

Bárbara de Souza Pereira

Manifestações bucais e faciais em uma paciente com mutação
no gene *DYRK1A*: Relato de Caso

Brasília
2018

Bárbara de Souza Pereira

Manifestações bucais e faciais em uma paciente com mutação
no gene *DYRK1A*: Relato de Caso

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Departamento de Odontologia da Faculdade de
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília,
como requisito parcial para a conclusão do curso
de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Polina Pereira
da Costa

Coorientadores: Dr. Paulo Márcio Yamaguti

Profa. Dra. Soraya Coelho Leal

Brasília
2018

Dedico este trabalho a Deus e à minha família por todo amor e dedicação durante essa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me dá força e discernimento para saber enfrentar, as barreiras impostas pela vida. A Nossa Senhora, minha mãe querida por sempre guiar os meus caminhos. Sem o amparo deles, não teria chegado até aqui.

Aos meus pais, Ivan e Sulina que sempre cuidaram de mim com muito amor e carinho e não mediram esforços para que eu concluísse meus estudos. Vocês, são exemplos de fé, amor, generosidade e humildade. Tenho um imenso orgulho de ser filha de vocês. Agradeço por todos os ensinamentos, amo vocês.

À minha irmã, Thais que independentemente da situação sempre esteve do meu lado, sendo minha companheira.

Às minhas tias, tios, primas, primos e amigos que sempre torceram pelo meu sucesso.

À minha amiga, Dayane que foi umas das primeiras pessoas que conheci nessa jornada acadêmica e que apesar do tempo, nossa amizade sempre se manteve firme. Você é uma das poucas pessoas que eu conheço que possui um coração tão bondoso e generoso, não medindo esforços para ajudar a quem precisa. Você é um exemplo para nós, não sei o que seria desse curso sem você. Obrigada por toda ajuda, pelos momentos de alegria compartilhados, pelas palavras positivas e de fé que sempre nos transmitiu paz e conforto nos momentos difíceis. Meus mais sinceros agradecimentos e que nossa amizade permaneça além da graduação.

À minha amiga, Ellen que assim como a Dayane, também, foi uma das primeiras pessoas que tive a oportunidade de conhecer nessa jornada, tanto que viramos um trio que compartilhou de muitos momentos. Ellen, você possui um lindo coração, mas poucas pessoas tem a oportunidade de conhecer, e eu fui uma delas. Você sempre se preocupa com o bem estar de um amigo, dando a ele mais leveza e alegria. É difícil não compartilhar de momentos felizes contigo. Obrigada por todo

amadurecimento que tivemos, pelos momentos compartilhados, pela amizade que construímos , espero que ela permaneça além da graduação.

À minha eterna dupla, Júlia que se tornou uma grande amiga e que sempre esteve ao meu lado, independentemente das circunstâncias.Você é uma pessoa maravilhosa, sua amizade é muito importante para mim,com você pude aprender a levar a vida de uma maneira mais leve.

Ao meu amigo, Gabriel que nunca mediu esforços para está ao meu lado, me ajudando e que sempre consegue encantar as pessoas com o seu jeito de ser. Muito obrigada toda ajuda durante a graduação.

Ao meu namorado,Rodrigo pela paciência durante esses 5 anos de formação, pelo amor, companherismo e força, que foram essenciais para que eu conseguisse chegar até esse momento.Amor, você é uma pessoa maravilhosa.Obrigada por ter sido meu apoio durante essa jornada.Te amo.

À minha dupla, Tarsila uma pessoa que se tornou muito importante para mim, com que eu pude construir um laço de amizade. Agradeço pelos momentos de risadas, pelos conhecimentos compartilhados, pela paciência, pela parceria, pelo positivismo. Isso contribuiu muito para o meu crescimento profissional e pessoal. Que o laço de amizade que construímos permaneça.

À turma 68, por terem me acolhido tão bem.

Aos meus pacientes da graduação por terem confiado a mim a sua saúde bucal, o que me proporcionou experiência clínica.

Aos professores por partilharem seus conhecimentos e experiências.

À minha querida orientadora, professora Vanessa Polina por toda dedicação e paciência. Tenho uma grande admiração pela profissional que você é !

Ao Dr.Paulo por todo conhecimento compartilhado.

À Universidade de Brasília pelo aprendizado adquirido e por ter me dado oportunidade de me tornar uma boa profissional.

EPÍGRAFE

”Por isso não tema, pois estou com você;
não tenha medo, pois sou o seu Deus.
Eu o fortalecerei e o ajudarei;
eu o segurarei
com a minha mão direita vitoriosa.

Isaías 41:10

RESUMO

PEREIRA, Bárbara. Manifestações bucais e faciais em uma paciente com mutação no gene *DYRK1A*: Relato de Caso. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Objetivo: relatar as manifestações orofaciais e a conduta do tratamento odontológico em uma paciente com mutação do gene *DYRK1A*, atendida na Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB). **Relato do Caso:** Paciente MAM, 10 anos de idade procurou atendimento no ambulatório genético do HUB no ano de 2013 por apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, da linguagem e cognitivo. O diagnóstico obtido foi de mutação patogênica localizada no cromossomo 21, c.1545+1G>A no intron 10 do gene *DYRK1A*. As alterações bucais encontradas foram: hipomineralização molar incisivo (HMI), dente conóide e agenesia. A HMI é uma condição que pode ser encontrada em crianças com comprometimento da saúde sistêmica nos primeiros anos de vida, porém a agenesia dos incisivos laterais tem maior prevalência em pacientes com síndrome de Down, cuja etiologia molecular é a trissomia do cromossomo 21. **Conclusão:** As alterações bucais em pacientes sindrômicos necessitam de atenção especial e sua identificação pode auxiliar na obtenção do diagnóstico das síndromes. Esse primeiro relato das manifestações bucais de uma paciente com alteração no *DYRK1A*, pode contribuir para explicar as causas de agenesia dentária em pacientes com síndrome de Down. Além disso, reforça a importância de encaminhamento de crianças sindrômicas para a avaliação odontológica a fim de auxiliar no

diagnóstico e de se instituir medidas preventivas e/ou restauradoras mais precocemente.

ABSTRACT

PEREIRA, Bárbara. 2018. Oral and facial manifestations in a patient with a mutation in the gene DYRK1A: Case Report. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Objective: To report orofacial manifestations and the implementation of dental care in a patient with a mutation of the DYRK1A gene, who attended the Dental Anomalies Clinic of the University Hospital of Brasília (UHB). **Case Report:** Patient MAM, 10 yearsold sought care at the UHB genetic clinic in the year 2013 due to delayed neuropsychomotor, language and cognitive development. The diagnosis indicated a pathogenic mutation c.1545 + 1G> A in intron 10 of the DYRK1A gene. The oral alterations were: molar incisor hypomineralization (MIH), conidial tooth and agenesis. The MIH is a condition that can be found in children with systemic health impairment in the first years of life, but agenesis of the lateral incisor is more prevalent in patients with Down syndrome, whose molecular etiology is trisomy of chromosome 21. **Conclusion:** Oral changes in syndromic patients require special attention and their identification may help in the diagnosis of syndromes. This first report of the oral manifestations of a patient with change in DYRK1A, may contribute to explain the causes of dental agenesis in patients with Down syndrome. In addition, it reinforces the importance of referral of syndromic children to dental evaluation in order to assist in diagnosis and to institute preventive and / or restorative measures earlier.

SUMÁRIO

Artigo Científico	19
Folha de Título	21
Resumo	23
Abstract	24
Introdução.....	25
Relato de caso	28
Discussão.....	35
Conclusão.....	41
Referências	42
Normas da Revista.....	47

ARTIGO CIENTÍFICO

Este Trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

PEREIRA, Bárbara; YAMAGUTI, Paulo Márcio; LEAL, Soraya Coelho; COSTA, Vanessa Polina Pereira. Manifestações bucais e faciais em uma paciente com mutação no gene DYRK1A: Relato de Caso.

Apresentação sob as normas de publicação da Revista Special Care in Dentistry.

FOLHA DE TÍTULO

Manifestações bucais e faciais em uma paciente com mutação no gene DYRK1A: Relato de Caso.

Oral and facial manifestations in a patient with a mutation in the gene DYRK1A: Case Report.

Bárbara de Souza Pereira¹

Paulo Márcio Yamaguti²

Soraya Coelho Leal³

Vanessa Polina Pereira da Costa⁴

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Cirurgião-dentista do Centro de Especialidades Odontológicas do Hospital Universitário de Brasília.

³ Professora Associada de Odontopediatria da Universidade de Brasília.

⁴ Professora Adjunta de Odontopediatria da Universidade Federal de Pelotas

Correspondência: Profa. Dra. Vanessa Polina Pereira da Costa
Rua Gonçalves Chaves, 457, Centro- Pelotas/RS CEP 96615-000- Faculdade de Odontologia – Universidade Federal de Pelotas.

E-mail: polinatur@yahoo.com.br / Telefone: (53) 991598284

RESUMO

Objetivo: relatar as manifestações orofaciais e a conduta do tratamento odontológico em uma paciente com mutação do gene *DYRK1A*, atendida na Clínica de Anomalias Dentárias do Hospital Universitário de Brasília (HUB). **Relato do Caso:** Paciente MAM, 10 anos de idade procurou atendimento no ambulatório genético do HUB no ano de 2013 por apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, da linguagem e cognitivo. O diagnóstico obtido foi de mutação patogênica localizada no cromossomo 21, c.1545+1G>A no intron 10 do gene *DYRK1A*. As alterações bucais encontradas foram: hipomineralização molar incisivo (HMI), dente conóide e agenesia. A HMI é uma condição que pode ser encontrada em crianças com comprometimento da saúde sistêmica nos primeiros anos de vida, porém a agenesia dos incisivos laterais tem maior prevalência em pacientes com síndrome de Down, cuja etiologia molecular é a trissomia do cromossomo 21. **Conclusão:** As alterações bucais em pacientes sindrômicos necessitam de atenção especial e sua identificação pode auxiliar na obtenção do diagnóstico das síndromes. Esse primeiro relato das manifestações bucais de uma paciente com alteração no *DYRK1A*, pode contribuir para explicar as causas de agenesia dentária em pacientes com síndrome de Down. Além disso, reforça a importância de encaminhamento de crianças sindrômicas para a avaliação odontológica a fim de auxiliar no diagnóstico e de se instituir medidas preventivas e/ou restauradoras mais precocemente.

Palavras-chave: Mutação do gene *DYRK1A*, manifestações orofaciais, saúde bucal .

ABSTRACT

Objective: To report orofacial manifestations and the implementation of dental care in a patient with a mutation of the DYRK1A gene, who attended the Dental Anomalies Clinic of the University Hospital of Brasília (UHB). **Case Report:** Patient MAM, 10 yearsold sought care at the UHB genetic clinic in the year 2013 due to delayed neuropsychomotor, language and cognitive development. The diagnosis indicated a pathogenic mutation c.1545 + 1G> A in intron 10 of the DYRK1A gene. The oral alterations were: molar incisor hypomineralization (MIH), conoidal tooth and agenesis. The MIH is a condition that can be found in children with systemic health impairment in the first years of life, but agenesis of the lateral incisor is more prevalent in patients with Down syndrome, whose molecular etiology is trisomy of chromosome 21. **Conclusion:** Oral changes in syndromic patients require special attention and their identification may help in the diagnosis of syndromes. This first report of the oral manifestations of a patient with change in DYRK1A, may contribute to explain the causes of dental agenesis in patients with Down syndrome. In addition, it reinforces the importance of referral of syndromic children to dental evaluation in order to assist in diagnosis and to institute preventive and / or restorative measures earlier.

Key-words: DYRK1A gene mutation, orofacial manifestations, oral health.

INTRODUÇÃO

O gene *DYRK1A* codifica um membro da família da quinase de regulação específica da fosforilação da tirosina (DYRK)¹ que participa de vários processos celulares. Além disso, este gene é o encarregado por fornecer informações chaves para a construção de enzimas promotoras no desenvolvimento do cérebro humano, ou seja, o *DYRK1A* age na neurogênese, diferenciação e proliferação neuronal, ciclo celular e plasticidade sináptica. A fim de se entender melhor o seu mecanismo, este gene tem sido estudado em análogos experimentais como drosófilas e ratos. A quinase 1A (*DYRK1A*) fica localizada na região crítica do cromossomo 21 (síndrome de Down)^{1,5,6,8}.

Baseado nesse contexto, fica evidente a influência desse gene no processo de construção neural. Porém, muitas vezes a organização estrutural do gene não acontece da maneira correta, devido a algumas alterações na sequência dos nucleotídeos do material genético que ocorre de forma hereditária, o que conceitua-se como mutações^{5,6,8}.

As mutações do gene *DYRK1A* produzem, como consequências, deleção da enzima *DYRK1A* ou um funcionamento incorreto da enzima, levando à regulação anormal da expressão gênica. Dessa maneira a cópia extra desse gene em indivíduos com síndrome de Down é responsável pela maioria das características fenotípicas, como no caso de anormalidades esqueléticas, vista em estudos realizados em camundongos Ts65n adolescentes²⁴. Outro fator que pode ocorrer nesses pacientes é que a superexpressão desse gene pode ocasionar as alterações neuroanatômicas e cognitivas²⁵.

A diminuição da expressão do gene *DYRK1A* é patogênica e essas variações de patogenia podem resultar na haploinsuficiência do gene, podendo causar deficiência intelectual (ID), retardo mental autossômico dominante tipo 7 (MIM 614104) em indivíduos com translocações, variantes de um

único nucleotídeo (SNVs) e em casos de microdeleções intragênicas interrompendo apenas o *DYRK1A*⁶.

Os indivíduos afetados por essas alterações gênicas podem apresentar desenvolvimento prejudicado da fala, transtorno do espectro do autismo (incluindo problemas de comportamento ansiosos e/ou estereotípicos), microcefalia, típica expressão facial, problemas de alimentação, convulsões, hipertonía, distúrbios da marcha e anomalias nos pés^{6,9} (Quadro 1).

Mas, devido as diferentes variações de mutações que podem acometer no gene *DYRK1A*, as características fenotípicas acabam sendo distintas, não havendo um padrão para as características apresentadas pelos pacientes já relatados.

Estudos como os de Van Bon et al. (2011)⁷, Courcet et al. (2012)² e de Moller et al. (2008)²⁶ demonstraram que pacientes que apresentam mutações de truncamento ou deleções compartilham de apenas algumas características como microcefalia, deficiência intelectual, retardo de linguagem, crises epilépticas, problemas de alimentação neonatal e dismorfismo facial ,pelo qual são expressas em cada indivíduo de maneira diferente. Enquanto, no estudo de Van Bon et al. (2011)⁷, as alterações relatadas foram: estreitamento bitemporal, olhos profundos, orelhas grandes e simples e uma ponta nasal pontiaguda, no estudo do Courcet et al. (2012)² foram lábio inferior espesso, hipotelorismo discreto e lóbulos da orelha hipoplásico.

Apesar de alguns estudos demonstrarem as alterações faciais presentes em pacientes que apresentam a mutação desse gene, mais estudos se fazem necessários, uma vez que as variações fenotípicas se manifestam de maneira diferente em cada indivíduo. Além disso, não existe nenhum estudo que relate as manifestações bucais de pacientes que apresentam essas mutações. Assim, o objetivo desse trabalho foi relatar um caso de uma paciente atendida na Clínica Odontológica do Hospital

Universitário de Brasília (HUB) que apresenta mutação do gene DYRK1A, com ênfase nas manifestações orofaciais ocasionadas pela mutação genética e no tratamento odontológico implementado.

Quadro 1 : Características mais comuns em pacientes com mutação do gene DYRK1A.^{6,9}

CRESCIMENTO	OROFACIAL	NEUROLÓGICO
<p>Tamanho: -Diminuição do comprimento ao nascer</p> <p>Peso - Baixo peso ao nascer</p> <p>Outros - Retardo do crescimento intra-uterino</p>	<p>Cabeça -Microcefalia</p> <p>Rosto -Micrognathia</p> <p>Orelhas -Orelhas grandes -Orelhas simples -Hélice espessa</p> <p>Olhos - Hipotelorismo - Olhos profundos</p> <p>Nariz - nariz pontudo</p> <p>Boca -Filtro labial proeminente</p> <p>Dentes - incisivos proeminentes</p>	<p>Sistema nervoso central - Atraso no desenvolvimento, - Retardo mental grave - Convulsões febris - Desenvolvimento de linguagem atrasada - Sem desenvolvimento de linguagem - Ataxia - Marcha anormal</p> <p>Manifestações Psiquiátricas/ Comportamentais - Comportamento autista - Comportamento ansioso - Hiperatividade</p>

RELATO DE CASO

Paciente M.A.M, sexo feminino, 10 anos de idade, foi encaminhada para avaliação no ambulatório de genética do HUB no ano de 2013, quando tinha 5 anos de idade, por apresentar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, da linguagem e cognitivo.

Durante a anamnese realizada pela geneticista verificou-se que a paciente apresentou hiperbilirrubinemia no período neonatal (menos de 48 horas de vida), sendo necessário receber fototerapia. O tipo de parto foi cesárea, nascendo com 3 kg e 560 gramas e 48 centímetros. Nasceu a termo, mas precisou de oxigênio ao nascer ficando em observação na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Com 7 meses, M.A.M ainda não possuía firmeza ao sentar, sendo necessário que realizasse sessões de fisioterapia.

Quando a paciente completou 1 ano e 4 meses de idade começou a andar e nessa mesma época conseguiu falar suas primeiras palavras “mamãe” e “papai”. Com o acompanhamento da terapia ocupacional e fonoaudiologia, aos 4 anos de idade conseguiu formar as primeiras frases. A paciente M.A.M é a primeira de duas filhas do casal não consanguíneo, os quais não apresentam nenhuma alteração genética. A irmã mais nova apresenta características semelhantes, sendo sugestivo que ambas apresentem a mesma mutação.

Antes de ser encaminhada para a genética do HUB, a paciente recebeu acompanhamento no Hospital Sarah Kubitscheck por possuir atraso auditivo, não ter equilíbrio estático e dinâmico e não possuir coordenação motora grossa e fina, além do espaço temporal estar aquém da idade cronológica.

Ao exame físico a paciente apresentava: sobrancelhas esparsas lateralmente, fendas palpebrais oblíquas para cima, epicanto bilateral, raiz nasal baixa, columela nasal curta, ponta do nariz globosa, protrusão da língua, palato alto, orelhas

displásicas com hipoplasia da hélice bilateralmente, mamilo invertido à direita, membros proporcionados, dedos afilados, coxins digitais e nos pododáctilos, ausência de prega transversa proximal em ambas as mãos e aspecto hipotônico e estrabismo (Figura 1).



Figura 1. Características observadas ao exame físico quando a paciente tinha 5 anos de idade. a) sobrancelhas esparsas lateralmente, fendas palpebrais oblíquas para cima, epicanto bilateral, raiz nasal baixa, columela nasal curta, ponta do nariz globosa b) e c) orelhas displásicas com hipoplasia da hélice bilateralmente d) dedos afilados e) ausência de prega transversa proximal em ambas as mãos e aspecto hipotônico.

Devido às características físicas apresentadas e ao relato durante anamnese, suspeitou-se que a paciente apresentava alguma síndrome e a primeira hipótese foi a Síndrome de Kabuki. No entanto, foram solicitados alguns exames que descartaram a hipótese inicial.

Os exames realizados pela paciente foram: cariótipo prometafásico (46,XX), ecocardiograma, Eletroencefalograma (EEG) digital com mapeamento cerebral, ultrassonografia de abdômen e de vias urinárias, ressonância magnética nuclear do encéfalo (RNM), todos indicando aspecto de normalidade e FISHI para a região 1p36 com resultado negativo.

A impressão sugestiva de Síndrome de Kabuki foi refutada após uma análise minuciosa, utilizando o exame chamado Sequenciamento Completo de Exoma Diagnóstico (SCDE) e Análise Bioinformática, sendo possível identificar que a paciente é heterozigota para a mutação patogênica c.1545+1G>A no intron 10 do gene *DYRK1A*.

Os exames realizados na família mostraram que a variante desse gene não estava presente nos pais e que também nunca havia sido relatada anteriormente em pacientes com Deficiência Intelectual. Com isso, a paciente apresenta uma mutação nova, mas por se tratar de uma variante truncante ou seja uma troca de nucleotídeo, na qual a perda de função é o mecanismo da doença, ela pode ser classificada como patogênica. Assim, devido à compatibilidade das características clínicas, a paciente foi incluída no grupo de pacientes com retardo mental autossômico dominante tipo 7.

No ano de 2014, durante o processo de investigação da verdadeira causa das alterações da M.A.M, a Médica Geneticista encaminhou a paciente para a Clínica de Anomalias Dentárias no HUB. Durante a anamnese, a mãe relatou que a filha era acompanhada por um dentista que observou que os dentes da mesma estavam fora do padrão. Informou, ainda, que M.A.M fazia tratamento com uma geneticista, oftalmologista,

neurologista e pediatra. Sistemicamente, M.A.M apresentava colesterol alto e alergia a picada de inseto.

Ao exame físico intra-bucal foi observado que a paciente possuía um palato profundo, pregas bem delimitadas, dorso da língua ligeiramente despilado, mordida cruzada bilateral, mordida aberta anterior, defeitos de desenvolvimento de esmalte nos molares permanentes e incisivos, anomalia dentária de tamanho e forma no incisivo central inferior (microdente/cônico) e agenesia do dente 35. Além disso, a paciente apresentava sensibilidade nos molares com defeito de desenvolvimento, boa condição de higiene bucal, não apresentava lesões de cárie, nem alterações gengivais.

Com base no exame clínico concluiu-se que a paciente apresentava Hipomineralização Molar-Incisivo (HMI).

O tratamento foi iniciado em abril de 2015, quando a paciente apresentava 6 anos de idade, sendo realizada aplicação de verniz de flúor nos dentes 36 e 46, pois eram os únicos molares que tinham irrompido completamente. Nessa fase inicial do tratamento, a paciente não foi muito colaborativa.

Na segunda sessão, em agosto do mesmo ano, novamente foi aplicado o verniz de flúor nesses mesmos dentes e, além disso, foi sugerido que a mãe passasse a escovar os dentes da paciente com a pasta Colgate Sensitive Pro-alívio®, que contribuiria para a redução de sensibilidade dos dentes com HMI.

Já na terceira sessão, em dezembro de 2015, percebeu-se um grau de quebra pós-eruptiva maior no dente 36, sendo necessária a restauração com cimento de ionômero de vidro modificado por resina, com o objetivo de promover o selamento mais efetivo da área afetada. Após esse procedimento utilizou-se o verniz fluoretado nos dentes 16, 26 e 46, além do flúor gel em todos os demais dentes.

No mês de abril de 2016, nova consulta foi realizada, na qual aplicou-se o verniz de flúor nos molares e os pais foram

orientados a continuar usando a pasta Colgate Sensitive Pro-Álvio®.

Um mês após as sessões de fluoroterapia, a paciente compareceu à clínica com um grau maior de quebra pós-eruptiva no dente 16, sendo necessária a colocação de resina composta na face vestibular desse dente.

Ao fazer uma análise sobre a situação da paciente e com a gravidade da HMI aumentando a cada consulta, optou-se por colocar bandas ortodônticas nos molares (16, 26, 36 e 46), com o objetivo de proteger a estrutura dentária das quebras pós-eruptivas decorrentes da hipomineralização. Para esse procedimento foi solicitada documentação ortodôntica e radiografia panorâmica como exame complementar (Figura 2) (Figura 3).

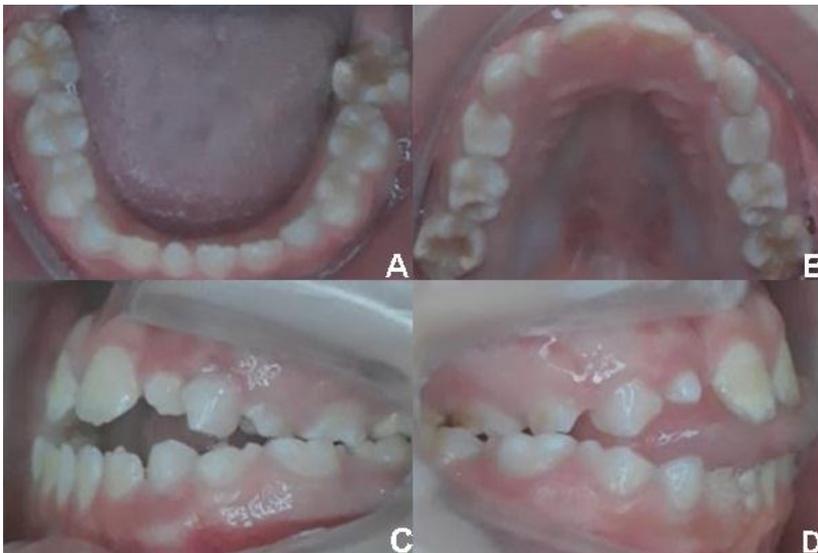


Figura 2: Fotografias intra-buciais da paciente. A e B) alterações de desenvolvimento nos 4 primeiros molares já restaurados; C) presença de mordida aberta; d) interposição lingual.



Figura 3: Radiografia Panorâmica. Agenesia do dente 35.

A paciente ficou um período sem atendimento porque precisou realizar cirurgia de adenoide e amigdalite e quando os atendimentos foram retomados para a instalação dos elásticos, para posterior cimentação das bandas ortodônticas foi necessário restaurar a vestibular do dente 42 (classe v), por motivos de alteração de forma.

Por fim, nos meses de março e abril de 2018 foram realizadas as consultas para cimentação das bandas ortodônticas 35 L nos dentes 16 e 36 (Figura 4).

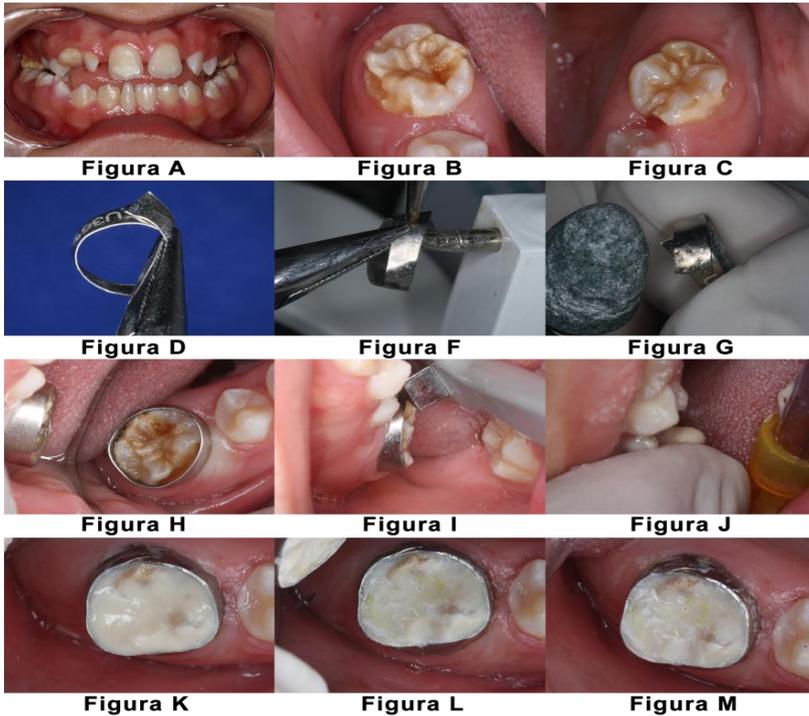


Figura 4. A) Tomada intra frontal; B e C) Dentes 36 e 46 com HMI apresentando quebra pós-eruptiva com exposição de dentina; D) Banda ortodôntica preparada de acordo com a anatomia do dente; F) Soldagem da banda ortodôntica; G) Polimento e acabamento; H e I) Adaptação da banda no dente 46; J) Preenchimento do dente com a banda ortodôntica utilizando o Cimento de Ionômero de Vidro; K ,L, M) Aspectos finais do dente cimentado.

A paciente, atualmente com 10 anos de idade, permanece em acompanhamento.

DISCUSSÃO

O gene *DYRK1A* participa de processos importantes durante o desenvolvimento do cérebro humano, por meio da regulação do crescimento e da função cerebral. Sendo assim, as mutações que ocorrem nesse gene geram transtornos graves e apesar do gene apresentar mutações variáveis, características fenotípicas semelhantes sempre estão presentes, mesmo que não sejam padronizados para todos os casos.

A paciente do presente caso, sofreu uma mutação nesse gene, mais especificamente na variante no sítio de edição (splice site) c.1545+1G>A. Isso ocorreu devido a uma mutação na porção intron do *DYRK1A*, que conseqüentemente levou a efeitos indesejados nas proteínas construtoras do sistema neural. A explicação exata de como essa mutação ocorreu é incerta, visto que existem limitações sobre o entendimento do que aconteceu na porção intron desse gene. Além disso, esse tipo de variante não foi encontrada no banco de dados referentes às mutações do *DYRK1A*. Dessa forma, devido ao quadro clínico apresentado, a paciente foi classificada como possuindo um retardo mental autossômico dominante 7 (MRD7) (OMIM 614104).

Durante o relato, observa-se que antes de chegar a um diagnóstico definitivo, a impressão facial era sugestiva de síndrome de Kabuki. A síndrome de Kabuki (SK) é uma condição autossômica dominante e é caracterizada por múltiplas anomalias congênitas e retardo mental. Indivíduos que possuem essa condição sindrômica apresentam características faciais singulares que consistem na fissura palpebral longa e eversão do terço das pálpebras inferiores, sobrancelhas arqueadas com distribuição esparsa dos pêlos no terço lateral, orelhas proeminentes, nariz com ponta deprimidas, columela nasal curta, fissura e palato com arco alto¹⁴.

O diagnóstico inicial de Síndrome de Kabuki foi baseado nas características faciais e no atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, que se assemelham à Síndrome da mutação do gene *DYRK1A*. A precisão da investigação da síndrome, juntamente com a Genética foi fundamental para chegar ao diagnóstico correto, no qual a utilização dos exames Sequenciamento Completo de Exoma Diagnóstico (SCDE) e Análise Bioinformática foram essenciais para essa descoberta.

Uma das manifestações bucais apresentadas pela paciente do presente relato foi a agenesia dentária. Os dentes congenitamente ausentes ou agenesias dentárias é o defeito craniofacial multifatorial mais prevalente, com uma prevalência que varia de 0,15% a 16,2% e tendo 1,37 vezes maior prevalência em mulheres do que em homens. Esses dentes podem ser acometidos de forma isolada ou podem ter relação com algumas síndromes, como lábio leporino, fissura palatina (ou ambos), Síndrome de Down, Rieger e Book, síndrome de Witkop associada ao gene *MSX1* mutações²⁷.

Pacientes com Síndrome de Down, que apresentam trissomia do cromossomo 21, exibem uma alta prevalência de anomalias dentárias. Um estudo realizado por Cuoghi et al. (2016)³¹ mostrou que das anomalias dentárias a que ocorre com maior frequência é a hipodontia dental.

A hipomineralização molar-incisivo (HMI) foi considerada a manifestação bucal mais importante, em função das repercussões geradas à paciente. Tal alteração não necessita estar associada com esta ou com qualquer outra síndrome para ocorrer, no entanto foi a manifestação bucal mais evidente, além da agenesia, já citada, e da presença de dente conóide.

A HMI é um defeito localizado no esmalte do dente, que ocorre durante o período de amolegênese, período em que o esmalte dentário, que é a estrutura mais dura e mineralizada do corpo humano, é formada¹⁵. Os ameloblastos são células

localizadas no epitélio interno do esmalte, responsáveis pela secreção do esmalte. Quando ocorre alguma alteração ou perturbação nesse processo, podem ser gerados defeitos quantitativos, durante a fase secreção da matriz, sendo classificados como hipoplasia do esmalte ou defeitos qualitativos, gerados por transtorno na calcificação ou na fase de maturação, que define a hipomineralização¹⁵.

A prevalência de HMI varia de 2,5% a 40,2% no mundo²⁸, enquanto no Brasil tem prevalência considerada alta, variando de 19,8% a 40,2%²⁸.

A etiologia desse defeito é considerada multifatorial, mas sabe-se que os problemas sistêmicos normalmente estão envolvidos. Várias causas podem ter relação com sua origem: problemas durante a gravidez, parto prematuro, cianose, doenças na primeira infância (varicela, otite, infecções urinárias e amigdalite), febre alta, distúrbios gastrintestinais (doença celíaca) e o uso frequente de antibióticos²⁸. É difícil avaliar a interferência de cada evento, pois vários deles podem ocorrer em mais de uma ocasião na primeira infância. Com isso, as alterações sistêmicas que ocorrem nessa etapa da vida podem influenciar a formação da estrutura dentária.

Clinicamente, a HMI manifesta-se por diferentes níveis de gravidade, apresentando-se como opacidade demarcada no esmalte de coloração que varia de branco-creme ao amarelo-amarronzado, com ou sem quebra pós-eruptiva do esmalte^{15,16,17,18}. Essas quebras pós-eruptivas acontecem devido à porosidade do mesmo, além disso podem levar a exposição da dentina ao meio bucal, o que contribui para o aumento de lesões cáries, pois favorece o acúmulo de placa bacteriana^{11,12,13,16}. Dentes com HMI podem apresentar alto grau de sensibilidade a estímulos térmicos, independentemente da presença das quebras pós-eruptivas.

A hipersensibilidade dentinária dos dentes com HMI pode ocasionar várias dificuldades como a própria escovação e o

controle da dor, especialmente em procedimentos mais invasivos^{11,12, 17}.

Os tratamentos disponíveis para pacientes que possuem essa condição diversificam desde a prevenção da lesão cariiosa e o uso de cremes dentais para controle da hipersensibilidade até o tratamento restaurador ou extração com ou sem posterior alinhamento ortodôntico dos dentes^{11,12, 17}.

A porosidade do esmalte de dentes com HMI se torna um fator dificultador para o sucesso dos tratamentos restauradores, especialmente em decorrência da dificuldade de adesão do material à estrutura dentária comprometida. Isso faz com que esses pacientes necessitem trocar ou reparar os procedimentos restauradores com maior frequência, assim como a necessidade de um maior número de consultas odontológicas^{15,18}.

A paciente do presente caso, passou por vários procedimentos clínicos, no entanto, após cada consulta percebia-se o aumento da fragilidade da estrutura dentária. O tratamento inicial consistiu em métodos menos invasivos, que variaram desde a aplicação de flúor até tratamentos restauradores^{11,12,13}.

Nas primeiras consultas a paciente apresentava um grau leve da opacidade, ou seja, apresentava uma opacidade branco-creme o que justificou o uso de verniz de flúor e o uso do creme dental para sensibilidade. No entanto, percebeu-se que este tratamento não foi eficaz, sendo necessária a realização de tratamentos restauradores.

Os tratamentos restauradores passaram a se tornar repetitivos devido às contínuas quebras desses dentes. A condição sindrômica dessa paciente contribuiu para o insucesso desses tratamentos, devido a falta de colaboração durante o tratamento odontológico. Para a realização de procedimentos restauradores satisfatórios é necessário o controle de umidade, ou seja, campo livre de interferências como a saliva, e para isso é necessária a colaboração do paciente para a execução de um

bom isolamento absoluto ou relativo. Além disso, dentes com HMI possuem uma adesão prejudicada em função do tecido hipomineralizado, possuindo uma maior quantidade de matéria orgânica o que dificulta a retenção das restaurações adesivas¹¹.

A presença de maloclusão foi outra característica observada que pode ter contribuído para que as quebras pós-eruptivas ocorressem, além da própria fragilidade do esmalte dentário. A paciente possui mordida aberta e mordida cruzada bilateral, com isso as forças dentárias não estão distribuídas de maneira adequada e, conseqüentemente, forças excessivas podem se concentrar nos dentes que não estão em completa oclusão, como é o caso dos molares¹¹.

Levando em consideração tais características e as taxas de insucesso aos tratamentos restauradores, optou-se pelo uso das bandas ortodônticas cimentadas nos dentes atingidos pela HMI, a fim de conferir uma maior proteção a estes dentes.

O uso de coroas de metal pré-formadas (também conhecidas como coroas de aço inoxidável, SSC) tem sido descrito na literatura como alternativa para reabilitação de molares afetados por HMI, bem como para outros defeitos severos de esmalte como amelogênese imperfeita^{20,21}. O uso de tais dispositivos é amplamente recomendado para reabilitação de dentes decíduos, demonstrando uma taxa de sucesso alta quando comparada a outros métodos restauradores^{20,21}, no entanto pouco relatada para reabilitação de dentes permanentes.

As coroas de aço inoxidável possuem baixo custo, além de proporcionar ao dente uma maior taxa de sobrevivência, propiciam a saúde gengival e a morfologia dentária com adequada oclusão. Durante o procedimento de adaptação, apresentam baixa sensibilidade técnica e oferecem total cobertura ao remanescente coronário^{20, 21}.

No Brasil, pela impossibilidade do uso das coroas metálicas, já que as mesmas não estão disponíveis no mercado, o uso das bandas ortodônticas torna-se uma alternativa viável. O

anel metálico circunda todo o dente afetado, servindo de suporte para os dentes com grande perda de tecido mineral. A banda, além de impedir que as cargas mastigatórias incidam diretamente sobre os dentes com HMI, contribui para uma maior proteção tecidual, pois é cimentada com cimento de ionômero de vidro que apresenta um potencial de remineralização pela propriedade de liberação de flúor, aumentando o tempo de permanência desses dentes na cavidade bucal.

Uma das limitações encontradas foi o pequeno número de estudos que descreveram as manifestações faciais relacionadas à mutação do gene *DYRK1A*, e nenhum estudo relatando as alterações bucais, o que dificultou a comparação dos achados do presente relato com outros estudos referentes a essa mutação.

Apesar da paciente não apresentar Síndrome de Down, suas características fenotípicas orofaciais são parecidas com pacientes que possuem essa condição sindrômica, devido ao fato da mutação do gene *DYRK1A* estar localizada na região crítica do cromossomo 21. Indivíduos com Síndrome de Down possuem agenesia dentária, má oclusão, mordida cruzada posterior, pseudoprognatismo, mordida aberta anterior, dentes conóides, fusões e geminações, sendo os caninos mais afetados em forma e tamanho, língua protusa e hipotonia muscular. Quando comparamos com a paciente relatada percebemos algumas características dentárias semelhantes, como agenesia dentária, má oclusão e dentes conóides.

A agenesia dentária foi um fator que destacou-se durante essa comparação, devido ao fato de pacientes com Síndrome de Down apresentarem uma prevalência considerável de oligodontias, fazendo-nos questionar se existe alguma ligação entre o gene *DYRK1A* e a agenesia dentária. No qual, o gene *MSX1* é desencadeado pela crista neural e quando esse mesmo gene sofre mutação acaba por gerar a agenesia dentária e como sabemos o *DYRK1A* é responsável pela construção neural, ou

seja, pela crista neural, conseqüentemente mesmo a paciente não possuindo trissomia do cromossomo 21 ela apresentou características similares com a Síndrome de Down, principalmente a mais comum nesses pacientes, a agenesia dentária. Mas, estudos se fazem necessários para entender melhor esse mecanismo^{31,32}.

O cirurgião dentista exerce papel importante no tratamento de pacientes com deficiências, proporcionando o auto-cuidado com a saúde bucal, no entanto poucos profissionais dedicam-se a atuação e pesquisa nesta área. Em algumas situações é um dos primeiros profissionais que tem contato com a criança, muitas vezes ainda sem um diagnóstico conclusivo, auxiliando na detecção de alterações e realização de encaminhamentos a outros profissionais. Em relação ao tratamento das manifestações bucais, é necessário que se busquem alternativas aos tratamentos convencionais devido às características dos pacientes, além do manejo do comportamento, que é um grande desafio.

Assim, a descrição deste caso tem grande contribuição, principalmente no que se refere ao relato das manifestações bucais da referida síndrome.

CONCLUSÃO

As alterações bucais em pacientes sindrômicos necessitam de atenção especial e sua identificação pode auxiliar na obtenção do diagnóstico da síndrome. Esse primeiro relato das manifestações bucais de uma paciente com alteração no *DYRK1A*, pode contribuir para explicar as causas de agenesia dentária em pacientes com síndrome de Down. Além disso, reforça a importância de encaminhamento de crianças sindrômicas para a avaliação odontológica a fim de auxiliar no

diagnóstico e de se instituir medidas preventivas e/ou restauradoras mais precocemente.

REFERÊNCIAS

- 1 Bronickl LM. *et al.* Ten new cases further delineate the syndromic intellectual disability phenotype caused by mutations in *DYRK1A*. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(11): 1482-7.
- 2 Courcet JB. *et al.* The *DYRK1A* gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy. *J Med Genet* 2012;49(12):731-6.
- 3 Evers JM. *et al.* Structural analysis of pathogenic mutations in the *DYRK1A* gene in patients with developmental disorders. *Hum Mol Genet*, v. 26, n. 3, p. 519-526, 02 2017.
- 4 Guedj F. *et al.* *DYRK1A*: a master regulatory protein controlling brain growth. *Neurobiol Dis* 2012; 46 (1):190-203.
- 5 Ji J. *et al.* *DYRK1A* haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies. *Eur J Hum Genet* 2015; 23 (11):1473-81.
- 6 Luco SM. *et al.* Case report of novel *DYRK1A* mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *BMC Med Genet* 2016; 17:15
- 7 Van Bon, BW. *et al.* Intragenic deletion in *DYRK1A* leads to mental retardation and primary microcephaly. *Clin Genet* 2011;79(3): 296-9.
- 8 Dual-Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1a;*DYRK1A*.OMIM*600855,Disponível em:<<http://omim.org/entry/600855>>.

9 Mental retardation, autosomal dominant 7; MRD7.OMIM* 614104 Disponível em:< <https://www.omim.org/entry/614104>>.

10 DYRK1A-Related Intellectual Disability Syndrome;Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333438/>> .

11 Cabral, RN. (2017) Novo sistema de detecção para a Hipomineralização Molar Incisivo- Diagnóstico, progressão dos defeitos e decisão de tratamento. 130 f. Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

12 Giuca, MR. et al. Investigation of Clinical Characteristics and Etiological Factors in Children with Molar Incisor Hypomineralization. *Int J Dent.* 2018 9;2018:7584736.

13 Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent* 2002; 12(1):24-32.

14 Sobral, Samantha do Prado. Manifestações bucais em pacientes com Síndrome de Kabuki. 2010. 84 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade de Brasília, Brasília, 2010.

15 Fragelli T et al. Chemical, mechanical and morphological properties of hypomineralized enamel of permanent first molars. 2010. *Acta Odontol. Scand* 2010; 68:215-222.

16- Elhenna K. et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:272-281.

- 17 Bullio Fragelli, CM. et al. Longitudinal Evaluation of the Structural Integrity of Teeth Affected by Molar Incisor Hypomineralisation. *Caries Res.* 2015;49(4):378-83.
- 18 Elhennawya K .et al. Managing molars with severe molar-incisor hypomineralization. *J Dent.* 2017 Aug;63:65-71.
- 19 Alaluusa SA. et al. Etiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2010;10: 53–58.
- 20 Innes NPT, Preformed metal crowns for decayed primary molar teeth (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005512,2005.
- 21 Silva, TC. et al. Coroas de aço inoxidável :Técnica e custo benéfico. *Salusvita, Bauru* 2007; 27(3): 403-420.
- 22 Roberts JF. et al. The survival of resin modified glass ionomer and stainless steel crown restorations in primary molars, placed in a specialist paediatric dental practice. *Br Dent J* 2005;198(7):427-31.
- 23 Ludmwig KH. et al. The success of stainless steel crowns placed with the Hall technique: a retrospective study. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(12):1248-53.
- 24 Blazek JD. et al. Rescue of the abnormal skeletal phenotype in Ts65Dn Down syndrome mice using genetic and therapeutic modulation of trisomic *Dyrk1a*. *Hum Mol Genet* 2015;24(20):5687-96.
- 25 Widowati, EW. et al. Functional characterization of *DYRK1A* missense variants associated with a syndromic form of intellectual deficiency and autism. *Biol Open* 2018;7(4).
- 26 Møller, RS. et al. Truncation of the Down syndrome

candidate gene *DYRK1A* in two unrelated patients with microcephaly. *Am J Hum Genet*, 2008;82(5):1165-70.

27 Bonczek O. et al. Next generation sequencing reveals a novel nonsense mutation in *MSX1* gene related to oligodontia. *PLoS One* 2018;13(9):e0202989.

28 Fragelli CM, Souza JF, Jeremias F, Cordeiro RC, Santos-Pinto L. Molar incisor hypomineralization (MIH): conservative treatment management to restore affected teeth. *Braz Oral Res*. 2015;29

29 Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome (Trisomy 21). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018.

30 Carvalho ACA, Campos PSF, Rebello IC. Síndrome de Down: aspectos relacionados ao sistema estomatognático. *R Cimed Biol*. 2010; 9(supl.1): 49-52.

31 Cuoghi, O. A. et al. Prevalence of Dental Anomalies in Permanent Dentition of Brazilian Individuals with Down Syndrome. *Open Dent J*, v. 10, p. 2016. 469-473.

32 Pla, P.; Monsoro-Burq, A. H. The neural border: Induction, specification and maturation of the territory that generates neural crest cells. *Dev Biol*, May 2018.

NORMAS DA REVISTA

Revista Special Care In Dentistry.

SUBMISSÃO

Os autores devem gentilmente observar que a submissão implica que o conteúdo não foi publicado ou submetido para publicação em outro lugar, exceto como um breve resumo nos anais de uma reunião científica ou simpósio.

O sistema de submissão pedirá aos autores que usem um ORCID iD (um identificador de autor único) para ajudar a distinguir seu trabalho do de outros pesquisadores.

ou idosos, mas inclui todos os pacientes com necessidades especiais para quem a saúde bucal e os cuidados com a saúde bucal são complicados por fatores físicos, emocionais, financeiros e / ou de acesso.

CATEGORIAS E REQUISITOS DE MANUSCRITOS

- Artigos Originais - relatórios de novas descobertas de pesquisa ou análises conceituais que fazem uma contribuição significativa ao conhecimento (limite de 3500 palavras).
- Relatório de histórico do caso - Os relatos de casos devem ser concisos e não precisam ser tão formalmente estruturados quanto artigos científicos. Inclua uma breve introdução apresentando uma revisão crítica da literatura e uma declaração das implicações clínicas do caso. A descrição do caso deve incluir: história pessoal do sujeito, dados socioeconômicos, histórico de saúde / medicamentos, achados extra-orais e intra-orais; diagnóstico diferencial; opções de tratamento; plano de tratamento final. Técnicas, resultados e dados relevantes obtidos devem ser apresentados. Uma breve discussão deve reforçar as implicações clínicas do relato de caso e discutir quaisquer descobertas e percepções únicas obtidas, o que torna esse

paciente ou pacientes diferente de qualquer paciente relatado anteriormente (limite de 2.500 palavras; além disso, há um limite de um total de 4 figuras ou 4 tabelas)

- Cartas ao Editor - são bem-vindas (limite de 1000 palavras).

PREPARANDO A SUBMISSÃO

Cartas de apresentação

As cartas de apresentação não são obrigatórias; no entanto, eles podem ser fornecidos a critério do autor.

Partes do Manuscrito

O manuscrito deve ser submetido em arquivos separados: página de título; arquivo de texto principal; figuras.

Folha de rosto

A página de título deve conter :

Eu. Um breve informativo contendo as principais palavras-chave. O título não deve conter abreviaturas);

ii. Um título curto de menos de 40 caracteres;

iii. Os nomes completos dos autores;

iv. As afiliações institucionais do autor onde o trabalho foi conduzido, com uma nota de rodapé para o endereço atual do autor, se diferente do local onde o trabalho foi conduzido;

v. Agradecimentos.

vi. Declaração de conflito de interesse

vii. Declaração de ética

Autoria

Consulte a política de autoria da revista na seção Políticas editoriais e considerações éticas para obter detalhes sobre a elegibilidade da lista de autores.

Agradecimentos

As contribuições de qualquer pessoa que não atenda aos critérios de autoria devem ser listadas, com permissão do colaborador, em uma seção Agradecimentos. O apoio financeiro

e material também deve ser mencionado. Graças aos revisores anônimos não são apropriados.

Declaração de conflito de interesse

Os autores serão solicitados a fornecer uma declaração de conflito de interesses durante o processo de submissão. Para obter detalhes sobre o que incluir nesta seção, consulte a seção "Conflito de interesses" na seção Políticas editoriais e considerações éticas abaixo. O envio de autores deve assegurar que eles estabeleçam contato com todos os coautores para confirmar a concordância com a declaração final.

Declaração de ética

Cuidados Especiais em Odontologia segue as recomendações do ICMJE sobre a proteção dos participantes da pesquisa. Ao relatar pesquisas envolvendo dados humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos foram avaliados pelo comitê de revisão responsável (institucional e nacional) ou se nenhum comitê de ética formal está disponível, de acordo com a Declaração de Helsinque. Para obter detalhes sobre o que incluir nesta seção, consulte a seção "Estudos e assuntos humanos" na seção Políticas editoriais e considerações éticas abaixo.

Arquivo de texto principal

Como os artigos são revisados por pares, o arquivo de texto principal não deve incluir nenhuma informação que possa identificar os autores.

O arquivo de texto principal deve ser apresentado na seguinte ordem:

- i. Título, resumo e palavras-chave;
- ii. Texto principal;
- iii. Referências;
- iv. Tabelas (cada tabela completa com título e notas de rodapé);
- v. Legendas das figuras;

vi. Apêndices (se relevante).

Figuras e informações de apoio devem ser fornecidas como arquivos separados.

Abstrato

O resumo deve ser dividido nas seguintes seções: objetivos, métodos e resultados e conclusão; não deve exceder 200 palavras.

Palavras-chave

Por favor, forneça três palavras-chave.

Texto principal

· Como os artigos são revisados por pares, o arquivo de texto principal não deve incluir nenhuma informação que possa identificar os autores.

· Os Artigos Originais e as Comunicações Resumidas são normalmente organizados com as seções Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão, mas os autores devem consultar questões recentes de periódicos para organizações alternativas aceitáveis.

· O manuscrito deve ser submetido com todo o material dobrado à esquerda, alinhado à esquerda (preferencialmente na fonte Courier), com pelo menos uma margem de 1 "ao redor. Todas as páginas devem ser sistematicamente numeradas. O editor se reserva o direito de editar manuscritos para se adequar ao espaço disponível e garantir concisão, clareza e consistência estilística.

Referências

Todas as referências devem ser numeradas consecutivamente por ordem de aparição e devem ser o mais completas possíveis. Em citações de texto devem ser números sobrescritos. Os títulos de periódicos são abreviados; abreviações podem ser encontradas em: MEDLINE, Index Medicus ou CalTech Library.

As submissões não são necessárias para refletir a formatação de referência precisa da revista (uso de itálico, negrito etc.), no

entanto, é importante que todos os elementos-chave de cada referência sejam incluídos.