprendi ao seu lado.

À Prof. Dra. Tatiana Kelly da Silva Fidalgo, minha gratidão pela parceria, pela confiança e pelos conhecimentos compartilhados ao longo desta trajetória. Cada ensinamento ampliou minha visão da pesquisa e transformou minha forma de compreender a ciência. Agradeço pela confiança depositada em mim e por todas as contribuições que enriqueceram este trabalho e minha formação. Levarei comigo os aprendizados construídos ao longo deste percurso e tudo aquilo que permanecerá vivo muito além desta tese.

À Prof. Dra. Ana Rita Pisa, minha sincera gratidão pelo apoio, acolhimento e incentivo ao longo desta caminhada. Obrigada por sua disponibilidade, generosidade e atenção em tantos momentos desta trajetória. Sua presença trouxe tranquilidade e confiança durante etapas importantes deste percurso. Agradeço pelo cuidado, pela compreensão e pelas palavras de incentivo que me ajudaram a seguir em frente. Sua contribuição foi muito valiosa para esta caminhada e para minha formação.

À Prof. Dra. Ana Paula Canedo Valente, do Centro Nacional de Ressonância Magnética Nuclear (CENABIO) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, minha sincera gratidão por abrir as portas de um dos mais importantes centros de pesquisa do país e possibilitar a realização das análises fundamentais para este estudo. Agradeço pela receptividade, pela confiança e pela oportunidade de vivenciar uma experiência científica tão enriquecedora, que contribuiu significativamente para o desenvolvimento desta pesquisa e para minha formação acadêmica.

À Associação Famílias de Anjos do Estado de Alagoas, minha mais profunda gratidão. Vocês abriram não apenas as portas para a realização desta pesquisa, mas também seus corações. Com vocês construí vínculos que levarei para toda a vida. Foi convivendo com cada criança e cada família que compreendi ainda mais a importância da ciência como instrumento de transformação, inclusão, cuidado e esperança. Obrigada pela confiança, pelo acolhimento e pela oportunidade de aprender tanto com cada um de vocês.

Meu agradecimento especial à presidente Alessandra e a toda a equipe da instituição, especialmente à Jéssica, à Alexandra e ao Paulo, que me acompanharam em tantos momentos desta trajetória e foram fundamentais para a realização das coletas e para o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pelo acolhimento, pela disponibilidade, pelo carinho e pelo compromisso com cada etapa desta pesquisa. Levarei comigo não apenas os resultados deste estudo, mas também os laços, os aprendizados e as memórias construídas ao longo desse caminho.

À equipe do Laboratório de Pesquisa da Universidade Paulista, especialmente à Natália, pela acolhida, disponibilidade e colaboração durante o desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pelo apoio, pelo profissionalismo e pela convivência harmoniosa ao longo desta jornada.

Aos meus queridos amigos e companheiros do Programa de Pós-Graduação da Universidade Paulista, minha sincera gratidão. Ao longo destes anos compartilhamos desafios, aprendizados, inseguranças, conquistas e sonhos. Obrigada por cada palavra de incentivo, por cada gesto de apoio, pelas trocas de conhecimento e pelas amizades construídas. Vocês me ajudaram a ser mais forte, a acreditar no meu potencial e a compreender que nenhum sonho se realiza sozinho. Levarei cada um de vocês comigo para toda a vida, não apenas como colegas de jornada acadêmica, mas como amigos que marcaram profundamente minha história.

Aos meus pacientes de São Paulo e de Paraty, que acompanharam minha trajetória com tanto carinho, incentivo e compreensão. Obrigada por torcerem por mim, por celebrarem minhas conquistas, por entenderem meus desafios e por me apoiarem durante esta caminhada. O afeto e a confiança de vocês foram uma fonte constante de motivação e inspiração.

A todos os amigos que, em algum momento, sentiram minha ausência, mas compreenderam a necessidade desse afastamento temporário. Obrigada pela amizade verdadeira, pela paciência, pelo apoio silencioso e por permanecerem presentes mesmo quando a rotina acadêmica exigiu tanto de mim. A compreensão e o carinho de vocês foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta pesquisa e para minha trajetória pessoal e profissional. Cada gesto de apoio, cada palavra de incentivo e cada oportunidade compartilhada ajudaram a tornar este sonho possível. Esta conquista não é apenas minha; ela pertence a todos aqueles que caminharam ao meu lado, acreditaram em mim e fizeram parte desta história.

Chegar até aqui exigiu dedicação, renúncias, perseverança e fé. Ao olhar para trás, vejo que esta tese representa muito mais do que uma conquista acadêmica. Ela carrega encontros, aprendizados, afetos, desafios superados e sonhos que se tornaram realidade. Cada pessoa mencionada nestas páginas deixou sua marca nesta trajetória e ocupa um lugar especial em meu coração.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

“Entrega o teu caminho ao Senhor; confia nele, e ele o fará.”

Salmos 37:5

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil metabolômico salivar de crianças com síndrome congênita do Zika vírus (SCZV) e investigar alterações metabólicas associadas à doença.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal e quantitativo, no qual foram analisadas amostras de saliva total não estimulada de crianças com idade entre 3 e 10 anos, sendo 52 com SCZV (G1) e 60 neurotípicas (G2). Foram coletados dados clínicos, sistêmicos e de saúde bucal, incluindo experiência e severidade de cárie (CPOD, ceod e CAST), presença de biofilme dentário, pH e fluxo salivar. Para todas as análises estatísticas foram desenvolvidos modelos próprios para cada necessidade. As amostras salivares foram coletadas no período matutino, sob jejum prévio, e centrifugadas a $10.000 \times g$, a 4°C , por 1 hora. Para o preparo das amostras destinadas à análise metabolômica, foram utilizados 540 μL de sobrenadante salivar e 60 μL de tampão fosfato (pH 7,0), contendo D_2O e DSS como referência de deslocamento químico. Os espectros de ^1H -RMN foram adquiridos em espectrômetro Bruker Avance III de 500 MHz, utilizando a sequência de pulsos ZGPR com presaturação para supressão do sinal da água. Os espectros foram processados no software *TopSpin* (Bruker BioSpin), incluindo correção de fase e linha de base. Os dados metabolômicos foram extraídos dos espectros utilizando o software AMIX (Bruker BioSpin), por meio da integração em intervalos espectrais de 0,03 ppm. A identificação dos metabólitos foi realizada pela comparação dos deslocamentos químicos e padrões espectrais com o Human Metabolome Database (HMDB). Os dados foram normalizados e submetidos ao escalonamento de Pareto. As análises estatísticas foram realizadas no MetaboAnalyst 5.0, empregando análises multivariadas por PCA e PLS-DA, com seleção das variáveis discriminatórias pelo VIP SCORE e análise univariada pelo teste t de Student, com correção FDR 0,001.

Resultados: Resultados: Os modelos de regressão linear para CAST, CPOD e ceod foram globalmente significativos (ANOVA, $p < 0,001$), apresentando capacidade explicativa (R^2) de 62,7%, 37,4% e 47,5%, respectivamente, indicando diferentes proporções da variabilidade explicada pelas variáveis incluídas em cada modelo, enquanto os modelos de biofilme e fluxo salivar não apresentaram associação estatisticamente significativa. Além das análises multivariadas, foi realizada análise estatística univariada para comparação individual dos metabólitos entre os grupos. As diferenças nas concentrações dos metabólitos foram avaliadas por meio do teste t de

Student para amostras independentes. Para controlar o risco de erro decorrente de múltiplas comparações, os valores de p foram ajustados pelo método da taxa de falsas descobertas (False Discovery Rate - FDR), sendo considerados estatisticamente significativos os metabólitos que apresentaram FDR de 0,001. A análise de componentes principais (PCA) evidenciou separação do perfil metabolômico entre os grupos, com PC1 e PC2 explicando conjuntamente 51,4% da variabilidade total, sendo observada diferença significativa no PC1 ($p = 0,001$). O modelo PLS-DA apresentou acurácia de 84,50%, R^2 de 77,15% e Q^2 de 50,25%. O G1 apresentou níveis aumentados de alanina, aminobutirato, arginina, fenilalanina, glicina, glicose, lactato, leucina, regiões de açúcares, succinato, tirosina, valina e N-acetilsugar, enquanto acetato, etanol e propionato apresentaram níveis reduzidos. O acetato apresentou a maior capacidade discriminatória entre os grupos. **Conclusão:** Crianças com SCZV apresentaram perfil metabolômico salivar distinto em relação às crianças neurotípicas, caracterizado por alterações relacionadas ao metabolismo de aminoácidos, metabolismo energético, imunometabolismo, neuroinflamação e interação microbiota-hospedeiro. Os achados reforçam o potencial da saliva como matriz biológica, de coleta simples e não invasiva, para investigação metabolômica da SCZV e ampliam a compreensão das alterações bioquímicas associadas à síndrome.

Palavras chave: Síndrome Congênita do Zika Vírus; saliva; metabolômica; odontologia; ^1H -RMN; Zika.

Abstract

Objective: To evaluate the salivary metabolomic profile of children with Congenital Zika Syndrome (CZS) and investigate metabolic alterations associated with the condition. **Materials and Methods:** This was an observational, analytical, cross-sectional, quantitative study in which unstimulated whole saliva samples were analyzed from children aged 3 to 10 years, including 52 children with CZS (G1) and 60 neurotypical children (G2). Clinical, systemic, and oral health data were collected, including caries experience and severity (DMFT, dmft, and CAST), presence of dental biofilm, salivary pH, and salivary flow rate. Specific statistical models were developed according to the requirements of each analysis. Saliva samples were collected in the morning after a fasting period and centrifuged at $10,000 \times g$ at 4°C for 1 hour. For preparation of samples for metabolomic analysis, 540 μL of salivary supernatant and 60 μL of phosphate buffer (pH 7.0), containing D_2O and DSS as a chemical shift reference, were used. The ^1H -NMR spectra were acquired using a 500 MHz Bruker Avance III spectrometer with the ZGPR pulse sequence and presaturation for water signal suppression. Spectra were processed using TopSpin software (Bruker BioSpin), including phase and baseline correction. Metabolomic data were extracted from the spectra using AMIX software (Bruker BioSpin) by integration into 0.03 ppm spectral bins. Metabolites were identified by comparing chemical shifts and spectral patterns with the Human Metabolome Database (HMDB). Data were normalized and Pareto-scaled. Statistical analyses were performed using MetaboAnalyst 5.0, including multivariate analyses by principal component analysis (PCA) and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA), selection of discriminant variables based on Variable Importance in Projection (VIP) scores, and univariate analysis using Student's t-test with an FDR correction of 0.001. **Results:** The linear regression models for CAST, DMFT, and dmft were globally significant (ANOVA, $p < 0.001$), with coefficients of determination (R^2) of 62.7%, 37.4%, and 47.5%, respectively, indicating different proportions of variability explained by the variables included in each model, whereas biofilm and salivary flow models showed no statistically significant association. In addition to the multivariate analyses, univariate statistical analysis was performed to individually compare metabolites between groups. Differences in metabolite concentrations were assessed using Student's t-test for independent samples. To control the risk of error arising from multiple comparisons, p-values were adjusted

using the False Discovery Rate (FDR) method, and metabolites with an FDR of 0.001 were considered statistically significant. Principal component analysis (PCA) showed separation of the metabolomic profiles between groups, with PC1 and PC2 jointly explaining 51.4% of the total variance and a significant difference observed in PC1 ($p = 0.001$). The PLS-DA model showed an accuracy of 84.50%, R^2 of 77.15%, and Q^2 of 50.25%. G1 showed increased levels of alanine, aminobutyrate, arginine, phenylalanine, glycine, glucose, lactate, leucine, sugar-region metabolites, succinate, tyrosine, valine, and N-acetyl sugars, whereas acetate, ethanol, and propionate levels were decreased. Acetate showed the highest discriminatory ability between the groups. **Conclusion:** Children with CZS exhibited a distinct salivary metabolomic profile compared with neurotypical children, characterized by alterations related to amino acid metabolism, energy metabolism, immunometabolism, neuroinflammation, and microbiota–host interactions. These findings reinforce the potential of saliva as a biological matrix that is simple and non-invasive to collect for metabolomic investigation of CZS and broaden the understanding of biochemical alterations associated with the syndrome.

Keywords: Congenital Zika Virus Syndrome; saliva; metabolomics; dentistry; ^1H NMR; Zika.

Sumário

Dedicatória.....	iv
Agradecimentos	v
Resumo	xi
Abstract.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome Congênita do Zika Vírus.....	2
1.2 Saúde Bucal na Síndrome Congênita do Zika Vírus.....	3
1.3 Padrões Salivares na Síndrome Congênita do Zika Vírus	4
1.4 Metabolômica	7
2 CONCLUSÃO GERAL	10
3 REFERÊNCIAS.....	12
ANEXOS	19

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome Congênita do Zika Vírus

A infecção pelo vírus Zika foi identificada pela primeira vez em 1947 na Floresta Zika, em Uganda, permanecendo por décadas associada a infecções esporádicas em regiões da África e da Ásia^{1,2}. A partir de 2014, o vírus passou a circular de forma mais ampla nas Américas, chegando ao Brasil e se disseminando rapidamente, especialmente na região Nordeste^{3,4}.

Em 2015, observou-se no Brasil um aumento expressivo no número de casos de microcefalia em recém-nascidos, o que levou à investigação da possível associação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gestação e o desenvolvimento de alterações neurológicas congênitas^{5,6}. Estudos subsequentes demonstraram forte evidência da relação causal entre a infecção materna pelo vírus Zika e o surgimento da Síndrome Congênita do Zika Vírus, um conjunto de alterações estruturais e funcionais decorrentes do tropismo viral por células progenitoras neurais^{5,7}.

O vírus Zika apresenta importante neurotropismo, sendo capaz de atravessar tanto a barreira placentária quanto a barreira hemato encefálica, alcançando o cérebro fetal em desenvolvimento. A infecção das células progenitoras neurais compromete sua proliferação e diferenciação, induz apoptose e reduz o crescimento cortical, originando alterações estruturais observadas na SCZV⁸.

O vírus Zika é uma doença causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. Os pacientes podem apresentar exantema maculopapular, prurido e febre baixa, ainda, cefaleia, hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta, dor e edema nos punhos e tornozelos⁸.

Além da microcefalia, diversas alterações estruturais do sistema nervoso central foram descritas, incluindo calcificações intracranianas, ventriculomegalia, malformações do desenvolvimento cortical, alterações do corpo caloso, mielinização tardia, hipoplasia do cerebelo e do tronco encefálico^{9,10,11}. Essas alterações estão, frequentemente, associadas a manifestações clínicas como: atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, epilepsia, deficiência visual e auditiva, alterações motoras e dificuldades cognitivas^{11,12,13}.

A microcefalia é definida como a redução do perímetro cefálico inferior a dois desvios-padrão da média esperada para a idade e sexo, refletindo o comprometimento do desenvolvimento cerebral e a redução do volume intracraniano^{4,14}. Essa medida

corresponde à circunferência occipito-frontal e constitui um importante indicador clínico do crescimento cerebral durante os períodos pré-natal e pós-natal^{1,3,7,14}.

As alterações neurológicas observadas em crianças com SCZV, incluem atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipertonia, espasticidade, limitações motoras e dificuldades cognitivas, comprometendo funções essenciais como alimentação, deglutição, comunicação e mobilidade^{11,13,15,16}. As crianças com microcefalia associada à SCZV, geralmente necessitam de cuidados multiprofissionais ao longo de toda a vida, envolvendo áreas como neurologia, fisioterapia, fonoaudiologia, nutrição e odontologia^{11,15,16}.

1.2 Saúde Bucal na Síndrome Congênita do Zika Vírus

Evidências sugerem que crianças com SCZV apresentam maior risco de desenvolver doenças bucais, associado a fatores como alterações neuromotoras, dificuldades alimentares e dependência de cuidadores para a realização da higiene oral^{15,16,17}.

Diversos estudos têm descrito manifestações bucais nessa população, incluindo atraso na erupção dentária, defeitos de esmalte, micrognatia, maloclusões, bruxismo, disfagia, traumatismos dentários e alterações musculares orofaciais¹⁶. Essas alterações podem comprometer a função mastigatória, dificultar higiene oral e favorecer o acúmulo de biofilme, aumentando a suscetibilidade ao desenvolvimento de cárie dentária e outras alterações bucais^{18,19,20}.

Além das alterações neurológicas, crianças com SCZV apresentam importantes manifestações bucais decorrentes do comprometimento do desenvolvimento craniofacial e das alterações funcionais associadas à síndrome. Um estudo longitudinal, demonstrou atraso na cronologia e alterações na sequência de erupção dentária, defeitos do desenvolvimento do esmalte, microdontia, agenesias dentárias, palato ogival, mordida aberta anterior, sangramento gengival e elevada frequência de bruxismo. Esses achados evidenciam que as repercussões da SCZV extrapolam o sistema nervoso central e atingem significativamente a cavidade oral, reforçando a necessidade de avaliação integrada das condições clínicas e salivares²¹.

Considerando que a SCZV envolve comprometimento neurológico crônico, alterações alimentares, possível uso de gastrostomia e uso contínuo de múltiplas medicações, é plausível supor que essas condições possam influenciar não apenas a condição clínica bucal, mas também os parâmetros salivares e o perfil metabólico da saliva^{16,17}.

1.3 Padrões Salivares na Síndrome Congênita do Zika Vírus

A saliva é um biofluido complexo, composto por 99% de água e 1% de sólidos, incluindo proteínas, peptídeos, enzimas, eletrólitos, imunoglobulinas, metabólitos de baixo peso molecular, DNA, RNA, lipídeos, hormônios e produtos derivados da microbiota oral, desempenhando importantes funções biológicas na manutenção da homeostase oral e refletindo alterações fisiológicas e patológicas do organismo. A secreção salivar é produzida pelas glândulas salivares maiores e menores. Além disso, a saliva se mistura ao fluido crevicular gengival, microrganismos orais e produtos metabólicos da microbiota, o que amplia o seu potencial como ferramenta diagnóstica, capaz de capturar mudanças metabólicas locais e sistêmicas^{22,23,24}.

A saliva é um fluido multifuncional, cujas principais funções incluem a proteção da mucosa oral e o auxílio do processo digestório. Suas propriedades físico-químicas permitem desempenhar funções essenciais, entre elas a manutenção do pH oral por meio da capacidade tampão, lubrificação dos tecidos bucais; facilitação da deglutição; participação na percepção do paladar; proteção da mucosa contra agentes químicos; contribuição para a fala e articulação dos sons²³.

A saliva desempenha papel fundamental na manutenção da homeostase da cavidade oral, atuando como um fluido biológico dinâmico que reflete tanto condições locais quanto sistêmicas diante da presença de componentes antimicrobianos, imunológicos e antioxidantes. Sendo assim a saliva reflete o estado fisiológico do organismo²³. Estudos recentes têm demonstrado que alterações na composição salivar podem estar associadas a diferentes condições clínicas, incluindo distúrbios neurológicos. Em crianças com microcefalia, especialmente aquelas afetadas pela SCZV, foi observado um desequilíbrio no estado redox salivar, caracterizado pelo aumento do estresse oxidativo e alterações nos mecanismos antioxidantes, sugerindo

que a saliva pode atuar como um importante indicador de alterações bioquímicas sistêmicas^{17,23,25,26,27}.

A saliva apresenta importantes vantagens em relação a outros biofluidos por permitir coleta simples, rápida e minimamente invasiva, de fácil armazenamento, com boa aceitação por crianças e indivíduos com limitações motoras, tornando esse biofluido importante para estudos clínicos e metabólicos em populações pediátricas²³.

Muitos fatores influenciam a composição salivar como idade, sexo, dieta, medicamentos ou doenças. Sendo necessário padronizar protocolos de coleta, preparo e análise das amostras, além de validar potenciais metabólitos salivares²⁸.

A saliva tem sido amplamente reconhecida como um biofluido altamente informativo para a investigação de processos fisiológicos e patológicos. Sua composição apresenta um potencial significativo como fonte de metabólitos diferencialmente expressos, tanto para doenças sistêmicas quanto para condições bucais, uma vez que muitos dos componentes presentes no sangue também podem ser detectados na saliva²³.

A manutenção de um fluxo salivar adequado é essencial para a saúde bucal. Reduções no fluxo salivar podem comprometer a capacidade de tampão da saliva, a proteção antimicrobiana e os processos de remineralização dentária. Em adultos, valores inferiores a 0,1 ml por minuto para saliva não estimulada e entre 0,5 e 0,7 ml por minuto para saliva estimulada, são frequentemente considerados indicativos de hipossalivação²⁹. Entretanto, há escassez de dados na literatura sobre os valores fisiológicos de fluxo salivar normal e limiar de hipossalivação em populações pediátricas, o que torna necessários estudos que investiguem essas variações em diferentes faixas etárias^{30,31}.

A mediana do fluxo na saliva não estimulada foi de 0,39ml/min e estimulada 0,74ml/min. Crianças maiores que sete anos apresentam maior fluxo salivar comparado a crianças menores e também comparado a saliva estimulada, relatando estabilização do fluxo entre 7 e 12 anos. O fluxo salivar adequado é essencial para saúde bucal. A idade deve ser considerada na interpretação do fluxo. Além das doenças bucais, alterações no fluxo salivar podem indicar modificações em condições sistêmicas³².

O perfil metabólico salivar varia conforme a idade e a erupção dentária, sendo útil para monitorar mudanças fisiológicas durante a infância. Essa alteração pode estar associada a maturação das glândulas salivares e a colonização progressiva da superfície oral por microrganismos. Fatores fisiológicos, patológicos e ambientais podem modificar tanto a quantidade quanto a composição da saliva estimulada e não estimulada, refletindo condições locais e sistêmicas. As células acinares são responsáveis pelo volume secretado, enquanto as células ductais influenciam sua composição. A produção salivar é controlada pelos sistemas nervosos parassimpático e simpático. O aumento do fluxo entre saliva estimulada e não estimulada em crianças acima de 8 anos reforçam a necessidade de estabelecer valores de referência por faixa etária e não um único valor para toda infância. Compreender a produção salivar em crianças é essencial para estabelecer valores normais de fluxo nessa população. Não há consenso sobre valores de hipossalivação em crianças e o fluxo deve ser interpretado considerando idade, tipo de coleta e condições fisiológicas da infância, essa lacuna decorre de pequeno número de estudos populacionais que avaliam o fluxo salivar normal considerando o *status* de cárie dentária em crianças^{32,33}.

Paralelamente, evidências indicam que componentes salivares, como proteínas e outros constituintes bioativos, exercem papel relevante na modulação do biofilme e na proteção contra a cárie dentária na infância, estando diretamente relacionados ao risco e à progressão da doença^{34,35,36,37,38,39}.

Dessa forma, o estudo do metaboloma salivar possibilita a identificação de assinaturas metabólicas associadas a diferentes estados de saúde e doença^{23,40,41}. Ao utilizar a saliva como ferramenta diagnóstica para condições sistêmicas, é fundamental considerar o estado de saúde bucal do indivíduo. Alterações metabólicas decorrentes de doenças orais, como a cárie dentária ou doenças periodontais, podem influenciar significativamente o perfil metabólico salivar e, consequentemente, interferir na interpretação de biomarcadores sistêmicos^{23,42,43}.

Nesse contexto, a investigação integrada do perfil salivar, incluindo parâmetros físico-químicos e abordagens mais abrangentes como a metabolômica, pode contribuir para a identificação de biomarcadores associados tanto às condições sistêmicas quanto à saúde bucal, ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos na suscetibilidade à cárie em populações com comprometimentos neurológicos.

1.4 Metabolômica

A metabolômica é definida como o estudo sistemático do metaboloma, compreendido como o conjunto de pequenas moléculas de baixo peso molecular resultantes da atividade metabólica celular, incluindo aminoácidos, lipídeos, açúcares, ácidos orgânicos e intermediários energéticos, por representar o produto final da interação entre genoma, proteoma e ambiente, o metaboloma configura-se como um dos níveis mais próximos do fenótipo biológico, refletindo alterações funcionais em tempo real^{44, 45,46}.

Nas últimas décadas, a metabolômica tem sido amplamente aplicada na investigação de doenças metabólicas, inflamatórias, infecciosas e neurológicas, contribuindo para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes^{40,46,47}. Essa abordagem permite tanto a identificação de padrões moleculares (*metabolic fingerprints*), capazes de discriminar grupos biológicos distintos, quanto a investigação direcionada de vias metabólicas específicas⁴⁸.

A análise metabolômica consiste na identificação e quantificação simultânea de metabólitos de baixo peso molecular, refletindo a interação entre fatores genéticos, ambientais, microbiológicos e comportamentais^{44,45,47}. Além disso, a metabolômica permite análise qualitativa e quantitativa de metabólitos de baixo peso molecular, contribuindo para investigação de doenças sistêmicas e bucais^{39,40,47}.

Entre as técnicas analíticas utilizadas para identificação de metabólitos em biofluidos, destaca-se a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton, ¹H-RMN, também denominada *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance*. Essa técnica permite a detecção simultânea de múltiplos metabólitos presentes em amostras biológicas com alta reprodutibilidade e mínima preparação das amostras^{49,50,51,52,53}.

A espectroscopia de ¹H-RMN aplicada à saliva possibilita a identificação de diversos metabólitos de baixo peso molecular envolvidos em processos metabólicos bacterianos e celulares, contribuindo para a caracterização do perfil metabolômico salivar. A análise desses perfis metabólicos possibilita a investigação de alterações bioquímicas associadas a fatores clínicos, ambientais e sistêmicos permitindo uma visão integrada do estado metabólico do organismo^{50,51,52,53,54,55}.

Diante do impacto sistêmico e neurológico da SCZV, associado às alterações bucais e a possível modulação do ambiente salivar torna-se relevante investigar o perfil metabolômico dessas crianças. A identificação de alterações metabólicas associadas à SCZV poderá contribuir para melhor compreensão dos processos biológicos envolvidos na doença, além de auxiliar na identificação de potenciais metabólicos relacionados as condições sistêmicas e bucais dessa população.

2 CONCLUSÃO GERAL

O presente estudo contribuiu para ampliar a compreensão das alterações bioquímicas associadas à Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV), demonstrando que crianças com a síndrome apresentam assinatura metabolômica salivar distinta em relação às crianças neurotípicas.

As alterações identificadas envolveram principalmente metabólitos relacionados ao metabolismo de aminoácidos, metabolismo energético, imunometabolismo, neuroinflamação e interação microbiota–hospedeiro, evidenciando uma reorganização metabólica complexa associada à SCZV. Entre os metabólitos avaliados, o acetato apresentou a maior capacidade discriminatória entre os grupos, encontrando-se reduzido no grupo com SCZV. Alterações em aminoácidos, açúcares e ácidos orgânicos também contribuíram para a diferenciação do perfil metabolômico.

A integração dos achados metabolômicos com os parâmetros salivares (pH e fluxo salivar) e de saúde bucal (CPOD, ceod e CAST) demonstrou que as alterações bioquímicas identificadas não corresponderam necessariamente a maior experiência ou severidade de cárie, reforçando o caráter multifatorial da doença. Dessa forma, o perfil metabolômico salivar deve ser interpretado em conjunto com fatores clínicos, salivares, comportamentais e relacionados ao hospedeiro.

Os metabólitos relacionados à atividade microbiana, particularmente acetato, propionato, lactato e succinato, associados às alterações em açúcares e aminoácidos, sugerem modificações na atividade metabólica da microbiota oral e na interação microbiota–hospedeiro, sem permitir inferir, isoladamente, alterações na composição do microbioma.

Por fim, a saliva demonstrou ser uma matriz biológica não invasiva e promissora para a investigação metabolômica da SCZV. A caracterização dessa assinatura metabolômica amplia a compreensão das repercussões sistêmicas e bucais associadas à síndrome e fornece subsídios para futuras investigações sobre seus mecanismos biológicos e possíveis aplicações da metabolômica salivar no acompanhamento dessa população.

3 REFERÊNCIAS

1. Gorshkov K, Shiryayev SA, Fertel S, Lin YW, Huang CT, Pinto A, Farhy C, Strongin AY, Zheng W, Terskikh AV. Zika Virus: Origins, Pathological Action, and Treatment Strategies. *Front Microbiol.* 2019 Jan 7;9:3252. doi: 10.3389/fmicb.2018.03252.
2. Tajik S, Farahani AV, Ardekani OS, Seyedi S, Tayebi Z, Kami M, Aghaei F, Hosseini TM, Nia MMK, Soheili R, Letafati A. Zika virus tropism and pathogenesis: understanding clinical impacts and transmission dynamics. *Virol J.* 2024 Oct 29;21(1):271. doi: 10.1186/s12985-024-02547-z.
3. Yuji Sasazaki F, Tudella GCN, de Oliveira-Filho EF, Lopes TRR, Carmo RF, Flores EF, Silva Júnior JVJ. Ten years of Zika in Brazil: achievements, challenges and perspectives. *Virol J.* 2026 Mar 2;23(1):57. doi: 10.1186/s12985-026-03093-6.
4. França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):891-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3.
5. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, Ribeiro EM, Ventura LO, Neto NN, Arena JF, Rasmussen SA. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1;171(3):288-295. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982.
6. Abtibol-Bernardino MR, Peixoto LFAA, Castilho MDC, Bôtto-Menezes CHA, Benzecry SG, Otani RH, Rodrigues GRI, Chaves BCS, Oliveira GA, Rodrigues CS, Martinez-Espinosa FE, Alecrim MDGC. Would Zika virus Infection in Pregnancy Be a Sentence of Poor Neurological Prognosis for Exposed Children? Neurodevelopmental Outcomes in a Cohort from Brazilian Amazon. *Viruses.* 2022 Nov 28;14(12):2659. doi: 10.3390/v14122659.
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects-Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016 May 19;374(20):1981-7. doi: 10.1056/NEJMSr1604338.
8. de Oliveira DN, Lima EO, Melo CFOR, Delafiori J, Guerreiro TM, Rodrigues RGM, Morishita KN, Silveira C, Muraro SP, Souza GF, Vieira A, Silva A, Batista RF, Doriqui MJR, Sousa PS, Milanez GP, Proença-Módena JL, Cavalcanti DP, Catharino RR. Inflammation markers in the saliva of infants born from Zika-infected mothers: exploring potential mechanisms of microcephaly during fetal development. *Scientific Reports.* 2019;9:13606. doi:10.1038/s41598-019-49796-5.
9. Aragao MFV, Linden VVD, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus

- related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901. doi: 10.1136/bmj.i1901.
10. Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Souza WV, Montarroyos UR, Melo APL, et al; Investigators from the Microcephaly Epidemic Research Group; Brazilian Ministry of Health; Pan American Health Organization; Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira; State Health Department of Pernambuco. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a casecontrol study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18(3):328-336. doi: 10.1016/S14733099(17)30727-2. Epub 2017 Dec 11. Erratum in: *Lancet Infect Dis*.; 18(2):139. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30001-X.
 11. Martelli CMT, Cortes F, Brandão-Filho SP, Turchi MD, Souza WV, Araujo TVB, et al. Clinical spectrum of congenital Zika virus infection in Brazil: Update and issues for research development. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2024;57:e00301. doi:10.1590/00378682-0153-2024.
 12. Linden VVD, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HVDL, Filho ELR, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(47):1343-1348. doi: 10.15585/mmwr.mm6547e2.
 13. Christoff RR, Quintanilha JH, Ferreira RO, Ferreira JC, Guimarães DM, Valério-Gomes B, et al. Congenital Zika virus infection impairs corpus callosum development. *Viruses*. 2023;15(12):2336. doi:10.3390/v15122336.
 14. Ju X, Mossey P, Ayoub A. 3D head shape feature analysis of Zika-infected children. *Viruses*. 2024;16(9):1406. doi:10.3390/v16091406.
 15. Rodrigues CS, Souza RKS, Neto CVR, Otani RH, Batista DM, Maia AKNO, et al. Clinical and acoustic alterations of swallowing in children exposed to Zika virus during pregnancy in a cohort in Amazonas, Brazil: a case series study. *Viruses*. 2023;15(12):2363. doi:10.3390/v15122363.
 16. Silva LVO, de Arruda JAA, Hashizume LN, Abreu MHNG, Borges-Oliveira AC. Oral conditions of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome: a cross-sectional study. *Braz Oral Res*. 2024;38:e020. doi:10.1590/1807-3107bor2024.vol38.0020.
 17. Sosa-Acosta P, Quiñones-Vega M, Guedes JS, Rocha D, Guida L, Vasconcelos Z, et al. Multiomics Approach Reveals Serum Biomarker Candidates for Congenital Zika Syndrome. *J Proteome Res*. 2024; 23(4):1200-1220. doi: 10.1021/acs.jproteome.3c00677.

18. Martignon S, Roncalli AG, Alvarez E, Aránguiz V, Feldens CA, Buzalaf MAR. Risk factors for dental caries in Latin American and Caribbean countries. *Braz Oral Res.* 2021;35(suppl 1):e053. doi:10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0053.
19. Fejerskov O, Nyvad B, Kidd E. Dental caries: the disease and its clinical management. 3rd ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2015.
20. Schwendicke F, Dörfer CE, Schlattmann P, Page LF, Thomson WM, Paris S. Socioeconomic inequality and caries. *J Dent Res.* 2015;94(1):10-8. doi: 10.1177/0022034514557546.
21. Medina DT, dos Santos APP, Rodrigues FMDF, de Oliveira BH. Oral manifestations of congenital Zika virus infection in children with microcephaly: 18-month follow-up case series. *Spec Care Dentist.* 2022;42(4):343-351. doi:10.1111/scd.12681.
22. Fidalgo TK, Freitas-Fernandes LB, Angeli R, Muniz AM, Gonsalves E, Santos R, et al. Salivary metabolite signatures of children with and without dental caries lesions. *Metabolomics.* 2013;9(3):657-66. doi:10.1007/s11306-012-0484-7.
23. Shaar AA, Hamadeh O, Ali A. Saliva and serum biomarkers in oral diseases: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(52):e41072. doi: 10.1097/MD.00000000000041072.
24. Ferrari E, Gallo M, Spisni A, Antonelli R, Meleti M, Pertinhez TA. Human Serum and Salivary Metabolomes: Diversity and Closeness. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(23):16603. doi: 10.3390/ijms242316603.
25. Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiol Rev.* 2019; 99(4):1819-1875. doi: 10.1152/physrev.00035.2018.
26. Chen Y, Xu W, Zhang W, Tong R, Yuan A, Li Z, et al. Plasma metabolic fingerprints for large-scale screening and personalized risk stratification of metabolic syndrome. *Cell Rep Med.* 2023; 4(7):101109. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101109.
27. Alves TM, Barbieri CM, Gomes MA, Araujo HC, Visquette NO, Louzada LPA, et al. Alteration on redox status in saliva of microcephaly children. *Research, Society and Development.* 2021;10(7):e40010716796. doi:10.33448/rsd-v10i7.16796.
28. Garcia PN, de Souza MM, Izidoro MA, Juliano L, Lourenço SV, Coutinho-Camillo CM. Saliva metabolomics: concepts and applications in oral disorders. *Clinical Oral Investigations.* 2024; 28:579. doi:10.1007/s00784-024-05990-y.

-
29. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Dec 22;11:45-51. doi: 10.2147/TCRM.S76282.
 30. Sivakumar A, Narayanan R. Comparison of salivary flow rate, pH, buffering capacity, and secretory immunoglobulin A levels between children with early childhood caries and caries-free children. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2024;17(3):334-40. doi:10.5005/jp-journals10005-2751.
 31. Dame ZT, Aziat F, Mandal R, Krishnamurthy R, Bouatra S, Borzouie S, Guo AC, Sajed T, Deng L, Lin H, Liu P, Dong E & Wishart DS. The human saliva metabolome. *Metabolomics*. 2015;11(6):1864-1883. doi:10.1007/s11306-015-0840-5.
 32. Araújo CS, Silva ACL, Freitas-Fernandes LB, Maia LC, Fidalgo TKS, Valente AP. Untargeted stimulated and unstimulated salivary metabolomics and saliva flow rate in children. *Clinical Oral Investigations*. 2024;28(9):489. doi:10.1007/s00784-024-05883-0.
 33. Dos Santos Letieri A, Siqueira WL, Solon-de-Mello M, Masterson D, Freitas-Fernandes LB, Valente AP, Ribeiro de Souza IP, da Silva Fidalgo TK, Maia LC. A critical review on the association of hyposalivation and dental caries in children and adolescents. *Arch Oral Biol*. 2022 Dec; 144:105545. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105545.
 34. Pitts NB, Twetman S, Fisher J, Marsh PD. Understanding dental caries as a noncommunicable disease. *Br Dent J*. 2021;231(12):749-53. doi:10.1038/s41415-021-3775-4.
 35. Cui S, Akhter R, Yao D, Peng XY, Feghali MA, Chen W, et al. Risk factors for dental caries experience in children and adolescents with cerebral palsy—a scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(13):8024. doi:10.3390/ijerph19138024.
 36. Pérez-Reyes A, Becerra-Ruiz JS, Guzmán-Flores JM. Influence of Behavioral and Sociodemographic Factors on Dental Caries in Mexican Children. *Pediatr Rep*. 2025;17(2):40. doi: 10.3390/pediatric17020040.
 37. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007;369(9555):51-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2.
 38. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CY. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):128-41. doi: 10.1111/prd.12100.

-
39. Letieri AS, Freitas-Fernandes LB, Souza IPR, Valente AP, Fidalgo TKS. Metabolomic signatures of in vitro biofilm maturation of *Streptococcus mutans*. *Curr Microbiol*. 2022;79(3):86. doi:10.1007/s00284-022-02778-9.
 40. Zhao X, Chen X, Lu Y, Zhou Z, Lin P, Lin Y, et al. Saliva metabolomics: a non-invasive frontier for diagnosing and managing oral diseases. *J Transl Med*. 2025; 23(1):582. doi: 10.1186/s12967-025-06587-z.
 41. Tahmassebi JF, Curzon MEJ. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(9):613-617. doi:10.1017/S001216220300113X.
 42. Jaago M, Pupina N, Rähni A, Pihlak A, Sadam H, Vrana NE, et al. Antibody response to oral biofilm is a biomarker for acute coronary syndrome in periodontal disease. *Commun Biol*. 2022;5(1):205. doi: 10.1038/s42003-022-03122-4.
 43. Grassl N, Kulak NA, Pichler G, Geyer PE, Jung J, Schubert S, et al. Ultra-deep and quantitative saliva proteome reveals dynamics of the oral microbiome. *Genome Med*. 2016; 8(1):44. doi: 10.1186/s13073-016-0293-0.
 44. Chen Y, Li EM, Xu LY. Guide to metabolomics analysis: a bioinformatics workflow. *Metabolites*. 2022;12(4):357. doi:10.3390/metabo12040357.
 45. Canuto GAB, Costa JL da, Cruz PLR da, Souza ARL de, Faccio AT, Klassen A, et al. Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. *Quim Nova*. 2018;41(1):75-91. doi:10.21577/0100-4042.20170134.
 46. Zhang A, Sun H, Wang X. Saliva metabolomics opens door to biomarker discovery. *Appl Biochem Biotechnol*. 2012;168(6):1718-1727. doi: 10.1007/s12010-012-9891-5.
 47. Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(7):451-459. doi: 10.1038/nrm.2016.25.
 48. da Silva Fidalgo TK, Valente AP. Salivary Fingerprint in the Metabolomics Era: Potential and Challenges. *Metabolites*. 2025 Aug 12;15(8):545. doi: 10.3390/metabo15080545.
 49. Fidalgo TKS, Freitas-Fernandes LB, Marques BBF, Araújo CS, Silva BJ, Guimarães TC, et al. Salivary Metabolomic Analysis Reveals Amino Acid Metabolism Shift in SARS-CoV2 Virus Activity and Post-Infection Condition. *Metabolites*. 2023; 13(2):263. doi: 10.3390/metabo13020263.

-
50. Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*. 1999; 29(11):1181-9. doi: 10.1080/004982599238047.
 51. Setti G, Gambini A, Righi V, Mucci A, Pertinhez TA, Ferrari E, et al. Tissue and Salivary NMR Metabolomics in Reticular-Type Oral Lichen Planus. *NMR Biomed*. 2025; 38(10):e70137. doi: 10.1002/nbm.70137.
 52. Emwas AH, Roy R, McKay RT, Tenori L, Saccenti E, Gowda GAN, et al. NMR spectroscopy for metabolomics research. *Metabolites*. 2019;9(7):123. doi: 10.3390/metabo9070123.
 53. Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancerspecific profiles. *Metabolomics*. 2010 Mar;6(1):78-95. doi: 10.1007/s11306-009-0178-y.
 54. Bel'skaya LV. Metabolic Portrait of Breast Cancer in Mixed Saliva. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2026; 31(2):47739. doi: 10.31083/FBL47739.
 55. Foratori-Junior GA, Guennec AL, Fidalgo TKDS, Jarvis J, Mosquim V, Buzalaf MAR, et al. Comparison of the Metabolic Profile between Unstimulated and Stimulated Saliva Samples from Pregnant Women with/without Obesity and Periodontitis. *J Pers Med*. 2023 Jul 11;13(7):1123. doi: 10.3390/jpm13071123

ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Menores de Idade

Caro Responsável/Representante Legal:

Gostaríamos de obter o seu consentimento para o menor _____, participar

como voluntário da pesquisa intitulada Prevalência à cárie dentária: Uma Análise de Biomarcadores Salivares como Indicadores de Risco em crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus, que se refere a um projeto de pesquisa.

O estudo será feito da seguinte maneira: vamos ter acesso aos seus dados no prontuário e o responsável pela criança informará dados por entrevista para preencher ficha. Vamos coletar a saliva da boca por pipetas colocadas na bochecha e embaixo da língua e levar ao laboratório para confirmar ou não a presença de biomarcadores específicos e o perfil metabólico salivar.

A sua participação será nas seguintes etapas: você permitirá que os pesquisadores tenham acesso aos seus dados e realize coleta de saliva na sua boca com pipetas. Segundo a resolução do CNS 466/2012 toda pesquisa com seres humanos envolve riscos, porém, no presente estudo estes serão mínimos. Há a possibilidade de constrangimento ou inibição e desconforto por ficar com a boca aberta para a realização da coleta de saliva, mas será rápida e indolor, em única visita. A inclusão da análise por RMN não implica riscos adicionais, pois será realizada exclusivamente nas amostras de saliva já coletadas.

Os benefícios relacionados à participação da pesquisa serão: passar por avaliação bucal antes da coleta de amostras e seguir em tratamento com odontólogos na Afaeal, para execução de procedimentos odontológicos, conforme necessidade. A análise metabolômica poderá contribuir para o avanço do conhecimento científico sobre a saúde bucal de crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus.

Gostaríamos de deixar claro que a participação é voluntária e que poderá deixar de participar ou retirar o consentimento, ou ainda descontinuar a participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo de qualquer natureza.

Desde já, agradecemos a atenção e a participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações.

Esse termo terá suas páginas rubricadas pelo pesquisador principal e será assinado em duas vias, das quais uma ficará com o participante e a outra com pesquisador principal.

Eu, _____ (nome do responsável ou representante legal), portador do RG nº: _____, confirmo que Carla Alves de Siqueira Alciati explicou-me os objetivos desta pesquisa, bem como, a forma de participação. As alternativas para participação do menor _____ (nome do participante da pesquisa menor de idade) também foram discutidas. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento, portanto, eu concordo em dar meu consentimento para o menor participar como voluntário desta pesquisa.

Local e data: _____, _____ de _____ de 2026.

(Assinatura responsável ou representante legal)

Eu, _____ (nome do membro da equipe que apresentar o TCLE) obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do sujeito da pesquisa ou representante legal para a participação na pesquisa.

Dr^a Carla Alves de Siqueira Alciati

ANEXO 2 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (T.A.L.E.)

Oi! Tudo bem?



Nós queremos te contar um pouquinho sobre o que vamos fazer com você e por que é importante! Nós estamos realizando uma pesquisa para entender como a saliva, que é aquela aguinha que fica dentro da sua boca, pode ajudar a manter os seus dentes e a sua boca saudáveis.

O que vamos fazer?

Primeiro, vamos pedir para você abrir a boca e, com um copinho ou um potinho especial, vamos pegar um pouquinho da sua saliva, que é como uma amostra de água da boca. Isso não dói e é bem rapidinho. Não precisa se preocupar!



Depois, essa saliva vai ser analisada para ver se ela está “equilibrada”. Vamos olhar três coisas:

1. O pH – É como saber se a sua saliva está muito ácida ou não. Se estiver equilibrada, isso é ótimo para os seus dentes!
2. O fluxo de saliva – Vamos ver se você tem bastante saliva. Ter saliva suficiente ajuda a proteger os dentes.
3. Biomarcadores salivares – São algumas coisinhas que a sua saliva pode ter e que nos ajudam a entender melhor a saúde da sua boca.



Por que estamos fazendo isso?



Queremos descobrir como a saliva pode proteger os seus dentes, ajudando a evitar as cáries e outros probleminhas na boca. Assim, podemos te ajudar a manter um sorriso sempre bonito e saudável!

Você precisa fazer alguma coisa?

Só pedimos que você abra a boca e deixe a gente coletar a saliva. É bem fácil e rapidinho! E, se em algum momento você não quiser continuar, pode nos avisar, que paramos na hora. O mais importante é que você se sinta à vontade.

Se você tiver

Espaço para Desenho

ANEXO 3 – Questionário Socioeconômico

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

P.XX Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

INSTRUÇÃO: Todos os itens devem ser perguntados pelo entrevistador e respondidos pelo entrevistado.

Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

Itens de conforto	Não possui	Quantidade que possui			
		1	2	3	4+
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					
Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					

Trabalhador Doméstico	Não tem	1	2	3	4+
Quantidade de trabalhadores mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
1	Rede geral de distribuição
2	Poço ou nascente
3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
1	Asfaltada/Pavimentada
2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto/Primário Incompleto
Fundamental I completo / Fundamental II Incompleto	Primário Completo/Ginásio Incompleto
Fundamental completo/Médio Incompleto	Ginásio Completo/Colegial Incompleto
Médio completo/Superior incompleto	Colegial Completo/Superior Incompleto
Superior completo	Superior Completo

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de R\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa).

Nenhum critério estatístico, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações frequentes do tipo “... *conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas pelo critério é classe B...*” não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem, porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da adequação do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas.

ANEXO 4 – Questionários Clínicos

ceo-d

cariados, indicados para exodontia, obturados

1. Qual a sala e o ano letivo da criança que a criança está cursando?

2. Nome da criança?

3. Qual a idade da criança?

4. Qual o gênero da criança ?

Marcar tudo o que for aplicável.

☐ Feminino

☐ Masculino

5. Quantos dentes a criança possui ?

6. Quantos dentes cariados a criança possui? Quais são

7. Quantos dentes restaurados a criança possui? Quais são ?

8. Quantos dentes com indicação para exodontia a criança possui? Quais são?

9. Área reservada para observações adicionais

CPOD

Dados para índice CPOD * Indica uma pergunta obrigatória

1. Nome e Sobrenome *

2. Idade *

3. Sexo *

Marcar apenas uma oval.

☐

Feminino

☐

Masculino

4. Nº da turma *

5. Nome da Escola *

6. Quantos dentes a criança possui?

7. Qual a dentição que a criança possui?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Decídua
- ☐ Mista
- ☐ Permanente

8. A criança **possui dentes cariados**?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

9. Quantos e quais dentes são cariados?

10. A criança **possui dentes restaurados**?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

11. Quantos e quais são os dentes restaurados?

12. A criança **possui dentes extraídos**?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

13. Quantos e quais dentes extraídos?

14. Foi necessário **tratamento ART**?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

15. Quantos e quais dentes foi necessário o tratamento de ART?

Formulários

Índice de CAST

Caries Assessment Spectrum and Treatment * Indica uma pergunta obrigatória

1. Nome e Sobrenome *

2. Idade *

3. Sexo *

Marque todas que se aplicam.

☐

Feminino

☐

Masculino

4. Nº da Turma *

5. Nome da Escola *

6. Quantos dentes a criança possui ?

7. Qual a dentição que a criança se encontra?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Decídua
- ☐ Mista
- ☐ Permanente

8. Possui lesões de Cárie?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

9. Quantos e quais dentes cariados que possuem lesão cariada?

10. Possui selantes em fósulas e fissuras?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não

11. Quantos e quais são os dentes que possuem selante em fósulas e fissuras?

12. Possui dentes restaurados?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

13. Quantos e quais são os dentes restaurados?

14. Possui restauração sem envolvimento de polpa?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

15. Quantos e quais são os dentes com restauração sem envolvimento de polpa?

16. Possui alteração visual no esmalte sem envolvimento de dentina?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

17. Quantos e quais são os dentes que possuem alteração visual no esmalte sem envolvimento de dentina?

18. Possui cárie com descoloração da dentina visível através do esmalte com ou sem cavitação visível?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

19. Quantos e quais são os dentes com descoloração da dentina visível do esmalte?

20. Possui cavitação da dentina sem envolvimento pulpar?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

21. Quantos e quais são os dentes que possuem cavitação da dentina sem envolvimento pulpar?

22. Possui cavitação atingindo a câmara pulpar?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

23. Quantos e quais são os dentes que possuem cavitação atingindo a câmara pulpar ?

24. Possui abscesso/fístula. Lesões com pus contendo ou não inchaço com comprometimento pulpar?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

25. Quantos e quais dentes possuem abscesso/fístula?

26. Possui dente removido devido à cárie?

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

27. Quantos e quais dentes foram removidos devido a cárie?

28. Possui lesões não correspondentes às descrições anteriores? Exemplo: Lesões de manchas brancas ? ...

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

29. Quantos e quais dentes possuem lesões não correspondentes as descrições anteriores ?

30. Área reservada para acréscimo de alguma observação:

Anamnese Odontológica Infantil

Deve ser respondida pelo responsável com os dados da criança.

Dados da Criança:

Nome completo: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Sexo: _____

Nome do responsável: _____

Telefone de contato: (____) _____

Histórico de Saúde da Criança:

1. A criança já visitou um dentista antes? ☐ sim ☐ não

Quando foi a última vez? _____

Motivo da última visita? _____

2. A criança tem ou já teve alguns dos seguintes problemas de saúde?

- Alergias: ☐ sim ☐ não
- Diabetes: ☐ sim ☐ não
- Problemas cardíacos: ☐ sim ☐ não
- Problemas respiratórios - asma ou bronquite? ☐ sim ☐ não
- Problemas de coagulação sanguínea: ☐ sim ☐ não
- Outras condições médicas importantes? ☐ sim ☐ não

Se sim, quais? _____

Hábitos Bucais:

1. Com que frequência a criança escova os dentes?

☐ uma vez ao dia

☐ duas vezes por dia

☐ mais de duas vezes ao dia

☐ raramente

2. A criança usa fio dental? ☐ sim ☐ não *Se sim, com qual frequência?* _____

3. A criança tem hábitos de chupar dedo ou chupeta? ☐ sim ☐ não

4. A criança range ou aperta os dentes? ☐ sim ☐ não

5. A criança mastiga objetos (brinquedos ou lápis)?

☐ sim ☐ não

Alimentação:

1. A criança consome muitos alimentos doces (balas, chocolates, refrigerantes)?

☐ sim ☐ não *Se sim, com que frequência?* _____

2. A criança tem algum tipo de restrição alimentar ou dieta especial?

☐ sim ☐ não *Se sim, qual?* _____

Outras Informações:

1. Há algo mais que você gostaria de informar sobre a saúde bucal ou geral da criança?

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável

ANEXO 5 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Prevalência à cárie dentária: Uma Análise de Biomarcadores Salivares como Indicadores de Risco em crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus

Pesquisador: CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 84331124.6.0000.5512

Instituição Proponente: ASSOCIACAO UNIFICADA PAULISTA DE ENSINO RENOVADO OBJETIVO-

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 8.406.470

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos „Apresentação do projeto“, „Objetivo da pesquisa“ e „Avaliação dos riscos e benefícios“ foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO__2772642_E1) e/ou do Projeto Detalhado reestruturado.

Resumo

O Vírus Zika é um arbovírus da família Flaviviridae carregado pelo *Aedes aegypti*, e em 2015 ocorreu um surto no Brasil, na região nordeste que gerou aumento significativo de casos de nascidos vivos com microcefalia associados ao Zika Vírus em gestantes acometidas pela virose, e tais crianças se desenvolvem com comorbidades que podem interferir diretamente na sua saúde bucal. Sabe-se que a saliva é capaz de diminuir a incidência de cárie através de suas funções de: hidratação, lubrificação, regulação do pH e de defesa contra micro-organismos. Alterações na composição e na atividade metabólicas do biofilme e da saliva pode aumentar espécies patogênicas levando ao aparecimento de lesão de cárie e doença periodontal. A variação da concentração da saliva pode interferir na capacidade

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar

Bairro Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP **Município** SAO PAULO

Telefone (11)5586-4086

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

tampão, na ação antioxidante, ação digestiva, lubrificante e imunológica. A cárie é uma doença multifatorial influenciada pela dieta com alta prevalência mundial, relacionadas a hábitos comportamentais e sócio econômicos que levam a vulnerabilidade e desmineralização das estruturas dentárias. Objetivo: avaliar a prevalência a cárie dentária através de uma análise de Biomarcadores Salivares, INCLUINDO A ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PRÓTONS ($^1\text{HMRN}$), como indicadores de risco em crianças com SCZV. Método: Trata-se de uma pesquisa do tipo caso controle observacional retrospectivo, e após esclarecimentos e autorização via Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) iniciaremos com a coleta de dados sociodemográficos dos voluntários entre 8 e 10 anos divididos em três grupos: (1) indivíduos com microcefalia (grupo teste) sem uso de sonda gastrotomia (GTT) (2) indivíduos com microcefalia com uso de sonda gastrotomia (GTT) e (3) indivíduos sem microcefalia (grupo controle). A coleta de saliva não estimulada será feita de fundo de sulco e assoalho lingual, através de fluxo externo e espontâneo coletados por micropipetas de polipropileno estéreis durante 5 (cinco) minutos para avaliação do fluxo salivar, capacidade tampão da saliva e pH salivar e análise de biomarcadores salivares (Lisozima, Lactoferrina e IL-10). A saliva coletada será transferida para eppendorf de 2.0 ml devidamente identificado. Será colocado dentro do eppendorf fita de medidas de pH, por 2 (dois) minutos, para que o pH seja medido. Considerando o risco de pacientes com comorbidades variadas associadas a microcefalia uma análise abrangente dos biomarcadores salivares possibilita a descoberta de novas associações entre esses biomarcadores e a saúde bucal.

Hipótese

Hipótese Nula (H_0) :Não há diferença significativa nas características da saliva (fluxo salivar, pH salivar e biomarcadores salivares)entre os indivíduos com microcefalia (com e sem uso de sonda GTT) e os indivíduos sem microcefalia. Hipótese Alternativa (H_1) :Existe uma diferença significativa nas características da saliva (fluxo salivar, pH salivar biomarcadores salivares entre os indivíduos com microcefalia (com e sem uso de sonda GTT) e os indivíduos sem microcefalia.

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar
Bairro Vila Clementino
UF: SP **Município** SAO PAULO
Telefone (11)5586-4086

CEP: 04.026-002

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

Metodologia Proposta:

ANÁLISE METABOLÔMICA POR RMN

TÉCNICA: AS AMOSTRAS DE SALIVA PREVIAMENTE COLETADAS SERÃO SUBMETIDAS À ANÁLISE METABOLÔMICA POR ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PRÓTONS (^1H -RMN).

PROCEDIMENTO: INICIALMENTE, AS AMOSTRAS SERÃO CENTRIFUGADAS A 10.000 G, POR 60 MINUTOS, A 4°C, EM CENTRÍFUGA REFRIGERADA (SIGMA 1-14K, SIGMA), COM O OBJETIVO DE REMOVER DETRITOS CELULARES E PARTÍCULAS EM SUSPENSÃO.

APÓS A CENTRIFUGAÇÃO, O SOBRENADANTE SERÁ ARMAZENADO EM MICROTUBOS APROPRIADOS E MANTIDO SOB CONGELAMENTO ATÉ O MOMENTO DA ANÁLISE. PARA A ANÁLISE POR RMN, AS AMOSTRAS SERÃO DESCONGELADAS À TEMPERATURA AMBIENTE E PREPARADAS MEDIANTE ADIÇÃO DE SOLUÇÃO TAMPÃO FOSFATO (PH 7,0), CONTENDO ÁGUA DEUTERADA (D_2O) E PADRÃO INTERNO (DSS e ÁCIDO 4,4-DIMETIL-4-SILAPENTANO-1-SULFÔNICO), PERMITINDO A ESTABILIZAÇÃO DO CAMPO MAGNÉTICO E A REFERÊNCIA QUÍMICA DOS ESPECTROS.

OS ESPECTROS SERÃO ADQUIRIDOS EM ESPECTRÔMETRO DE ^1H -RMN OPERANDO A 500 MHZ, UTILIZANDO A SEQUÊNCIA DE PULSO CPMG (CARPENTER-PURCELL-MEIBOOM-GILL) COM SUPRESSÃO DE ÁGUA. A ANÁLISE DOS DADOS SERÁ REALIZADA POR MEIO DE INTEGRAÇÃO ESPECTRAL E APLICAÇÃO DE MÉTODOS ESTATÍSTICOS MULTIVARIADOS, INCLUINDO ANÁLISE DE COMPONENTES PRINCIPAIS (PCA) E ANÁLISE DE DISCRIMINANTES PARCIAIS LEAST SQUARES (PLS-DA), COM O OBJETIVO DE IDENTIFICAR PADRÕES METABÓLICOS E METABÓLITOS ASSOCIADOS ÀS CONDIÇÕES ESTUDADAS. AS ANÁLISES SERÃO REALIZADAS NO CENTRO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO (UFRJ).

Critério de Inclusão:

Crianças com diagnóstico específico de Síndrome Congênita do Zika Vírus Crianças com acompanhamento multiprofissional na Organização Não Governamental - Associação das famílias de Anjos do Estado de Alagoas (Afaeal) situada em Maceió-AL.

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar

Bairro Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP

Município SAO PAULO

Telefone (11)5586-4086

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

Critério de Exclusão:

Crianças com microcefalia não acometidas pelo Zika Vírus; Crianças que fazem uso de medicações que alteram o fluxo salivar.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desta solicitação é a inserção de um novo objetivo específico (Avaliar o perfil metabolômico salivar de crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de prótons (^1H -RMN), identificando metabólitos associados ao metabolismo microbiano, processos inflamatórios e risco de cárie dentária) que será respondido pela metodologia apresentada na nova versão do projeto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

EM RELAÇÃO AOS RISCOS, O DESCONFORTO DURANTE A COLETA DA AMOSTRA BUCAL SERÁ LEVE, GERANDO O MÍNIMO DE INCÔMODO POSSÍVEL.

TAMBÉM PODE HAVER DESCONFORTO DURANTE A AVALIAÇÃO BUCAL PELO ODONTÓLOGO, ASSIM COMO DURANTE A COLETA AO JUNTAR A SALIVA NA BOCA EM RECIPIENTE. EXISTE O RISCO DE CONSTRANGIMENTO AO CEDER INFORMAÇÕES PESSOAIS DURANTE ANAMNESE E APLICAÇÃO DE QUESTIONÁRIOS, E PARA DIMINUIR OS RISCOS RELACIONADOS AOS DADOS CONFIDENCIAIS, O PREENCHIMENTO DOS FORMULÁRIOS SERÁ REALIZADO EM LOCAL RESERVADO, GARANTINDO A LIBERDADE DO PARTICIPANTE E SEU RESPONSÁVEL PARA NÃO RESPONDER AS QUESTÕES, SE ASSIM PREFERIR.

NO CASO DE OBTENÇÃO DE IMAGENS, SE NECESSÁRIO, SERÁ FOCADA APENAS A BOCA E O DESCONFORTO DURANTE A FOTO SERÁ MINIMIZADO COM O REFORÇO NO MOMENTO DE QUE APENAS A EQUIPE DA PESQUISA TERÁ ACESSO AS FOTOS, RESPEITANDO A LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS (LGPD; N° 13.709/2018).

EXISTE O RISCO DE QUEBRA DE SIGILO DA IDENTIDADE DO PARTICIPANTE E CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS COLETADOS, E PARA MINIMIZAR ESSE RISCO, OS PESQUISADORES COMPROMETEM-SE A MANTER A CONFIDENCIABILIDADE SOBRE OS DADOS COLETADOS NOS FORMULÁRIOS DE IDENTIFICAÇÃO DA AMOSTRA CLÍNICA, BEM COMO A

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar

Bairro Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP

Município SAO PAULO

Telefone (11)5586-4086

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

PRIVACIDADE DE SEUS CONTEÚDOS, COMO PRECONIZAM OS DOCUMENTOS INTERNACIONAIS E A RESOLUÇÃO CNS 466/2012 DO MINISTÉRIO DA SAÚDE E A RESOLUÇÃO Nº 441/11 PARA BIOREPOSITÓRIO DE MATERIAL BIOLÓGICO HUMANO (MBH) TEMPORÁRIO DE AMOSTRAS BUCAIS E SALIVA.

ESSES DOCUMENTOS E PRONTUÁRIOS FICARÃO DE POSSE DO PESQUISADOR PRINCIPAL, EM UMA CAIXA IDENTIFICADA COM PASTAS ESPECÍFICAS PARA ARMAZENAMENTO POR ATÉ 5 ANOS, E TODAS AS INFORMAÇÕES SERÃO DE ACESSO APENAS DA EQUIPE DE PESQUISA

Benefícios:

COMO BENEFÍCIO DIRETO, CADA PARTICIPANTE PASSARÁ POR AVALIAÇÃO BUCAL ANTES DA COLETA DE AMOSTRAS E SEGUIRÁ EM TRATAMENTO COM ODONTÓLOGOS NA AFAEAL, QUE JÁ OFERECE ESSE SERVIÇO. E DE FORMA INDIRETA, PODERÁ AJUDAR ELUCIDAR QUAL É A PREVALÊNCIA DA CÁRIE DENTÁRIA, ATRAVÉS DE UMA ANÁLISE DE BIOMARCADORES SALIVARES, EM CRIANÇAS

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de caso controle observacional retrospectivo a ser realizado a partir de dados obtidos através da coleta de secreção bucal dos pacientes, onde o grupo teste será constituído por crianças com SCZV com uso de sonda gastrostomia (GTT), grupo com SCZV sem sonda gastrostomia (GTT) e o grupo de controle será composto por indivíduos que não possuem SCZV da mesma faixa etária. No documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 2772642_E1 foi apresentado o número estimado de 45 participantes. O cronograma do projeto NÃO está de acordo com os trâmites burocráticos do CEP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente.

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em relação a solicitação de inserção da análise metabólica salivar por

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar

Bairro Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP

Município SAO PAULO

Telefone (11)5586-4086

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de prótons (^1H -RMN) no projeto intitulado Prevalência à cárie dentária: Uma Análise de Biomarcadores Salivares como Indicadores de Risco em crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus, previamente aprovado pelo CEP a solicitação foi aprovada, uma vez que a pesquisadora relatou que não será necessário a alteração do número de participantes, bem como também não haverá alteração no risco da pesquisa, uma vez que a análise será realizada em amostras de saliva já coletadas, não implicando em novos procedimentos invasivos ou adicionais para os participantes.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e finais da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo <relatório> para que sejam devidamente apreciadas pelo CEP, conforme Norma Operacional CNS nr 001/12, item XI.2.d.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2772642_E1.pdf	02/04/2026 20:12:39		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Emenda.docx	02/04/2026 20:09:22	Ilza Rosa Batista	Aceito
Outros	Carta_Justificativa_Emendaassinado.pdf	02/04/2026 20:03:20	Ilza Rosa Batista	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Carla_Emenda.docx	02/04/2026 20:01:35	Ilza Rosa Batista	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_DireitoImagem_Emenda.docx	02/04/2026 20:01:17	Ilza Rosa Batista	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menores_de_idade_Emenda.docx	02/04/2026 20:00:48	Ilza Rosa Batista	Aceito

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar

Bairro Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP **Município** SAO PAULO

Telefone (11)5586-4086

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA - UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Emenda.docx	02/04/2026 20:00:37	Ilza Rosa Batista	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_Emenda.docx	02/04/2026 20:00:23	Ilza Rosa Batista	Aceito
Outros	novo_orcamento.pdf	31/10/2024 09:45:32	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	31/10/2024 09:40:43	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Outros	CARTA_CORRECOES.docx	31/10/2024 09:39:28	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Outros	termo_compromisso.pdf	31/10/2024 09:38:52	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Outros	Carta_de_apresentacao.pdf	17/10/2024 17:03:23	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Outros	carta_anuencia.pdf	17/10/2024 17:03:08	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	17/10/2024 16:59:41	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Outros	Ficha_clinica.docx	11/10/2024 09:22:41	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	11/10/2024 09:20:46	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_asssentimento_Livre_e_Esclarecido.docx	11/10/2024 09:20:30	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_menores_de_idade.docx	11/10/2024 09:20:19	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.docx	11/10/2024 09:20:10	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/10/2024 09:20:02	CARLA ALVES DE SIQUEIRA ALCIATI	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar

Bairro Vila Clementino

CEP: 04.026-002

UF: SP

Município SAO PAULO

Telefone (11)5586-4086

E- cep@unip.br



UNIVERSIDADE PAULISTA -
UNIP



Continuação do Parecer: 8.406.470

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Maio de 2026

Assinado por:
Vânia Cristina Lamônica
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Bacelar, 1212 4º andar
Bairro Vila Clementino
UF: SP **Município** SAO PAULO
Telefone (11)5586-4086

CEP: 04.026-002

E- cep@unip.br