

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Carla Cristina Gonçalves da Costa

ANOMALIAS DENTÁRIAS NA SÍNDROME CONGÊNITA POR ZIKA
VÍRUS E PRODUÇÃO TÉCNICA EM FISSURAS LÁBIO PALATINAS

Montes Claros, Minas Gerais, Brasil

Fevereiro de 2022

Carla Cristina Gonçalves da Costa

ANOMALIAS DENTÁRIAS NA SÍNDROME CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS E PRODUÇÃO TÉCNICA EM FISSURAS LÁBIO PALATINAS

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cuidado Primário em Saúde.

Área de Concentração: Aspectos clínicos dos cuidados em saúde

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Junior

Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli

Montes Claros, Minas Gerais, Brasil

Fevereiro de 2022

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Reitor: Antônio Alvimar Souza

Vice-reitora: Ilva Ruas de Abreu

Pró-reitor de Pesquisa: Clarice Diniz Alvarenga

Coordenadoria de Controle e Acompanhamento de Projetos: Karem Torres C. L. de
Almeida

Coordenadoria de Iniciação Científica: Maria Alice Ferreira dos Santos

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Sara Gonçalves Antunes de Souza

Pró-reitor de Pós-graduação: André Luiz Sena Guimarães

Coordenadoria de Pós-graduação *Lato-sensu*: Marcos Flávio Silveira Vasconcelos

Coordenadoria de Pós-graduação *Stricto-sensu*: Marcelo Perim Baldo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CUIDADO PRIMÁRIO EM SAÚDE

Coordenadora: Josiane Santos Brant Rocha

Coordenador Adjunto: Antônio Prates Caldeira

Costa, Carla Cristina Gonçalves da.

C837a Anomalias dentárias na síndrome congênita por Zika Vírus e produção técnica em fissuras lábio palatinas [manuscrito] / Carla Cristina Gonçalves da Costa. – Montes Claros, 2022.

91 f. : il.

Inclui Bibliografia.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde/PPGCPS, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior.

Coorientadora: Profa. Dra. Daniella Reis Barbosa Martelli.

1. Zika Vírus. 2. Agenesia. 3. Oligodontia. 4. Fissura oral. I. Martelli Júnior, Hercílio. II. Martelli, Daniella Reis Barbosa. III. Universidade Estadual de Montes Claros. IV. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS

Programa de Pós-Graduação em Cuidado Primário em Saúde



MESTRANDA: CARLA CRISTINA GONÇALVES DA COSTA

ANOMALIAS DENTÁRIAS NA SÍNDROME CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS E PRODUÇÃO TÉCNICA EM FISSURAS LÁBIO PALATINAS

BANCA (TITULARES)

Prof. Dr. Hercílio Martelli Júnior

Profª Drª Daniella Reis Barbosa Martelli

Prof. Drª. Simone de Melo Costa

Profª Drª Estela Kaminagakura Tango

ASSINATURAS

(Orientador)

(Coorientadora)

BANCA (SUPLENTES)

Profº Drª Antônio Luiz Barbosa Pinheiro

Profª. Drª Verônica Oliveira Dias

Documento assinado digitalmente
 ANTONIO LUIZ BARBOSA PINHEIRO
 Data: 23/03/2022 09:38:40-0300
 Verifique em <https://verificador.iti.br>

[X] APROVADA [] REPROVADA

AGRADECIMENTOS

Não há maior expressão de fé do que se doar integralmente ao próximo...

Ao meu Deus, meu Pai, que me capacita a cada dia e me deu por missão, o amor aos Pacientes Especiais...

Aos Professores Hercílio e Daniella que, de maneira indelével, cumprem sua missão de mestres na arte de educar, compartilhando o conhecimento científico que lhes é tão caro e tocando nossas almas, com seus exemplos de fé, humanidade e humildade... Suas vidas representam a materialização do amor, a verdadeira expressão da fé cristã! Obrigada!

Aos demais Professores, que mesmo de maneira remota, conseguiram transmitir o conhecimento e partilhar de maneira singular...

Aos colegas do Programa de Cuidados Primários em Saúde, por dividirem esse caminho comigo, deixando-o mais leve e agradável!

A minha família, por me apoiarem sempre... Ao meu esposo Raphael, meu companheiro de todas as jornadas e grande incentivador. Às minhas Pequenas Mariah e Luísa, vocês me ensinam a amar sem limites. A Fernanda, minha irmã, que sempre esteve nos bastidores pronta a ajudar, gratidão eterna... E, enfim, ao meu Anjo Azul, Augusto, nosso Pequeno Príncipe! Você é parte fundamental desta história.

Sigamos por um mundo mais igualitário e inclusivo.

RESUMO

A síndrome congênita do zika vírus (CZS) é composta por uma série de anomalias associadas à infecção transplacentária pelo Zika vírus (ZIKV) com danos neurológicos graves. O objetivo deste estudo foi caracterizar as alterações orais em pacientes com a CZS e produzir e distribuir um livro especializado na temática das fissuras lábio palatinas, com linguagem acessível e didática, de caráter lúdico, para gerar educação em saúde e assistência nos diferentes âmbitos sociais. O primeiro objetivo avaliou dez crianças com CZS da Associação de Mães de Microcefalia de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. A coleta de dados consistiu em entrevista com os pais, exame intraoral e radiografia panorâmica. Oligodontia (ausência de seis ou mais dentes) foi encontrada em duas crianças: um menino de 3 anos de idade, tinha 12 ausências dentárias e um segundo, com 5 anos de idade, que apresentou 15 agenesias dentárias. Este foi o primeiro relato de oligodontia em pacientes brasileiros com CZS. Os achados destacam essa nova associação com o Zika vírus, indicando um possível papel do vírus na odontogênese. O segundo objetivo gerou o livro infantil “Belinha, a menina que aprendeu a sorrir”, em formato digital e acesso gratuito, distribuído amplamente a todas as camadas sociais, afim de gerar educação em saúde frente a esse expressivo problema social. Considerando que as fissuras lábio-palatinas transcendem o campo estrito da saúde do indivíduo, entende-se que o livro trará benefícios e reflexões acerca dos estigmas gerados por esses defeitos orofaciais.

Palavras-chave: Zika virus, Agenesia, Oligodontia, Fissura Oral.

ABSTRACT

Zika virus syndrome (ZVS) is a series of abnormalities associated with transplacental ZIKV infection with neurological chances. The objective of this study was to characterize the oral alterations in patients with ZVS and to produce and distribute a book specialized in the theme of cleft lip and palate, with accessible and didactic language, with a playful character, to generate health education and assistance in different social spheres. The first objective evaluated ten children with ZVS from the Association of Mothers of Microcephaly of Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. Data collection consisted of interviews with parents, intraoral examination and panoramic radiography. Oligodontia (absence of six or more teeth) was found in two children: a 3-year-old boy had 12 missing teeth and a second, a 5-year-old boy, who had 15 tooth agenesis. This is the first report of oligodontia in Brazilian patients with ZVS. The findings highlight this new association with Zika virus, indicating a possible role for the virus in odontogenesis. The second objective generated the children's book "Belinha, the girl who learned to smile", in digital format and freely accessible, widely distributed to all social strata, in order to generate health education in the face of this expressive social problem. Considering that cleft lip and palate transcend the strict field of individual health, it is understood that the book will bring benefits and reflections on the stigmas generated by these orofacial defects.

Keywords: Zika Virus, Agenesis, Oligodontia, Orofacial clefts.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention* - Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos

CHIKV: Chikungunya vírus

CMV: Citomegalovírus

CZS: Síndrome congênita por Zika vírus

CZV: Congenital Zika vírus syndrome

DENV: Vírus da dengue

ECDC: Centro de Controle de Doenças da União Europeia

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ESPII: Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional

ESPIN: Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional

FO: Fissuras Orais

FONS: Fissuras Orais não sindrômicas

GBS: Síndrome de Guillain-Barré

HNPCs: Células progenitoras neurais humanas

IGG: Imunoglobulina

MS: Ministério da Saúde do Brasil

OMS: Organização Mundial de Saúde

RESP: Registro de Eventos de Saúde Pública

RNA: Ácido ribonucleico

RT-PCR: Transcriptase reversa - reação em cadeia da polimerase

Sinan-net: Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SNC: Sistema Nervoso Central

SVS/MS: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

SUS: Sistema Único de Saúde

VZV: Varicella-zoster VÍRUS

ZIKV: Zika vírus

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Genoma do vírus Zika	13
Figura 2 Número de casos notificados de infecção pelo vírus Zika no Brasil, da Semana Epidemiológica 45 de 2015 até a Semana Epidemiológica 23 de 2020	21
Figura 3: Distribuição dos casos notificados de síndrome congênita do vírus Zika e outras etiologias infecciosas por ano epidemiológico de notificação (A) e por semana epidemiológica de notificação de 2020 (B), Brasil, 2015 até a semana epidemiológica 10 de 2020	22
Figura 4: Cronologia de erupção da dentição humana, em meses	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 A epidemia de Zika vírus.....	13
1.2 Síndrome congênita por Zika vírus.....	17
1.3 Síndrome congênita por Zika vírus e oligodontia	24
1.4 Fissuras Orais.....	28
2. OBJETIVOS.....	32
2.1 Objetivo Geral	32
2.2 Objetivos Específicos.....	32
3 METODOLOGIA.....	33
3.1 Tipo de pesquisa.....	33
3.2 Populações do estudo.....	33
3.3 Critérios de inclusão.....	33
3.4 Critérios de exclusão	33
3.5 Avaliações clínicas dos pacientes com microcefalia congênita.....	33
3.6 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	35
4 PRODUTOS	36
4.1 Artigo Científico: <i>First cases of oligodontia of the Zika virus congenital syndrome</i>	37
4.2. Livro infantil: Belinha, a menina que aprendeu a sorrir.....	55
5. CONCLUSÕES	69
6. REFERÊNCIAS	70
7.1 Consentimento livre e esclarecido	78
7.2 Parecer substanciado do CEP	83

1. INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus, pertencente à família Flaviviridae e ao gênero *FlaviVirus*, transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, principal vetor também do vírus Chikungunya (CHIKV), do vírus da dengue (DENV), e do vírus da febre amarela (NUNES *et al.*, 2016; CARVALHO *et al.*, 2019). Foi detectado inicialmente, em 1947, na África e no Sudoeste Asiático (AGUIAR *et al.*, 2018). Recebeu maior atenção em 2007, por um surto na Micronésia e em 2014 se propagou rapidamente, surgindo como epidemia na América Latina (TEIXEIRA *et al.*, 2020). Mas foi em 2015, após o aumento de casos registrados no Brasil, que houve a associação da doença ao surto de nascidos com microcefalia no país (GOGIA; KAKAR, 2016). Observou-se então, que a redução da circunferência occipito-frontal era apenas um dos sinais de uma síndrome complexa, caracterizada por importantes alterações neurológicas (NUNES *et al.*, 2016).

A síndrome congênita por Zika vírus (Congenital Zika vírus syndrome, CZS) é o conjunto de anomalias congênitas associadas à infecção pelo vírus via transplacentária, que inclui alterações neurológicas graves, como calcificações intracranianas, anomalias cerebrais graves, anomalias oculares e auditivas, microcefalia, cutis verticis gyrata (excesso de dobras no couro cabeludo), artrogripose (contraturas congênicas articulares) (TEIXEIRA *et al.*, 2020). Sabe-se que uma cepa do ZIKV infecta com eficiência células progenitoras neurais humanas (hNPCs do inglês: human neural progenitor cells) derivadas de células-tronco pluripotentes induzidas (CARVALHO *et al.*, 2019). Como a face é formada principalmente pelo primeiro arco branquial, que se divide em processos maxilares e mandibulares, algumas alterações no desenvolvimento oral e craniofacial poderiam ocorrer (AGUIAR *et al.*, 2018; CARVALHO *et al.*, 2019).

A ocorrência de fenômenos sistêmicos, locais ou biológicos durante o período gestacional podem comprometer a odontogênese e causar anomalias dentárias como as agenesias, a anomalia craniofacial mais comum, ocorrendo em cerca de 20% dos indivíduos. O termo hipodontia refere-se as ausências dentárias menores ou iguais a cinco, oligodontia, ausência de seis ou mais dentes e anodontia, quando há ausência completa de formação do órgão dentário. A oligodontia é frequentemente parte de um conjunto de síndromes genéticas como a displasia ectodérmica, síndrome de Down e síndrome de Reiger (SIQUEIRA *et al.*, 2018; PARK *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2020; ALENCAR *et al.*, 2021).

1.1. A epidemia de Zika Vírus

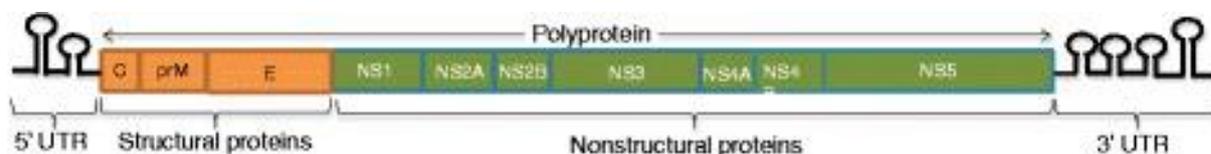
As doenças infecciosas de origem zoonótica demonstram, claramente, peculiaridades que as distinguem de outras doenças humanas, a exemplo do caráter imprevisível e da rápida evolução em nível global, a transmissibilidade, a relação estreita com o ambiente e o comportamento humano e a capacidade de prevenção e erradicação. Nos últimos dez anos, temos observado a emergência de algumas doenças transmitidas por mosquitos vetores, em especial as arboviroses (LIMA CAMARA *et al.*, 2016).

Os arbovírus têm sido motivo de preocupação em saúde pública em todo o mundo. Esse conjunto é composto por centenas de vírus que compartilham a característica de serem transmitidos por artrópodes hematófagos (DONALISIO *et al.*, 2017). Regiões tropicais e subtropicais possuem condições sociais, climáticas e ambientais favoráveis à ocorrência de fenômenos frequentes de emergência e reemergência desses vírus (BARROS *et al.*, 2020).

No atual contexto epidemiológico, 95% dos arbovírus humanos relatados no Brasil são DENV, CHIKV e ZIKV (BARROS *et al.*, 2020). As manifestações clínicas das infecções por esses vírus são bem semelhantes, com sinais e sintomas que incluem febre, mialgia, artralgia, edema nas extremidades, dor de cabeça, hiperemia conjuntival, linfadenopatia, e erupção maculopapular, sendo que, os quadros graves são conhecidos somente após a circulação viral em extensas epidemias, quando demonstram um impacto imprevisível na morbidade e mortalidade (LIMA-CAMARA *et al.*, 2016; DONALISIO *et al.*, 2017; BARROS *et al.*, 2020).

O ZIKV, um vírus de RNA de fita simples, pode ser relacionado a outros flavivírus (DENVs, vírus da febre amarela-YFV (do inglês: yellow fever vírus), vírus da encefalite japonesa, encefalite de Saint Louis, vírus do Nilo ocidental, vírus da encefalite transmitida por carrapatos, vírus Langat, vírus Powassan, vírus Modoc, rio bravo vírus) em termos de tamanho e organização do genoma. O genoma tem aproximadamente 10,7 kb de comprimento e códigos para uma única poliproteína (~ 10,2 kb), que é processada em três proteínas estruturais (Capsid-C, pré-membrana /Membrana-prM / M e Envelope-E) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Figura 1). O genoma é ladeado por regiões não traduzidas 5' e 3' (UTRs) (BASU; TUMBAM, 2016).

Figura 1. Genoma do vírus Zika.



Fonte: BASU, TUMBAM, 2016

ZIKV é transmitido principalmente por picada de mosquitos *Aedes spp* e foi isolado pela primeira vez em 1947, no sangue de um macaco rhesus febril

(Macacamulatta), na Floresta Zika, próximo ao Lago 23 nas cercanias de Entebbe, capital de Uganda (ARAÚJO *et al.*, 2016; BRASIL, 2016; PAIXÃO *et al.*, 2016). Desde então, o vírus foi isolado de outros Mosquitos Aedes (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes africanus*, *Aedes hensilli*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes furcifer*, *Aedes vitattus*). Em ambientes silvestres, o ZIKV é transmitido de forma enzoótica por ciclo entre primatas não humanos e mosquitos. No ciclo epidêmico, o vírus é transmitido entre humanos principalmente por mosquitos infectados (BASU, TUMBAM, 2016). O isolamento do ZIKV em humanos foi confirmado na Nigéria, mas algumas evidências sorológicas de infecção humana por esse arbovírus também foram reportadas em outros países africanos, como Egito, Tanzânia, Gabão e Serra Leoa, bem como em países asiáticos, como Índia, Malásia, Tailândia e Indonésia (PAIXÃO *et al.*, 2016). Anticorpos contra ZIKV foram detectados no mercado doméstico de animais como cabras, ovelhas, roedores, mas é desconhecido se os mosquitos podem transmitir o vírus entre animais domésticos ou entre animais domésticos e humanos (BASU, TUMBAM, 2016).

No período entre 1983 e 2006, não houve publicações sobre o ZIKV, porém em 2007, uma epidemia de ZIKV atingiu a ilha Yap e a Polinésia Francesa, também na Oceania, registrando epidemia da doença em outubro de 2013, a taxa de infecção era de 14,6 a cada 1000 habitantes. Dessa forma, a circulação e a transmissão do ZIKV fora dos continentes africano e asiático estavam confirmadas (BRASIL, 2016; PAIXÃO *et al.*, 2016; ROCHA *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019).

Em março de 2015, no Brasil, na cidade de Camaçari, Bahia, começaram a surgir casos de pacientes com sintomatologia de erupção cutânea maculopapular, febre, mialgia/artralgia e conjuntivite. A primeira hipótese de dengue (por se tratar de uma área endêmica) foi descartada por diagnóstico molecular e sorológico negativo, bem como

para infecção por CHIKV. O RT-PCR positivo para uma região parcial do gene ZIKVENF e ZIKVENR (posições 1538-1558 e 1902-1883, respectivamente) foi considerado indicativo da infecção por ZIKV. Assim se caracterizou o primeiro surto de infecção por ZIKV no Brasil (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). A análise da sequência de nucleotídeos deste surto mostrou 99% de identidade com a Cepa ZIKV que causou o surto de 2013 na Polinésia Francesa, sugerindo assim que o ZIKV foi introduzido nas Américas a partir de um indivíduo infectado vindo de uma das Ilhas do Pacífico (Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilha de Páscoa ou Ilhas Cook) (BASU; TUMBAM, 2016).

Os primeiros estados brasileiros a registrar casos de infecção por ZIKV foram Bahia e Rio Grande do Norte. Porém, em nota técnica, o governo do estado do Rio de Janeiro também confirmou casos dessa arbovirose nas cidades de Sumaré, São Paulo, e Rio de Janeiro, RJ, até 31 de maio de 2015. Em seguida, a transmissão do ZIKV ocorreu em 21 unidades da federação: Alagoas, Amazonas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Rio de Janeiro, Rondônia, Roraima, São Paulo e Tocantins (BRASIL, 2016; PAIXÃO *et al.*, 2016, ROCHA *et al.*, 2017).

A dengue, a febre de CHIKV e a febre pelo ZIKV são doenças de notificação compulsória e estão presentes na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública, sendo que a febre pelo ZIKV foi acrescida a essa lista pela Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, do Ministério da Saúde, após confirmação de transmissão autóctone no país, a partir de abril de 2015. Em 2016, até a semana epidemiológica 49, foram registrados 211.770 casos prováveis de febre pelo ZIKV no país (taxa de incidência de 103,6 casos/100 mil hab.), distribuídos em 2.280 municípios, tendo sido confirmados 126.395 (59,7%) casos. Em relação às gestantes,

foram registrados 16.864 casos prováveis, sendo 10.769 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial, segundo dados do Sinan-NET (BRASIL, 2016).

Até o início da pandemia de ZIKV, acreditava-se que ele era transmitido aos humanos apenas através dos mosquitos hematófagos, porém foi confirmada a transmissão via sexual, já que foi detectado RNA vírus na urina e sêmen de pacientes infectados com ZIKV (GOURINAT, *et al.*, 2015; SHINORAHA *et al.*, 2016), transmissão por transfusão sanguínea, agravado pelo fato de a maioria dos infectados serem assintomáticos e o fato de que o vírus pode permanecer no sangue total desses, por até dois meses e, por último, a transmissão vertical da genitora para o feto, comprovado pelo material genético viral detectado no líquido amniótico, cérebro fetal e também no soro de bebês, quatro dias após o nascimento (BASU; TUMBAN, 2016; MARTINES *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2020).

Dentre os defeitos da face, as fissuras orais apresentam maior prevalência e geram efeitos psicológicos e socioeconômicos significativos na qualidade de vida do paciente e exige uma abordagem multi e interdisciplinar para reabilitação completa do indivíduo (SHKOUKANI; CHEN; VONG, 2013). Podem ou não estar associadas a síndromes genéticas, mas são caracterizadas como estigmas sociais por seu impacto na morbidade, na qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares (PARANAÍBA *et al.*, 2010; MARAZITA *et al.*, 2012; SHKOUKANI CHEN; VONG, 2013).

1.2. Síndrome Congênita por Zika Vírus

Em 22 de outubro de 2015, o Ministério da Saúde foi notificado pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco sobre 26 novos casos de microcefalia, um evento raro se comparado ao perfil epidemiológico da doença no estado e a OMS foi então alertada. Em 24 de novembro de 2015, o Centro de Controle de Doenças da União Europeia (ECDC), publicou 17 casos de malformações do Sistema Nervoso Central em fetos e recém-nascidos durante o período do surto de ZIKV nas ilhas polinésias que, após testados, obtiveram quatro resultados sorológicos positivos para anticorpos (IgG) para flavivírus (BRASIL, 2016; CARVALHO *et al.*, 2019).

Em novembro de 2015 foram notificados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) um total de 399 casos suspeitos de microcefalia, em Pernambuco (268 casos; 67,2%), Sergipe (44 casos; 11,0%), Rio Grande do Norte (39 casos; 9,8%), Paraíba (21 casos; 5,3%), Piauí (10 casos; 2,5%), Ceará (9 casos; 2,3%) e Bahia (8 casos; 2,0%) (BRASIL, 2015).

O Ministério da Saúde do Brasil (MS) reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalias com a infecção pelo ZIKV durante o período gestacional, aos 28 de novembro de 2015, baseado em resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, além da identificação do vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia, e da identificação de ZIKV em tecido de recém-nascido com microcefalia que evoluiu para óbito no estado do Ceará. Em seguida, o MS determinou a mudança na classificação do evento para Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). (BRASIL, 2016; COSTELLO *et al.*, 2016; ROCHA *et al.*, 2017).

Em 2016, o caso de uma gestante europeia, que estava no Brasil no primeiro trimestre gestacional e relatava ter sido infectada pelo ZIKV nesse período, foi descrito. Após o exame ultrassonográfico realizado às 29 semanas de gestação confirmando os sinais de anomalias fetais, a gestação foi interrompida. Assim, foi realizada necrópsia do feto e da placenta, demonstrando a presença viral no tecido cerebral fetal. Achados semelhantes no Brasil, confirmaram a presença do ZIKV no tecido cerebral de 4 fetos que vieram a óbito e apresentavam microcefalia. Nos quatro casos, as mães apresentaram resultado sorológico positivo (BRASIL, 2016; CDC, 2016; MLAKAR *et al.*, 2016).

A inesperada transmissão materno-fetal do ZIKV e sua associação com alterações neurológicas provocou a necessidade de compreensão dos efeitos teratogênicos do vírus e sua ação (D'AGOSTINO *et al.*, 2020). LAZEAR *et al.*, (2016) por meio de pesquisa envolvendo camundongos infectados, evidenciaram o poder do ZIKV em ultrapassar a barreira placentária causando danos ao desenvolvimento fetal.

ZIKV é responsável pela infecção de células cerebrais em desenvolvimento, incluindo células humanas progenitoras neuronais específicas de prosencéfalo embrionárias, neuroesferas e organoides cerebrais, gerando maior morte celular, desregulação do ciclo celular e, ou, redução do crescimento celular. Assim, observa-se nas neuroimagens das crianças acometidas, calcificações corticais, subcorticais, malformações corticais, subcorticais, diminuição do volume cerebral, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia (BASU; TUMBAN, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2020).

Além da microcefalia congênita, essas crianças podem apresentar redução do volume cerebral, desproporção craniofacial, espasticidade, artrogripose (contraturas congênicas articulares), convulsões, irritabilidade, acúmulo de pele na região occipital – cutis verticis gyrata, disfunção do tronco encefálico, como problemas de deglutição, hiperexcitabilidade, epilepsia, hipertonia, contraturas de membros, anormalidades

auditivas e oculares, e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem têm sido relatadas entre neonatos que foram expostos ao vírus Zika durante a gestação (OLIVEIRA-SZEJNFELD, 2016; VAN-DER-LINDEN, 2016; SAAD, 2018; BARBOSA, 2019) . A microcefalia congênita foi um marco para o reconhecimento da síndrome, mas ela é apenas um sinal e não um elemento determinante para o diagnóstico (BRASIL, 2016). As anormalidades relatadas de forma consistente nestes lactentes, incluindo achados anormais de neuroimagem, sugerem que uma síndrome congênita, semelhante à da rubéola congênita ou infecção por citomegalovírus (CMV), é atribuível à infecção pelo vírus Zika durante a gestação. Com base numa revisão de estudos observacionais, de coorte e de caso-controle, há, atualmente, um forte consenso científico de que o vírus Zika pode causar microcefalia e outras complicações neurológicas que, em conjunto, constituem a Síndrome Congênita do vírus Zika (CZS) (BRASIL, 2017; COSTELLO *et al.*, 2016; ROCHA *et al.*, 2017).

Durante o acompanhamento evolutivo observa-se atraso na aquisição dos marcos do desenvolvimento, com limitação de tônus cervical e hipertonia apendicular. A persistência dos reflexos primitivos também é observada, além de sinais e sintomas piramidais (hipertonia, hiporreflexia, clônus) e extrapiramidais (tônus flutuante e discinesia simétrica das extremidades durante a vigília) (BARBOSA, 2019).

Apesar da proteção robusta da barreira placentária, alguns patógenos são capazes de ultrapassá-la. O termo 'TORCH' é um acrônimo usado para designar microrganismos que estão associados a doenças congênitas conhecidas e significa T-Toxoplasmose, O-outros [sífilis, vírus da imunodeficiência humana (HIV), varicella-zoster (VZV), enterovirus, parvovirus B19], R-rubéola, C-citomegalovirus (CMV) e H - infecções por herpes (HSV-1 e HSV-2) (COYNE, LAZEAR, 2016). As semelhanças entre os distúrbios congênitos que são induzidos por patógenos TORCH e ZIKV são notáveis, particularmente no que

diz respeito ao seu neurotropismo. Portanto, a CZS foi incluída no grupo O – outros, porém Araújo *et al.*, 2016, sugeriram renomear a sigla para TORCHZ, seja pela gravidade das consequências da síndrome, seja como sinal de alerta mundial para uma pandemia de microcefalia e outros distúrbios neurológicos relacionados ao ZIKV. Assim também Penner *et al.*, 2020, sugeriram o acrônimo SCORTCH, onde o S se refere a sífilis, e o O: Zika, malária, doença de chagas, parvovírus, enterovírus, HIV, hepatite B e C, e vírus linfotrópico T-lyfotrópico humano 1, além das clássicas infecções congênicas reconhecidas na 'tela TORCH' (toxoplasmose, 'outro', rubéola, CMV, HSV).

Semelhante ao ZIKV, a infecção fetal por *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, CMV, VZV e outros patógenos, estão associados à microcefalia, embora a sequência de ruptura cerebral fetal pareça ser característica da microcefalia associada ao ZIKV (COYNE; LAZEAR, 2016; PENNER *et al.*, 2020). Parece provável que o primeiro trimestre represente o de maior susceptibilidade ao ZIKV, uma vez que o desenvolvimento craniofacial e neurológico ocorra nessa fase. Além disso, a CZS tem sido relatada mesmo em mães com infecção assintomática, o que sugere que a gravidade da doença materna pode não prever desfechos fetais. Mas é preciso salientar que, mulheres que foram infectadas pelo ZIKV durante o terceiro trimestre, não apresentaram bebês com CZS, porém a insuficiência placentária, restrição de crescimento intrauterino foi descrito em vários estágios da gestação (COYNE; LAZEAR, 2016).

Como visto, a microcefalia é um sinal clínico da CZS e é definida como um defeito de desenvolvimento do cérebro, que resulta em uma redução da circunferência occipitofrontal da cabeça ao nascimento (PASSEMARD *et al.*, 2013; OMS, 2016; DUARTE *et al.*, 2017; ROCHA *et al.*, 2017). A medição do crânio deve ocorrer nas primeiras 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida (até seis dias e 23 horas). O Ministério da Saúde adotou padrões propostos pela Intergrowth-21st, para

avaliação do perímetro cefálico, a fim de padronizar e possibilitar comparações entre populações diferentes (BRASIL, 2016).

Para o diagnóstico da microcefalia novos parâmetros foram adotados pelo Ministério da Saúde, sendo para meninos, a medida igual ou inferior a 31,9 cm e, para meninas, igual ou inferior a 31,5 cm, valendo para bebês nascidos com 37 ou mais semanas de gestação (BRASIL, 2016; D'AGOSTINO *et al.*, 2020).

A microcefalia pode ser uma manifestação de algumas síndromes: síndrome de trissomia 13 ou de Patau; síndrome de trissomia do 18 ou de Edwards; síndrome de Cornelia de Lange; síndrome Cri-du-chat, conhecida como síndrome do “miado do gato”; Trissomia 21 ou síndrome de Down; síndrome de Rubinstein Taybi; síndrome de Seckel; síndrome Smith-Lemli-Opitz e síndrome de Rett (D'AGOSTINO *et al.*, 2020). Porém a microcefalia presente na CZS envolve uma sequência de ruptura cerebral fetal que inclui a prisão de crescimento do cérebro, o colapso parcial do crânio e várias dobras distintas da pele redundante do couro cabeludo (COYNE; LAZEAR, 2016).

O boletim informado pelo Ministério da Saúde, referente ao período compreendido entre as semanas epidemiológicas (SE) 45/2015 e 45/2020, relata notificação de 37.011 casos de ZIKV em 2015; 215.327 em 2016; 17.452 em 2017; 8.024 em 2018; 10.768 em 2019 e 3.692 até a SE 23 de 2020 (Figura 2). Dos 19.492 casos suspeitos de CZS, 3.523 (18,3%) foram confirmados (Figura 3). Considerando apenas o ano epidemiológico de 2020, até a SE 45, 886 novos casos foram notificados, dos quais 27 (3,0%) foram confirmados, sendo: 02 nascidos em 2016, 02 em 2018, 09 em 2019, 13 em 2020 e um aborto espontâneo. Muito embora o período de emergência tenha sido encerrado, novos casos de CZS continuam ocorrendo no país (BRASIL, 2020).

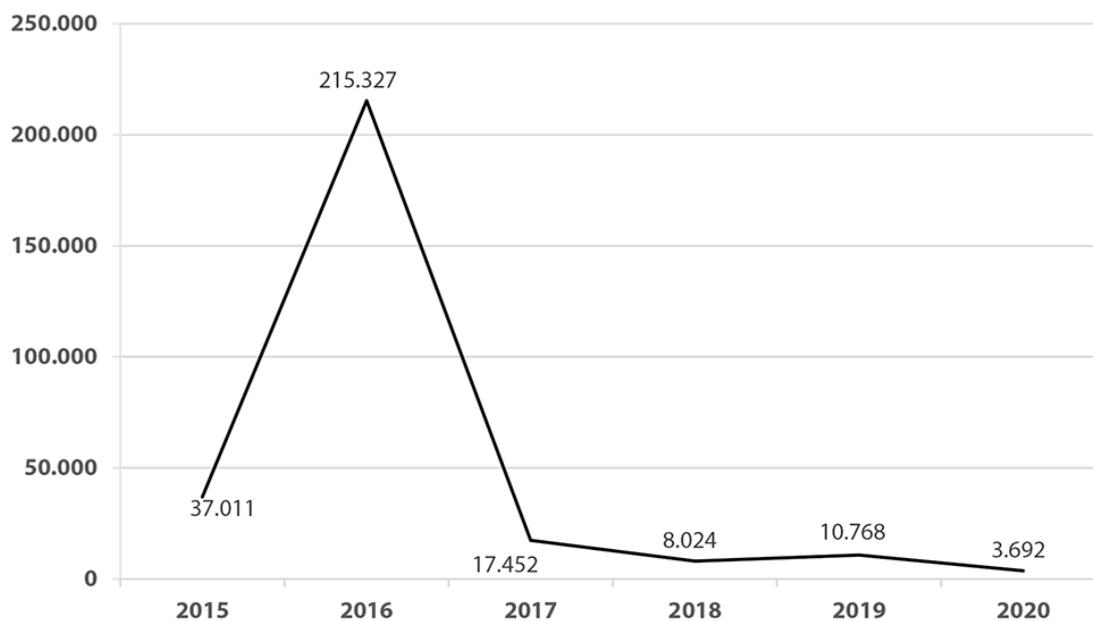


Figura 2 Número de casos notificados de infecção pelo vírus Zika no Brasil, da semana epidemiológica 45 de 2015 até a semana epidemiológica 23 de 2020

Fonte: Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Dados atualizados em 09/03/2020

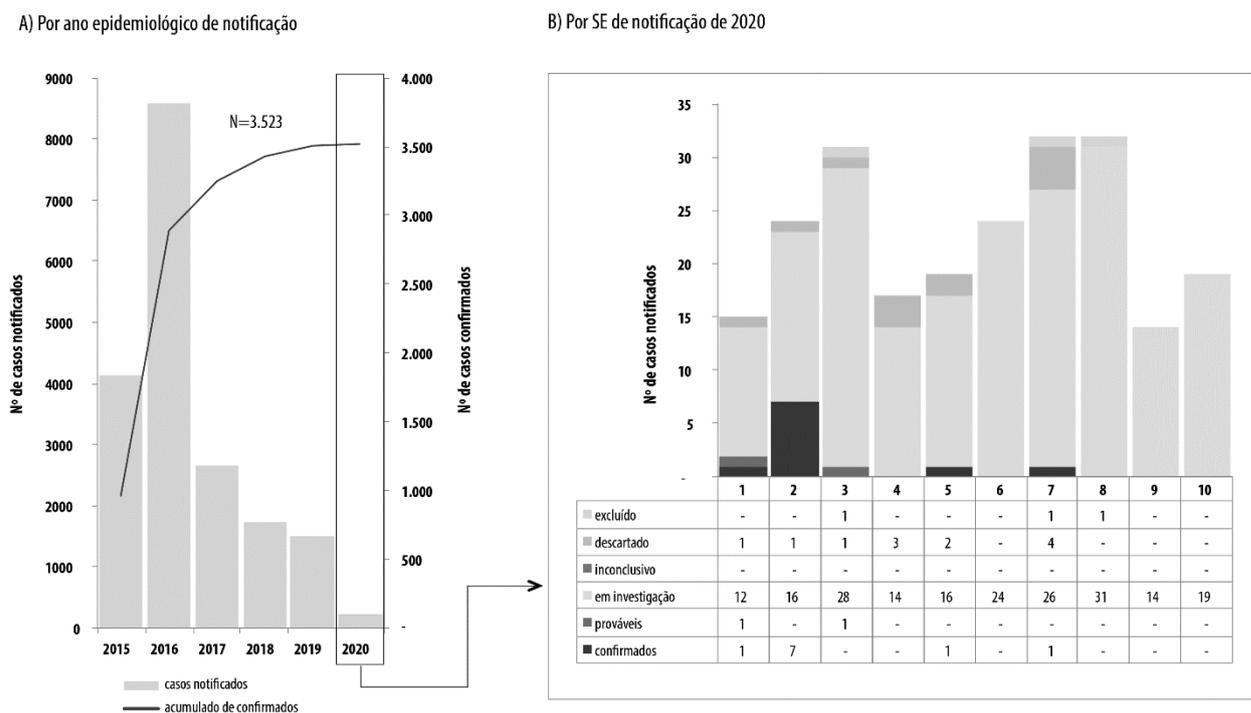


Figura 3: Distribuição dos casos notificados de síndrome congênita do vírus Zika e outras etiologias infecciosas por ano epidemiológico de notificação (A) e por semana epidemiológica de notificação de 2020 (B), Brasil, 2015 até a semana epidemiológica 10 de 2020

Fonte: Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, 2020. Dados atualizados em 09/03/2020

1.3 Síndrome congênita por Zika vírus e anomalias dentárias

O desenvolvimento da dentição humana é uma das mais belas manifestações de perfeição da natureza. Composto por complexos e precisos processos biológicos de substituição de uma dentição decídua por uma permanente, pode também sofrer alterações em seu curso e assim ser marcado por irregularidades odontogênicas: as

anomalias dentárias (GARIB *et al.*, 2010). As anomalias podem ser classificadas quanto aos defeitos de número, tamanho, forma ou posição, ser brandas ou severas, englobando desde um pequeno atraso na cronologia de erupção até a completa ausência do germe dentário – as agenesias dentais (SILVA *et al.*, 2003; GARIB *et al.*, 2010).

Há uma busca constante pela comunidade científica, de um consenso para a terminologia acerca da ausência congênita dos dentes. A nomenclatura mais comumente utilizada, seria agenesia dental e hipodontia, referindo-se à ausência congênita de um ou de até cinco dentes decíduos ou permanentes e oligodontia define a ausência igual ou acima de seis elementos dentários, à exceção dos terceiros molares (SILVA *et al.*, 2003; GARIB *et al.*, 2010). Aos casos em que se nota a ausência completa de todos os dentes, o termo correto seria anodontia. Anodontia parcial, com significado análogo a hipodontia, encontra-se em referências anteriores a 1978, sendo atualmente considerado obsoleto (SILVA, 2003).

O desenvolvimento das estruturas orofaciais tem início ao segundo mês de vida intrauterina, passando por complexas modificações, até alcançar a maturidade morfológica e funcional. Por volta do final da terceira semana de desenvolvimento, forma-se o teto da cavidade bucal primitiva, e entre a quinta e sexta semana, começa a formação da face, fossa nasal e do palato primário, também ocorre a proliferação do epitélio bucal, dando origem aos arcos e, na sexta semana intrauterina, tem início a odontogênese (GUEDES-PINTO, 1988).

A estrutura dentária é originada embriologicamente do ectoderma e mesoderma da cavidade bucal primitiva. O ectoderma dará origem ao órgão do esmalte que será responsável pela formação do esmalte dentário. A partir do mesoderma será formada a papila dentária, que futuramente se diferenciará em polpa dentária e dentina, além de originar o saco dentário que será responsável pela formação do periodonto de inserção do

dente, ou seja, do cimento, do ligamento periodontal e do osso alveolar. O desenvolvimento de cada germe dental é contínuo e prossegue em três estágios consecutivos: botão, capuz e campânula (KATCHBURIAN, ARANA, 2005). Após a forma de botão, tem início a morfogênese e citodiferenciação, de uma maneira recíproca e sequencial. O gene *LEF 1* (*Lymphoid enhancer-binding factor 1*) parece desempenhar função essencial na indução das células mesenquimais. Tal gene é sintetizado pelas células do botão dental. Sua ausência em testes com camundongos, interrompe a odontogênese na fase de botão (SILVA, 2003).

A agenesia dentária é uma das alterações mais frequentes da dentição humana (GARIB *et al.*, 2010), tendo uma prevalência média entre 5 a 10% em populações européias e asiáticas (NEVILLE, 2004). Os dentes mais acometidos são os segundos pré-molares e incisivos laterais superiores (GUEDES-PINTO, 1988).

São escassos os estudos epidemiológicos realizados nos últimos anos sobre a agenesia dentária na dentição decídua, por ser referenciada como uma condição incomum, estando presente em 0,5 a 1% da população. Além disso, quando acomete a dentição decídua é comum a ausência do permanente sucessor. De uma forma geral, quando ocorre na dentição permanente, tem os incisivos laterais superiores e os pré-molares inferiores mais acometidos, seguidos dos incisivos inferiores (NEVILLE, 2004).

A importância das agenesias é bem conhecida, principalmente com a oligodontia como marcador para mais de 120 síndromes, como no caso da displasia ectodérmica hipodróica, em que a oligodontia em combinação com hipotricose e hipoidrose é uma característica fundamental para o diagnóstico (DE AQUINO *et al.*, 2012; GONÇALVES *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2020). Como já mencionado, a agenesia dentária é uma alteração frequente, mas é necessário mais esforço da comunidade científica em buscar

correlações com síndromes genéticas, bem como em descrever suas características para que possa servir de ferramenta diagnóstica auxiliar ao clínico. em sua prática diária.

A oligodontia desempenha importantes impactos funcionais, emocionais e aspectos sociais da vida de um indivíduo. Poucos estudos publicados avaliaram a saúde bucal e a qualidade de vida em crianças com oligodontia. Raziee *et al.* (2020) após avaliar trinta e cinco pacientes de 8 a 18 anos com oligodontia, em Toronto, e seus pais preencheram o formato curto do questionário de percepção da criança e o questionário de percepção pai filho, respectivamente. As crianças relataram pontuação geral do questionário significativamente pior do que seus pais, concluíram então que os impactos da oligodontia relatados pelas crianças foram significativamente maiores do que os dos pais, indicando que mudanças no número podem ter um impacto maior do que o percebido por aqueles que vivem com esses indivíduos.

O zelo à uma anamnese completa e uma maior relevância dada à pesquisa de agenesias dentárias, resultará em condutas terapêuticas precoces e assertivas para que a qualidade de vida seja o produto final (GARIB *et al.*, 2010). Muitas vezes, essa identificação, poderá auxiliar o diagnóstico clínico da síndrome investigada.

Mudanças de desenvolvimento na síndrome da Zika congênita também podem afetar o sistema oral em aspectos que incluem a formação dentária, interferindo na maturação da dentição esmalte, causando hipoplasia do esmalte, erupção dentária retardada e alterações na estrutura dentária sequência de erupção, aumento da salivação e dificuldade de higiene oral, o que pode resultar em aumento da exposição à placa e cárie dentária, devido a essas alterações (GUSMÃO *et al.*, 2020).

Algumas manifestações orais podem fazer parte do espectro fenotípico da doença, como mudanças na cronologia de erupção dentária, deformidades nas estruturas orais e

subdesenvolvimento de ossos gnáticos (COTA *et al.*, 2020; D'AGOSTINO *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2020). No entanto, esse conhecimento ainda não foi sintetizado para melhorar a compreensão da relação entre as alterações orofaciais mais comuns em crianças com CZS.

Até o momento, doze estudos (AGUIAR *et al.*, 2018; FONTENELES *et al.*, 2018; CARVALHO *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019; CAVALCANTI *et al.*, 2020; COTA *et al.*, 2020; D'AGOSTINO *et al.*, 2020; GUSMÃO *et al.*, 2020; OLIVEIRA, MIRANDA-FILHO *et al.*, 2020; OLIVEIRA, *et al.*, 2020; RIBEIRO, *et al.*, 2020; ALENCAR *et al.*, 2021) exploraram a associação de CZS e alterações orofaciais em crianças com microcefalia, mas apenas três deles (CARVALHO *et al.*, 2019, SILVA *et al.*, 2019 e ALENCAR *et al.*, 2021) descreveram hipodontia em crianças com microcefalia devido à exposição fetal ao ZIKV e nenhum estudo relata caso de oligodontia.

Carvalho *et al.* (2019) avaliaram trinta crianças nascidas com CZS e 30 crianças nascidas sem CZS (grupo controle). Os pacientes foram avaliados ao longo de 24 meses consecutivos de acordo com as variáveis: sexo, idade, fissura palatina, lesões de tecido mole, frênulos labiais e lingual, postura inadequada dos músculos lingual e perioral em repouso, atraso de erupção, micrognatia, alterações na forma e/ou número dos dentes, espasmos, convulsões. Dentre os achados, três pacientes ($p=0,021$) apresentaram agenesia isolada de incisivos superiores e inferiores decíduos.

Silva *et al.* (2019) avaliaram o desenvolvimento dentário de treze bebês com diagnóstico confirmado de CZS por 36 meses. As radiografias dentárias demonstraram três crianças com agenesias dentárias, sendo uma criança com agenesia de ambos os incisivos laterais. Concluíram sugerindo um possível papel do ZIKV na odontogênese.

Alencar *et al.* (2021) estudaram 25 crianças nascidas com CZS que foram submetidas a exames radiográficos intraorais por vinte e quatro meses consecutivos. Oito crianças (22,8%) eram acometidas por anomalias dentárias de forma e número, sendo que quatro crianças (11,4%) apresentavam agenesia dos incisivos primários / permanentes superiores e inferiores. Até o momento, não há relato na literatura sobre oligodontia na CZS.

Um fator que pode explicar as anomalias numéricas encontradas nos bebês nos estudos é a infecção por ZIKV das células da crista neural cefálica. Foi demonstrado que as células da crista neural são uma população de células embrionárias que contribuem para a formação de várias estruturas craniofaciais, incluindo os dentes (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Um agravante é a fase da odontogênese, que começa por volta da quinta semana intrauterina, período em que a infecção pelo ZIKV causa comorbidades significativas no feto, necessitando de acompanhamento odontológico para monitorar o desenvolvimento dentário até a dentição permanente dessas crianças (FONTELES *et al.*, 2018; FOURNIER *et al.*, 2018; GUSMÃO, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2020; ALENCAR *et al.*, 2021) .

1.4 Fissuras Orais

As fissuras orais (FO) compreendem uma série de deformidades congênitas e são a malformação congênita mais comum da face, correspondendo a aproximadamente 65% de todas as malformações da região craniofacial. A fissura tem efeitos psicológicos e socioeconômicos significativos na qualidade de vida do paciente e exige uma abordagem multidisciplinar da equipe para a gestão (SHKOUKANI; CHEN; VONG, 2013). Cerca de 70% dos casos de FO ocorrem de forma não-sindrômica (FONS), ou seja, sem malformações adicionais, e os demais 30% referem-se às associações em que são

observadas desordens mendelianas, cromossômicas, teratogênicas e condições esporádicas (MARAZITA *et al.*, 2012).

As FO possuem etiologia multifatorial, com participação genética e ambiental. Entre os fatores de risco ambientais destacam-se: dieta e suplementação vitamínica materna, alcoolismo, tabagismo, uso de drogas anticonvulsivantes durante o primeiro trimestre de gestação e idade materna. Quanto à contribuição genética, até o momento, embora inúmeros genes tenham sido investigados, poucos foram claramente associados às FO, tais como o *PVRL (Poliovirus receptor related-1)*, *TGF- β 3 (Transforming growth factor beta 3)*, *MSX1 (Msh homeobox 1)*, *TBX22 (T-box 22)*, *FGFs (Fibroblast growth factor)*, *PTCH (Patched)*, e *IRF (Interferon regulatory factor 6)* (PARANAÍBA *et al.*, 2010).

Mais de 500 síndromes já descritas apresentam FO como característica fenotípica no seu espectro clínico (DIXON *et al.*, 2011). A classificação das FOs depende da região anatômica envolvida e se divide basicamente em três grupos: fissuras pré-forame incisivo (labiais) ou FL, fissuras pós-forame incisivo (palatina) ou FP e fissuras transforme incisivo (lábio-palatina) ou FLP. A FL é o resultado da não fusão das proeminências nasais e maxilares; a FP ocorre quando os processos palatinos deixam de se fundir, e quando surge a falha nos dois processos ocorre a FLP (SHKOUKANI CHEN; VONG, 2013).

A incidência das FO é de aproximadamente 1 em cada 500-2.000 nativos, variando de acordo com a localização geográfica, raça e condição socioeconômica da população estudada. No Brasil, os estudos quanto à incidência de FL/P são reduzidos e variam consideravelmente (WEHBY; CASSEL, 2010). Levantamento epidemiológico em Minas Gerais – Brasil, realizado por Martelli-Junior *et al.*, (2006) mostrou prevalência de 1,46 casos de FO para cada 1.000 nativos, com uma maior frequência no gênero

masculino. Um segundo estudo, do mesmo grupo de pesquisadores, observou maior frequência de FLP (39,68%), seguida por FL (38,09%) e pela FP (22,23%) nos casos avaliados (MARTELLI-JÚNIOR *et al.*, 2007).

Além de ser uma causa importante de mortalidade, chegando até 30% em países subdesenvolvidos e em áreas pontuais em países desenvolvidos, as FO são associadas também à significativa morbidade (WEHBY; CASSEL, 2010). Efeitos sobre voz, fala, audição e estética geram resultados adversos sobre a saúde e integração social (NOPOULOS *et al.*, 2007; MOSSEY *et al.*, 2009). Entre as primeiras complicações está à dificuldade no aleitamento materno, resultando em dificuldades no ganho de peso e no desenvolvimento da criança (MONTAGNOLI *et al.*, 2005). Devido à complexidade das manifestações clínicas, os indivíduos afetados por FO necessitam de acompanhamento especializado e assistência integral a longo prazo em centros de referência de alta complexidade, assim como seus familiares, que entre outras alterações, possuem risco aumentado para alguns tipos de câncer (FREITAS *et al.*, 2010; WEHBY e CASSELL, 2010). Embora a reabilitação seja possível com o atendimento de boa qualidade, as FO inevitavelmente constituem um ônus para o indivíduo, para a família e para a sociedade, com um custo substancial em termos de saúde e serviços relacionados (DIXON *et al.*, 2011).

As FO geram importante impacto na saúde e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos e seus familiares. Além disso, há que se destacar o fator socioeconômico também, seja pela dificuldade de acesso aos serviços públicos para tratamento e acompanhamento, seja pela má distribuição desses centros, tornando a assistência geograficamente fora do alcance de muitos (MARAZITA *et al.*, 2012). As consequências de um não tratamento ou de intervenções pontuais não integradas a uma equipe multiprofissional por longo período podem ser danosas pois, além de afetar a estética, a

alimentação, fala, voz, audição e sucção, geram danos psicológicos pela estigmatização, exclusão social, danos emocionais. Desta forma, necessita-se de ações de educação em saúde e assistência destinadas ao sujeito e aos familiares de portadores de fissuras lábio palatinas, que abordem os estigmas enfrentados, bem como promovam a conscientização de outros atores envolvidos direta e indiretamente no processo social de um indivíduo fissurado.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a presença de oligodontia, como anomalia orofacial dos pacientes notificados com síndrome congênita por Zika vírus e produzir material técnico educativo em fissuras lábio palatinas.

2.2. Objetivos específicos

- a) Avaliar a ocorrência de oligodontia nos pacientes com síndrome congênita por Zika vírus.
- b) Produzir um livro especializado na temática das fissuras lábio palatinas, com linguagem acessível e didática, de caráter lúdico, para gerar educação em saúde e assistência nos diferentes atores sociais.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de pesquisa

Trata-se de um estudo transversal, parte de uma coorte longitudinal, descritivo, de acordo com os dados coletados em entrevistas e nos achados clínicos observados nos pacientes com Síndrome Congênita por Zika vírus, notificados em Montes Claros, Minas Gerais.

3.2. População do estudo

Foram estudados dez pacientes com diagnóstico confirmado de Síndrome Congênita por Zika vírus, notificados no período de janeiro de 2015 a junho de 2018, pertencentes a Associação de Mães da Microcefalia, no município de Montes Claros, Minas Gerais. Trata-se do censo total de indivíduos notificados com a CZS no município.

3.3. Critérios de inclusão:

Pacientes com diagnóstico confirmado de síndrome congênita por Zika vírus.

3.4. Critérios de exclusão:

Pacientes com microcefalia por outras etiologias.

3.5. Avaliações clínicas dos pacientes com Síndrome Congênita por Zika vírus

Foram avaliados em consultório odontológico privado, previamente agendados. Os pais ou responsáveis passaram por entrevista conduzida pela pesquisadora, onde responderam a questionamentos sobre: idade materna no momento do parto, tipo de gestação, semana gestacional de acometimento pelo Zika vírus, medicações utilizadas durante a gestação, tipo de parto, apgar 1/5 minutos, perímetro cefálico, demais comorbidades diagnosticadas na criança (déficit auditivo e visual, paralisia cerebral, microcefalia, convulsões), marcos do desenvolvimento atingidos, idade de irrompimento do primeiro dente, medicações de uso contínuo de cada criança. Cada criança foi avaliada por uma única profissional cirurgiã-dentista, devidamente paramentada, após profilaxia dental, realizada com escova de Robson e pasta profilática. Com auxílio de espelho clínico nº 3, foram detalhadas a dentição decídua, a cronologia e sequência de erupção e as ausências dentárias. Para as crianças que apresentaram alteração na cronologia de erupção superior ao estabelecido pela tabela clássica de Logan e Kronfeld, 1933 ou achados sugestivos de oligodontia, foi solicitada a radiografia panorâmica digital, realizada em clínica radiológica privada e sem custos para os participantes. Às crianças que apresentaram oligodontia, foram avaliados os irmãos, segundo o mesmo protocolo clínico, para investigação de possíveis anomalias dentárias presentes.

Tooth	Hard Tissue Formation Begins	Amount Of Enamel Formed At Birth	Enamel Completed	Eruption	Root Completed
Deciduous Dentition					
Maxillary					
Central incisor	4 mo in utero	Five sixths	1½ mo	7½ mo	1½ yr
Lateral incisor	4½ mo in utero	Two thirds	2½ mo	9 mo	2 yr
Cuspid	5 mo in utero	One third	9 mo	18 mo	3¼ yr
First molar	5 mo in utero	Cusps united	6 mo	14 mo	2½ yr
Second molar	6 mo in utero	Cusp tips still isolated	11 mo	24 mo	3 yr
Mandibular					
Central incisor	4½ mo in utero	Three fifths	2½ mo	6 mo	1½ yr
Lateral incisor	4½ mo in utero	Three fifths	3 mo	7 mo	1½ yr
Cuspid	5 mo in utero	One third	9 mo	16 mo	3¼ yr
First molar	5 mo in utero	Cusps united	5½ mo	12 mo	2¼ yr
Second molar	6 mo in utero	Cusp tips still isolated	10 mo	20 mo	3 yr
Permanent Dentition					
Maxillary					
Central incisor	3-4 mo		4-5 yr	7-8 yr	10 yr
Lateral incisor	10-12 mo		4-5 yr	8-9 yr	11 yr
Cuspid	4-5 mo		6-7 yr	11-12 yr	13-15 yr
First bicuspid	1½-1¾ yr		5-6 yr	10-11 yr	12-13 yr
Second bicuspid	2-2¼ yr		6-7 yr	10-12 yr	12-14 yr
First molar	At birth	Sometimes a trace	2½-3 yr	6-7 yr	9-10 yr
Second molar	2½-3 yr		7-8 yr	12-13 yr	14-16 yr
Third molar	7-9 yr		12-16 yr	17-21 yr	18-25 yr
Mandibular					
Central incisor	3-4 mo		4-5 yr	6-7 yr	9 yr
Lateral incisor	3-4 mo		4-5 yr	7-8 yr	10 yr
Cuspid	4-5 mo		6-7 yr	9-10 yr	12-14 yr
First bicuspid	1¾-2 yr		5-6 yr	10-12 yr	12-13 yr
Second bicuspid	2¼-2½ yr		6-7 yr	11-12 yr	13-14 yr
First molar	At birth	Sometimes a trace	2½-3 yr	6-7 yr	9-10 yr
Second molar	2½-3 yr		7-8 yr	11-13 yr	14-15 yr
Third molar	8-10 yr		12-16 yr	17-21 yr	18-25 yr

Figura 4: Cronologia de erupção da dentição humana, em meses.

Fonte: LOGAN W e KRONFELD R, baseado na pesquisa de WHG Logan e R. Kronfeld, publicado no J Am Dental Association 26, 18-32; 1939.

3.6 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Montes Claros (#3.650.633), de acordo com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os responsáveis legais receberam os devidos esclarecimentos sobre os objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

4. PRODUTOS

Em consonância com o Regulamento Interno do Programa de Pós-graduação em Cuidado Primário em Saúde, os resultados do presente estudo serão apresentados na forma de artigo científico e produto técnico.

4.1. Produto Científico:

4.1.1 Artigo Científico: *First cases of oligodontia of the Zika virus congenital syndrome.*

Submetido ao periódico: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology.*

4.2. Produto Técnico

4.2.1. Livro infantil: *Belinha, a menina que aprendeu a sorrir.*

4.1.1. Artigo Científico

Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology
First cases of oligodontia a manifestation of the Zika virus congenital syndrome
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Original Research Article
Keywords:	Zika Virus, Agenesis, Oligodontia
Corresponding Author:	Carla Cristina Gonçalves Costa, M.D. Montes Claros State University: Universidade Estadual de Montes Claros Montes Claros, Minas Gerais BRAZIL
First Author:	Carla Cristina Gonçalves Costa, M.D.
Order of Authors:	Carla Cristina Gonçalves Costa, M.D. Daniella Reis Barbosa Martelli Nádia Carolina Teixeira Marques Veronica Oliveira Dias Hercilio Martelli Junior Ricardo Coletta
Abstract:	<p>Objective : To characterize the oral alterations in patients with the congenital syndrome caused by Zika virus infection (CZS).</p> <p>Study Design : Ten children with CZS from the Association of Mothers of Microcephaly , Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil were included. Data collection consisted of interview with the parents, intraoral examination and panoramic radiography.</p> <p>Results : Oligodontia was found in two children. The first child, a 3 years-old boy, had 12 dental absences (2 maxillary deciduous canines, 2 maxillary deciduous lateral incisors, 2 mandibular deciduous lateral incisors, 2 mandibular deciduous seconds molars, 2 maxillary deciduous seconds molars and 2 mandibular central incisors), and in the second, a 5 years-old boy, showed 15 dental agenesis (4 deciduous seconds molars, 1 mandibular deciduous first molar, 2 maxillary deciduous canines, 1 mandibular deciduous canine, 1 maxillary right deciduous lateral incisor, 2 mandibular deciduous lateral incisors, and 4 deciduous central incisors).</p> <p>Conclusion : This study is the first report of oligodontia in Brazilian patients with CZS. Further studies with CZS patients are needed to better understand the occurrence and the association between Zika virus and oligodontia</p>
Suggested Reviewers:	Carla Cristina Gonçalves Costa carla.odonto@hotmail.com
Opposed Reviewers:	

Letter of Submission

The Zika virus is an arbovirus, transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes aegypti*, initially detected in 1947 in Africa, in the Zika forest. The Virus received greater attention in 2015, when the Brazilian Ministry of Health reported the confirmation of 2,366 cases of microcephaly and / or alterations in the Central Nervous System, the congenital Zika virus syndrome (CZV). The occurrence of systemic, local, or biological disturbances during the gestational period can compromise odontogenesis and cause dental anomalies such the agenesia, the most frequent craniofacial anomaly, occurring in up to 20% of individuals. The oligodontia is frequently part of a broader group of genetic syndromes such as ectodermal dysplasia, Down syndrome and Reiger syndrome. This study describes the first cases of oligodontia in patients with CZV and included 10 children with the diagnosis of CZV, followed at the *Association of Mothers of Microcephaly*, Minas Gerais State, Brazil. All patients were subjected to clinical examination and panoramic radiography. This study was approved by the Institutional Research Ethics Committee (#3.650.633).

Oligodontia was found in two children. The first child, a 3 years-old boy, had 12 dental absences and in the second, a 5 years-old boy, showed 15 dental agenesia. The findings of the present study reinforce the importance of oral examination and highlights this new association with ZIKV, indicating a possible role of the virus in odontogenesis. Further reports with different Zika virus syndrome patients are needed to better understand the occurrence of oligodontia.

First cases of oligodontia as a manifestation of the Zika virus congenital syndrome

Carla Cristina Gonçalves da Costa¹, Verônica Oliveira Dias^{1,2}, Daniella Reis Barbosa Martelli^{1,3}, Nádia Carolina Teixeira Marques⁴, Ricardo D. Coletta^{5,6}, Hercílio Martelli Júnior^{1,4,7}

¹Primary Health Care Program, State University of Montes Claros, Unimontes, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

²Pediatric Dentistry, Dental School, State University of Montes Claros, Unimontes, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

³Semiology Clinic, Dental School, State University of Montes Claros, Unimontes, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

⁴Center for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Dental School, University of Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brazil

⁵Department of Oral Diagnosis, State University of Campinas, FOP-UNICAMP, Piracicaba, São Paulo, Brazil

⁶Graduate Program in Oral Biology, School of Dentistry, University of Campinas, Piracicaba, São Paulo, Brazil

⁷Oral Medicine, Dental School, State University of Montes Claros, Unimontes, Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

Correspondence

Carla Cristina Gonçalves da Costa, State University of Montes Claros (Unimontes) – Santa Maria street, 312, Todos Santos, Montes Claros, Minas Gerais, 39400-115, Brazil.

Email: carla.odonto@hotmail.com

Phone number: (+55) 38 988152386

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. There are no conflicts of interest.

ABSTRACT

Objective: To characterize the oral alterations in patients with the congenital syndrome caused by Zika virus infection (CZS).

Study Design: Ten children with CZS from the *Association of Mothers of Microcephaly*, Montes Claros, Minas Gerais State, Brazil were included. Data collection consisted of interview with the parents, intraoral examination and panoramic radiography.

Results: Oligodontia was found in two children. The first child, a 3-year-old boy, had 12 dental absences (2 primary maxillary lateral incisors, 2 primary mandibular lateral incisors, 2 primary maxillary canines, 1 primary mandibular canine, 1 primary maxillary first molar, 2 primary mandibular second molars and 2 primary maxillary second molars), and the second child, a 5-year-old boy, showed 15 missing teeth (4 primary central incisors, 1 primary maxillary lateral incisor right, 2 primary mandibular lateral incisors, 2 primary maxillary canines, 1 primary mandibular canine, 1 primary mandibular first molar and 4 primary second molars).

Conclusion: This study is the first report of oligodontia in Brazilian patients with CZS. Further studies with CZS patients are needed to better understand the occurrence and the association between Zika virus and oligodontia.

Keywords: Zika Virus, Agenesis, Oligodontia

Introduction

Zika virus (ZIKV), an arbovirus of the Flaviviridae family that is transmitted by *Aedes aegypti*, was first detected in 1947 in Africa and Southeast Asia.^{1,5} In 2015, after the increase in registered cases in Brazil, the disease was associated with the outbreak of births with microcephaly in the country.¹³ It was then observed that the reduction in the

occipito-frontal circumference was just one of the signs of a complex syndrome, characterized by important neurological changes.^{1,27,10, 32}

Zika virus syndrome (CZV) comprises an array of congenital anomalies associated with transplacental ZIKV infection, which includes microcephaly, intracranial calcifications, severe brain anomalies and ocular malformations.^{24,31} Interestingly, microcephaly is not always present.²⁷ Araujo et al (2016) recommended the inclusion of this new syndrome in the TORCH group (T-Toxoplasmosis, O-other [syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19], R-rubella, C-cytomegalovirus [CMV], and H - herpes infections), renaming it to TORCHZ, as this would prepare the world for a global epidemic of microcephaly and other manifestations related to ZIKV. Today, CZV has been included in the group O - others, together with infections transmitted during pregnancy that may cause congenital anomalies, including dental disorders.^{3,10}

The occurrence of systemic, local, or biological disturbances during the gestational period can compromise odontogenesis and cause dental anomalies such as agenesis (agenesis) which occurs in up to 20% of individuals. The term hypodontia refers up to five congenital missing teeth, oligodontia denotes six or more congenital missing teeth, and anodontia indicates a complete congenital absence of teeth.^{10, 31, 12} Oligodontia is frequently part of a broader group of genetic syndromes such as ectodermal dysplasia, Down syndrome and Reiger syndrome.^{31,22,28,2} This study describes the first cases of oligodontia in patients with CZV.

Materials and Methods

This study included 10 children with the diagnosis of CZV, followed at the *Association of Mothers of Microcephaly*, Minas Gerais State, Brazil. At the time of the rash, the diagnosis of CZV infection was confirmed by RT-PCR. Demographic data and

medical history were obtained from medical charts and through in-person interview. All patients were subjected to clinical examination and panoramic radiography. The first data collection was in November 2019 and the patients are still being followed. This study was approved by the Institutional Research Ethics Committee (#3.650.633).

Results

The cohort included 3 females and 7 males, with age ranging from 3 years and 5 months to 5 years and 3 months (mean of 4 years and 7 months). The mother's age at birth ranged from 17 to 31 years, with a mean of 25 years and one month. Only two children were born prematurely (36 weeks and 35 weeks), with a weight below 2,500 kg. The cephalic perimeter (CP) registered at birth varied from 28.50 to 32.50 cm. One child was registered with a CP of 32.50 cm at birth and was not diagnosed with microcephaly; however, a diagnosis of CZS was confirmed in this patient (Table 1).

On oral examination, it was identified that the chronology of the dental eruption was altered in 2 children, who presented oligodontia. The first child, a 3-years-old boy, had twelve dental absences in the primary dentition, including 2 primary maxillary lateral incisors, 2 primary mandibular lateral incisors, 2 primary maxillary canines, 1 primary mandibular canine, 1 primary maxillary first molar, 2 primary mandibular second molars and 2 primary maxillary second molars (Figures 1A and 1B). He also showed microcephaly, cerebral palsy, visual impairment, hearing loss, and seizures. At the 12th weeks of pregnancy, the mother confirmed the diagnosis of ZIKV by serological tests. Only paracetamol was used to control the pain related to the infection. He has three brothers, all healthy and without dental anomalies.

To second child, a 5 years-old boy, showed 15 missing teeth in the primary dentition including 4 primary central incisors, 1 primary maxillary lateral incisor right, 2

primary mandibular lateral incisors, 2 primary maxillary canines, 1 primary mandibular canine, 1 primary mandibular first molar and 4 primary second molars. The tooth germs of other 9 teeth (maxillary right first molar, maxillary right lateral incisor, maxillary right central incisor, maxillary left central incisor, maxillary left canine, maxillary left second bicuspid, maxillary left first molar, mandibular left first molar, mandibular right first molar) in the permanent dentition were identified in the X-ray, and loss of the bone density was observed in both maxilla and mandible (Figure 2A). Intraoral exam showed normal-appearing gingiva, thick alveolar crest, short lingual frenulum and few erupted primary teeth (Figure 2B). At a physical examination, mild epicanthal folds with triangular shaped facies, mild frontal bossing, fine lips, midface hypoplasia with shortened philtrum, bilateral and low-set posteriorly rotated ears and a small chin were observed. The patient shows signs of cerebral palsy, foot syndactyly and ventriculomegaly. At the 6th weeks of pregnancy, the mother experienced symptoms compatible with ZIKV infection, confirmed by laboratory tests, and did not use any medication. His sister did not show abnormal craniofacial or dental findings.

Discussion

This was the first study to identify oligodontia as a manifestation of CZS. The neurological conditions of each individual included in this study, especially the lack of cervical tone, limited the radiographic exams, generating a lack of standardization, images with artifacts, or incomplete images. However, the clinical findings were surprising and there was no limitation for the diagnosis in the primary dentition, as the eruptive process begins around six months of life and is completed between twenty-four- a thirty months.¹⁴

The prevalence of agenesis reaches 20% in the permanent and primary dentition, 0.5 to 1% of the population.^{5,22} The upper lateral incisors are the most commonly affected teeth^{18,6}. Congenital infections, like rubella and cytomegalovirus (CMV), can cause the total absence of tooth buds.¹⁰

Studies addressing this theme are scarce. To date, twelve studies^{1,11,5,28,6,8,9,15,21,20,26,2} have explored the association of CZS and orofacial alterations in children with microcephaly, but only three of them^{5,28,2} have described dental agenesis in children with microcephaly due to fetal exposure to ZIKV. Carvalho et al. (2019) evaluated thirty children born with CZS, revealing 3 patients with isolated agenesis of the primary upper and lower incisors.⁵ Silva et al. (2019) assessed the dental development of thirteen infants with a confirmed diagnosis of CZS, revealing one child with both upper lateral incisors agenesis, one with a missing central incisor, and one with lower canine agenesis.²⁸ Alencar et al. (2021) studied 25 children born with CZS who underwent intraoral radiographic examinations for twenty-four consecutive months. Eight children (22.8%) were affected by dental anomalies of shape and/or number, 4 children (11.4%) presented agenesis of the upper and lower primary/permanent incisors.² To date, there is no report in the literature regarding oligodontia in CZS.

The importance of congenitally missing teeth is well known, especially with oligodontia as a marker for more than 120 syndromes, such as **hypohidrotic ectodermal dysplasia**, in which oligodontia in combination with hypotrichosis and hypohidrosis are key characteristics.^{14, 31} As mentioned, dental agenesis is a frequently encountered anomaly, but there is little effort by the scientific community to search for correlations with genetic syndromes, as well as to describe its characteristics so that it can serve as an auxiliary diagnostic tool for the clinician in their daily practice. Oligodontia has important functional and psychological impacts. Raziee et al. (2019) concluded that the impacts of

oligodontia reported by children were significantly greater than those of the parents.²⁷ This group of patients will remain under observation to assess the development and possible occurrence of these anomalies in the permanent dentition.

A factor that may explain the number anomalies found in the infants in studies is ZIKV infection of the cephalic neural crest cells. It has been demonstrated that neural crest cells are a population of embryonic cells that contribute to the formation of various craniofacial structures, including teeth.²⁰ One contributing factor is the phase of odontogenesis, which begins around the fifth intrauterine week, a period in which ZIKV infection causes significant comorbidities in the fetus.^{11,12,15,20,2} Dental follow-up is therefore indicated to monitor for development of dental anomalies.

Conclusion

This is the first report of oligodontia in patients with ZIKV. The findings of the present study reinforce the importance of oral examination and highlights this new association with ZIKV, indicating a possible role for the virus in aberrant odontogenesis. Further reports with different Zika virus syndrome patients are needed to better understand the occurrence of oligodontia.

References

1. AGUIAR YPC, ALENCAR CRB, CAVALCANTI SALB, CAVALCANTI AFC, MELO ASO, CAVALCANTI AL. Chronology of the First Deciduous Tooth Eruption in Brazilian Children with Microcephaly Associated with Zika Virus: A Longitudinal Study. *Pesquisa Brasileira de Odontopediatria Clínica Integrada*. 2018; 18 (1): 3982. <http://doi.org/10.4034/PBOCI.2018.181.16>.
2. ALENCAR PNB et al. Radiographic evaluation of dental anomalies in patients with congenital Zika virus syndrome. *Braz Oral Res*. 2021 Abr 26;35:e043. <http://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0043>. 33909865.
3. ARAUJO TVB, RODRIGUES LC, XIMENES RAA, MIRANDA-FILHO D B, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1356–63. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8).
4. BARBOSA MH, MAGALHÃES-BARBOSA MC, ROBAINA JR, PRATA-BARBOSA A, LIMA MA, CUNHA AJ. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. *Braz J Otorhinolaryngology*. 2019; 85:642--63. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.05.002>.
5. CARVALHO IF et al. Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital Zika Virus. *J. Appl. Oral Science, Bauru*, v. 27, e 20180276, 2019. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0276>.
6. CAVALCANTI, AL et al. Use of Medicines by Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection and Implications to Oral Health. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr., João Pessoa*, v. 20, e5565, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/pboci.2020.048>.

7. CAVALCANTI AFC et al. Teething symptoms in children with ZIKV: A 2-year follow-up. *Int J Paediatr Dent.* 2018; 00:1–5. <https://doi.org/10.1111/ipd.12431>.
8. COTA, ALS et al. Oral findings in children with congenital Zika Syndrome: a case series. *Saude e pesqui. (Impr.)*; 13(1): 133-142, jan/mar 2020.
9. D'AGOSTINO ÉS, CHAGAS JRLP, CANGUSSU MCT, VIANNA MIP. Chronology and sequence of deciduous teeth eruption in children with microcephaly associated to the Zika virus. *Spec Care Dentist.* 2020 Jan;40(1):3-9. <http://doi.org/10.1111/scd.12435>.
10. DA SILVA SOBRINHO AR, RAMOS LFS, MACIEL YL, et al. Orofacial features in children with microcephaly associated with Zika virus: A scoping review. *Oral Dis.* 2021; 00:1–7. <https://doi.org/10.1111/odi.13804>
11. FONTELES CSR et al. Lingual Frenulum Phenotypes in Brazilian Infants With Congenital Zika Syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal.* 2018;55(10):1391-1398. <http://doi.org/10.1177/1055665618766999>
12. FOURNIER BP et al. Patterns of Dental Agenesis Highlight the Nature of the Causative Mutated Genes. *J Dent Res.* 2018 Nov; 97(12):1306-1316. <http://doi.org/10.1177/0022034518777460>.
13. GOGIA A, KAKAR A. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro, *Curr Med Res Pract.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmrp.2016.03.003>
14. GONCALVES TMSV et al. Multidisciplinary Therapy of Extensive Oligodontia: A Case Report. *Braz. Dent. J., Ribeirão Preto*, v. 24, n. 2, p. 174-178, Apr 2013. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302158>.
15. GUSMÃO TPL et al. Dental changes in children with congenital Zika syndrome. *Oral Dis.* 2020 Mar;26(2):457-464. <https://doi.org/10.1111/odi.13238>.
16. LEITE CN, VARELLIS MLZ. Microcefalia and the brazilian dentistry. *Journal Health NPEPS.* 1(2): 297-304, *Julho-Dezembro.* 2016.

17. LUNARDELLI SE; PERES MA. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in the primary dentition of pre-school children. *Braz Oral Res.* 2005;19(2):144-149. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-83242005000200013>.
18. MORA-SALAMANCA AFM et al. Burden of disease due to microcephaly associated with the Zika virus in Colombia. *CSP, Cad. Saúde Pública* 2020; 36(11):e00215319. <http://doi.org/10.1590/0102-311X00215319>.
19. MUSSO D, KO A, BAUD D. Zika Virus Infection — After the Pandemic. *The New England Journal of Medicine*, 2019; 381:1444-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246>.
20. OLIVEIRA A. M. M., et al. Oral and maxillofacial conditions, dietary aspects, and nutritional status of children with congenital Zika syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2020, 130(1), 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.019>
21. PACHECO O, BELTRÁN M, NELSON CA, VALENCIA D, TOLOSA N, FARR SL, *et al.* Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016. <http://doi.org/gfj3v9>.
22. PARK H, SONG JS, SHIN TJ, HYUN HK, KIM YJ, KIM JW. WNT10A mutations causing oligodontia. *Arch Oral Biol.* 2019 Jul;103:8-11. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.007>.
23. PIO MI; DE OLIVEIRA MJ; COTA AL S. Evaluation of the Dental Caries experience in children with Congenital Zika Syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology.* Setembro 2020. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.04.757>.

24. RAZIEE L, JUDD P, CARMICHAEL R, CHEN S, SIDHU N, SURI S. Impacts of oligodontia on oral health-related quality of life reported by affected children and their parents. *Eur J Orthod*. 2020 Jun 23;42(3):250-256. <http://doi.org/10.1093/ejo/cjz047>.
25. SANTOS GPG, GOUVEIA MTO, COSTA RMPG, SANTOS AMR, AVELINO FVS. Effects in the development of children exposed to zika virus in the fetal period: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2020;73 (Suppl 4): e20190883. <http://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0883>.
26. SILVA MCPMD, et al. (2020). Dental development in children born to Zikv-infected mothers: A case-based study. *Archives of Oral Biology*, 110, 104598. <https://doi.org/10.1016/j.archo.ralbio.2019.104598>.
27. SIQUEIRA RMP, SANTOS, Maria Teresa Botti Rodrigues, CABRAL, Gloria Maria Pimenta. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: a comparative study. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2018; 28: 523–532. <https://doi.org/10.1111/ipd.12402>.
28. SIQUEIRA RMP, SANTOS MTBR, CABRAL GMP. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: a comparative study. *Int J Paediatr Dent*. 2018;1-10. <http://dx.doi.org/10.1111/ipd.12402>
29. SOUZA VAF, ABREU MHNG, RESENDE VLS; CASTILHO LS. Fatores associados ao bruxismo em crianças com deficiências de desenvolvimento. *Braz Oral Res*. 2015;19(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0009>
30. TARDIEU C. Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with *WNT10A* gene mutations: A multicentric genotype–phenotype study. *Clinical Genetics*. Volume 92, Issue 5. Pages: 455-566. November 2017. <https://doi.org/10.1111/cge.12972>.

31. TEIXEIRA, GA et al. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 567-574, Feb. 2020.
<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232020252.30002017>.

Annexes



Fig. 1A – Panoramic X-rays demonstrates 12 dental agenesis in teeth primary.



Fig. 1B – Intraoral examination showed twelve dental absences in the primary dentition, including 2 primary maxillary lateral incisors, 2 primary mandibular lateral incisors, 2 primary maxillary canines, 1 primary mandibular canine, 1 primary maxillary first molar, 2 primary mandibular second molars and 2 primary maxillary second molars, maxillary labial frenum with high attachment and mild notch at the alveolar crest. The gingiva was normal.



Fig. 2A – Panoramic x-rays demonstrate 15 missing teeth primary and 9 teeth in the secondary teeth until now. Loss of bone density is observed in maxilla and mandible.

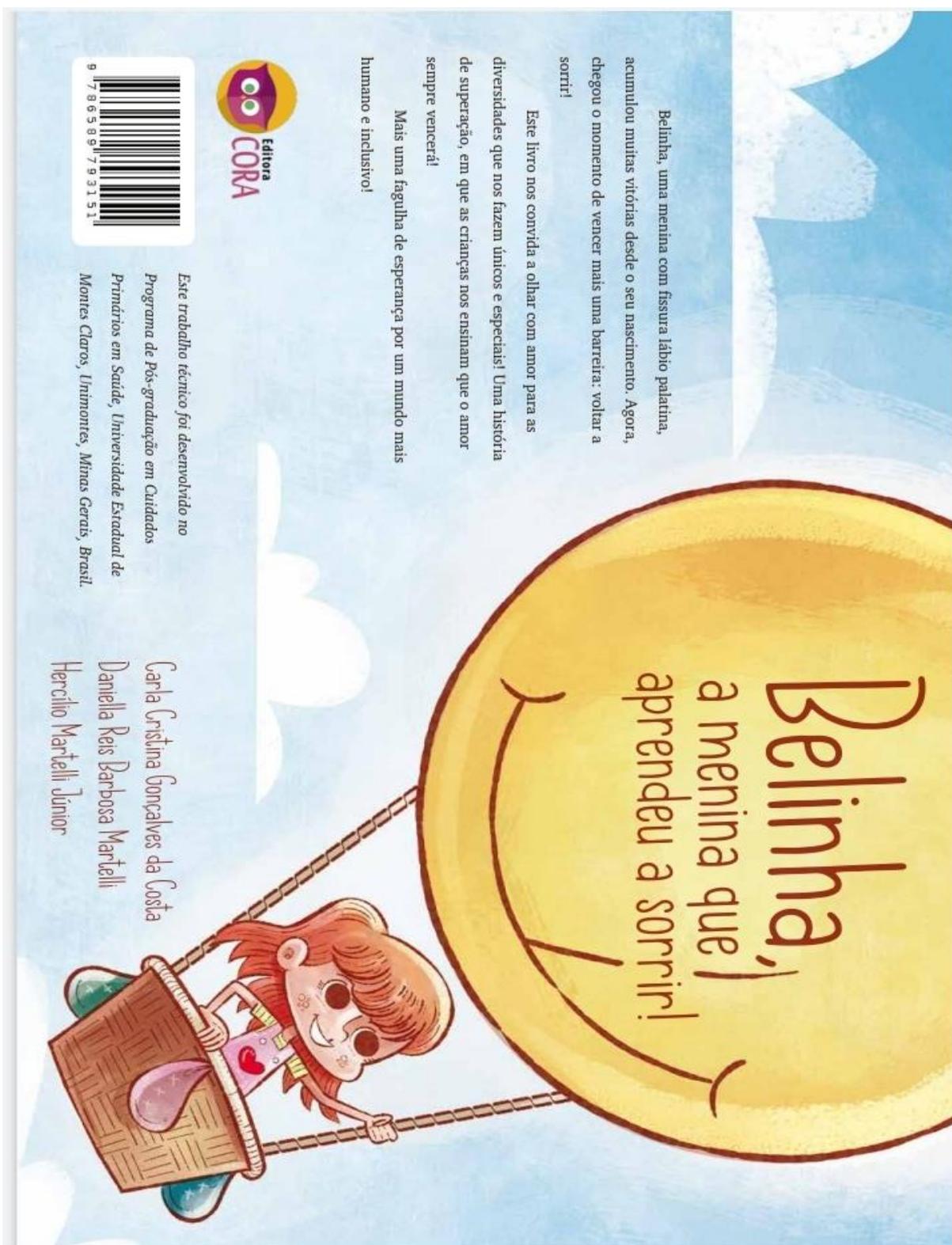


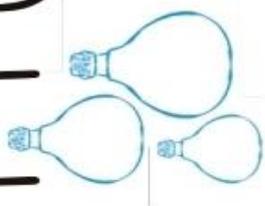
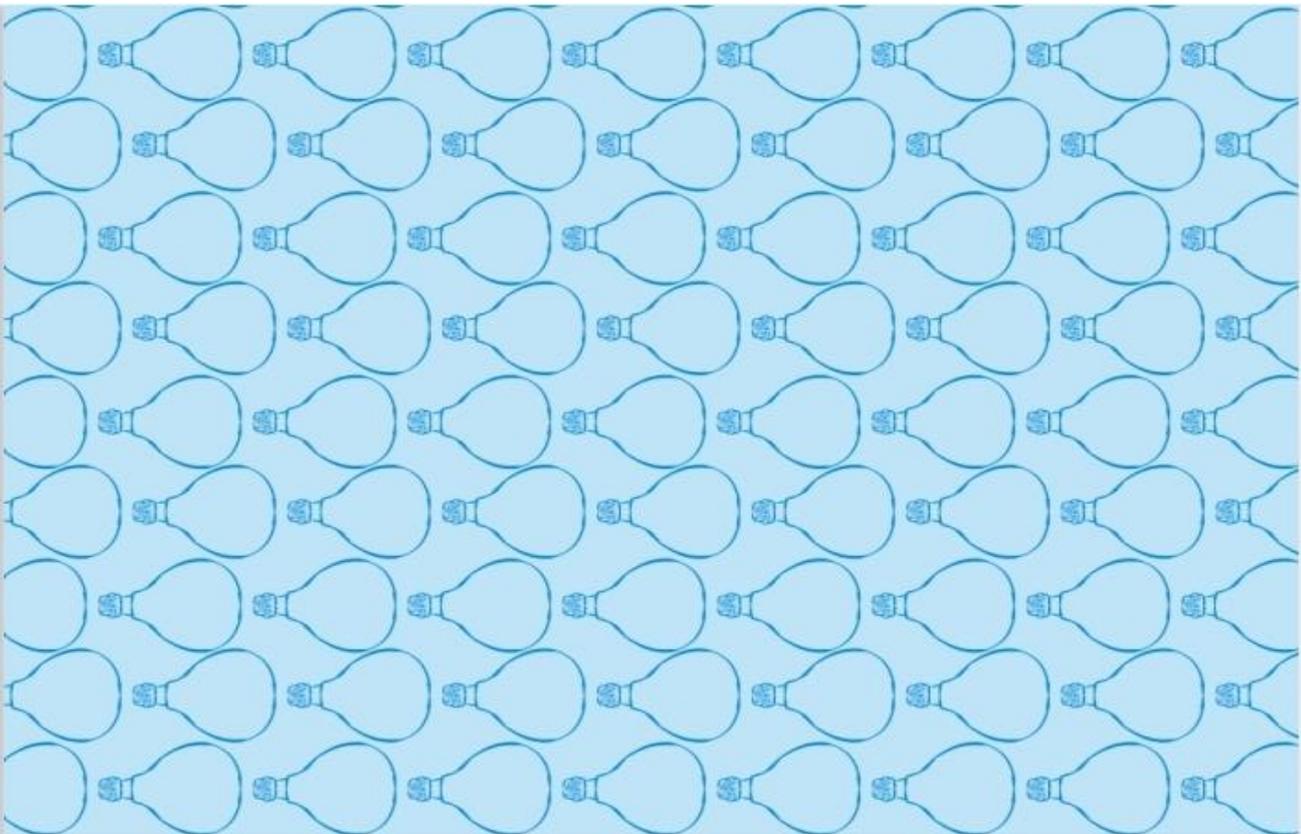
Fig. 2B – Intraoral view, thick alveolar crest and agenesia teeth: 4 primary central incisors, 1 primary maxillary lateral incisor right, 2 primary mandibular lateral incisors, 2 primary maxillary canines, 1 primary mandibular canine, 1 primary mandibular first molar and 4 primary second molars. The gingiva was normal and short lingual frenulum.

Table 1 – Infants born with congenital zika infection and yours mothers (n=10)

Cases	Sex	Maternal age (Years)	Type of pregnancy	Type of delivery	Pregnancy week of infection	Apgar 1min/5min	Cephalic Perimeter (cm)	Alterations
1	M	31	Single	Cesarean	12 ^a Week	9/9	30.42	Microcephaly, cerebral palsy, seizures, visual impairment, hearing loss, oligodontia
2	F	21	Single	Cesarean	Unnoted	9/9	29.5	Microcephaly, cerebral palsy, seizures, visual impairment, hearing loss
3	F	24	Single	Cesarean	8 ^a Week	9/9	30.22	Microcephaly, cerebral palsy, seizures, visual impairment, hearing loss
4	M	28	Twinning	Cesarean	12 ^a Week	9/9	28.5	Microcephaly, cerebral palsy, seizures, hearing loss
5	F	28	Twinning	Cesarean	12 ^a Week	6/8	30	Microcephaly, cerebral palsy, seizures, visual impairment, hearing loss
6	M	28	Single	Cesarean	6 ^a Week	9/9	32.5	Cerebral palsy, ventriculomegaly, webbed toes, oligodontia
7	M	24	Single	Vaginal	12 ^a Week	9/9	30	Microcephaly, cerebral palsy, seizures
8	M	17	Single	Vaginal	Unnoted	9/9	30.4	Microcephaly, cerebral palsy, seizures
9	M	26	Twinning	Cesarean	11 ^a Week	6/8	28	Microcephaly, cerebral palsy, seizures
10	M	24	Single	Cesarean	Unnoted	9/10	30	Microcephaly, cerebral palsy, seizures

4.2.1. Livro Infantil: Belinha, a menina que aprendeu a sorrir.





Belinha, a menina que aprendeu a sorrir!

Carla Cristina Gonçalves da Costa

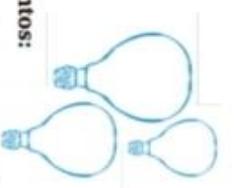
Daniella Reis Barbosa Martelli

Hercilio Martelli Júnior

Ilustrações e projeto gráfico: Ronald Martins



Editora
CORA



Dedicatória e Agradecimentos:

Dedicamos este livro às mãos amigas que nos auxiliaram na construção do conhecimento. Destacamos a ação do Ministério Público Federal, FAPEMIG, CNPq e CAPES, grandes apoiadores deste projeto.

À Unimontes, por meio do Mestrado Profissional em Cuidados

Primários em Saúde, que leva o conhecimento científico a toda a sociedade.

A Marismar Borém, por seu entusiasmo e amor à literatura infantil e por sua

luta pelas causas inclusivas.

Dedicamos ainda a todos os profissionais de cada centro de

reabilitação de fissurados deste país, que espalham seu dom de cuidar,

devolvendo muito mais que sorrisos... Restaurando almas e alimentando os

sonhos de tantos!

O nosso carinho especial vai para cada família que possui em seu

seio um portador de fissura lábio palatina.

A você, que não desistiu, mesmo que o tratamento estivesse a dias e

dias de viagem... Que lutou incansavelmente para que seus direitos se

fizessem valer e seu filho ou filha recebesse um tratamento integral e

humanizado.

Esperamos que esta história seja mais uma fagulha de esperança em

seu caminho...

E que as nossas cicatrizes continuem a ser o sinal de uma grande

victória!

Colaboradores:

Bruna Giovanna Silva Barbosa
Mário Sérgio Oliveira Swerts
Renato Assis Machado
Ricardo D. Coletta
Verônica Oliveira Dias

Coordenação editorial:

Marismar Borém

Revisão:

Joana Andrade

Ilustrações e projeto gráfico:

Ronald Martins

Cora Editora

www.coraeditora.com.br | coraeditora@gmail.com
Rua Padre Rolim, 815, sala 405,
Santa Eligênia, Belo Horizonte - MG
31 99884 0300 | 31 99884 9919 | 31 3442 0908

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBN

C87B	Cora, Carla Cristina Gonçalves da Melinha, a menina que aprendeu a sorrir / Carla Cristina Gonçalves da Cora, Heriello Manelli Junior, Denildo Reis Barbosa Manelli; ilustrado Ronald Martins; coordenação editorial de Marismar Borém. - Belo Horizonte, MG: Editora Cora, 2021. 28 p.: il.; 17cm x 24cm. ISBN: 978-65-87795-15-1
	1. Literatura infantil. 2. Infância. 3. Segregação. 4. Diversidade. I. Manelli Junior, Heriello. II. Manelli, Denildo Reis Barbosa. III. Manelli, Ronald. IIII. Borém, Marismar. IV. Título.
2021-5611	CDD 028.5 CDE 02-99

Elaborado por Vagner Rodolfo da Silva - CFB-879119

Índex para catálogo sistemático:

1. Literatura infantil 028.5
2. Literatura infantil 82-95

Esta garotinha linda é a Isabela! Mas todos a chamam de Belinha. Ela tem sete anos e passa horas e horas brincando sozinha com suas bonecas na companhia de sua mascote Estrela.



Belinha não gosta de sorrir na frente das pessoas. Outro dia mesmo, contei uma piada, daquelas engraçadas, de fazer todo mundo ficar vermelho de tanto rir, e ela não deu nem um sorrisinho. Colocou a mão na boca virando-se para a parede, numa vergonha só!

Belinha não sorri... Por que será?



Quando a professora pede para a gente responder alguma coisa na sala de aula, ela fala baixinho, baixinho...

Queria mesmo era ter um ouvido gigante para entender o que a Beinha diz.

Sua fala é meio engraçada e ela se atrapalha mais ainda quando alguém pede para repetir!

Acho que é por isso que ela não quer mais falar com a gente!

Beinha quase não fala nem sorri!



Perguntei para a minha mãe o porquê de a Belinha ser assim, ela me mandou ficar quieta e deixar de mexerico! Mas eu não aguentei, estava preocupada! No dia seguinte, tomei coragem e falei com a professora: por que a Belinha quase não fala nem sorri?

A Professora colocou o pincel na mesa, limpou a mão, pensou bem baixinho e disse para toda a turma ouvir: amanhã eu vou contar uma história muito especial! E sabe quem será a ajudante do dia? Você, Belinha!



A menina ficou vermelha que nem um tomate. Colocou a mão sobre a boca, tapando uma cicatriz e balançou a cabeceinha pra cima e pra baixo, dizendo um siiiiiiim, bem devagarzinho... Os colegas não acreditaram, aquilo era uma super novidade! Será que ela vai conseguir? Afinal, Belinha quase não fala nem sorri!



No outro dia, nem tomei meu café da manhã de tanta curiosidade! Dei um salto da cama, vesti o uniforme e corri para a escola! Estava torcendo muito para que a minha coleguinha conseguisse!!! Cheguei tão cedo que fui a primeira a entrar na sala!

- Bom dia, meus amores! Hoje vamos falar sobre a história da Belinha, essa menina linda e guerreira. Venha, Belinha, venha me ajudar! - Convidou a Professora.

Ah, chegou o grande momento! Todos queriam muito que Belinha vencesse seu medo! Então, começaram a encorajá-la:

- Não tenha medo, Belinha! Eu sei que você consegue! - Disse um.

- Você é muito esperta! Vai tirar de letra! - Disse outro.

- Gostamos de você, do jeitinho que você é! - Falei carinhosamente.



A menina levantou-se, quase que num pulo olhando para o chão, segurou a mão da professora, bem forte, como quem não queria soltar nunca mais!

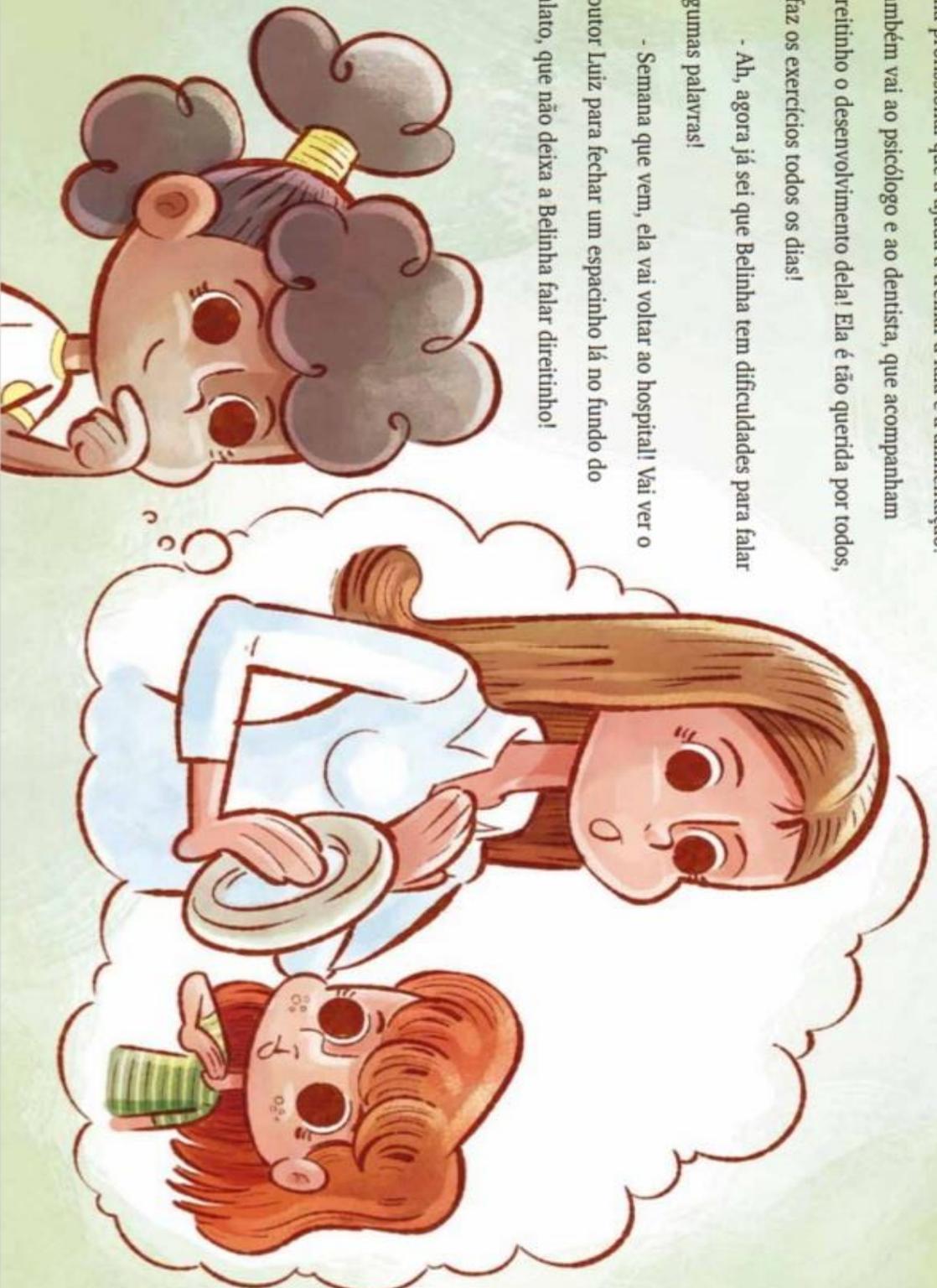
- Vamos lá! Já vou começar... Quando a Belinha ainda estava na barriga da sua mãe, a médica descobriu que ela tinha o lábio e o céu da boca um pouco diferentes. Eles não eram fechadinhos, como são hoje! Tinha um buraquinho lá no palato, que é o nome que se dá ao céu da boca, e uma abertura bem aqui, no lábio de cima... O nome disso é fissura lábio palatina.



- Também ficam sabendo que a Belinha tem uma rotina diferente da de vocês! Ela vai toda semana à fonocaudióloga, uma profissional que a ajuda a treinar a fala e a alimentação! Também vai ao psicólogo e ao dentista, que acompanham direitinho o desenvolvimento dela! Ela é tão querida por todos, e faz os exercícios todos os dias!

- Ah, agora já sei que Belinha tem dificuldades para falar algumas palavras!

- Semana que vem, ela vai voltar ao hospital! Vai ver o Doutor Luiz para fechar um espacinho lá no fundo do palato, que não deixa a Belinha falar direitinho!



Nessa hora, a professora abaixou-se, olhou bem nos olhos dela e disse: nós vamos ficar aqui, torcendo por você!

Todos se levantaram e foram correndo abraçar a menina!

E sabem o que aconteceu? Ela sorriu! Sorriu um sorriso bem largo, pois o medo e a vergonha foram embora. Belinha foi encorajada pelos amigos e agora sabia sorrir!

Foi então que tive uma ideia, todos nós combinamos escrever cartinhas para colocar na mochila de Belinha. Assim, estaríamos juntinhos dela quando fosse para o hospital!



Os dias passaram e Belinha voltou para a aula! Quanta alegria! Sabem o que eu fiz? Pedi a ela para que se sentasse ao meu lado na aula!

- Como foi lá no hospital? Você ficou com medo? -
Perguntei.

A menina olhou para mim, sorriu e depois falou:

- Não! As cartinhas de vocês encheram-me de... De uma força que fica aqui dentro!

- Coragem?



- Isso! Coragem! E lá no hospital todos foram muito carinhosos comigo!

Não acreditei! Belinha estava falando e eu entendi tudinho, mesmo saindo um ou outro som diferente. Dei um pulo da cadeira e abracei a minha amiga!



E, depois dessa história, vocês sabem o que eu aprendi com a Belinha? Que devemos amar e respeitar todos, porque cada um tem o seu jeitinho especial de ser! Todos somos diferentes e únicos. Uns maiores, outros menores, uns mais magrinhos, outros mais cheinhos...

E eu? Eu adoro o sorriso da Belinha!



Menção de reconhecimento:

Muitos estudos que subsidiaram nossos conhecimentos, nos últimos 20 anos, na área das deformidades craniofaciais e, em particular, no campo das fissuras orais, só foram possíveis pela generosidade e docilidade advindas do Centro Pró-Sorriso (“Centro” do Unifenas. Este Serviço, inteiramente gratuito, foi criado de forma visionária pelo saudoso Reitor da Unifenas, Professor Edison Antonio Velano (In Memoriam).

Assim, há 3 décadas aproximadamente, este Centro já reabilitou milhares de crianças com a presença de fissuras orais. Agradecemos ao seu Coordenador, Professor Julian Miranda Orsi Junior. E destacamos a participação da Dra. Maria do Rosário Araújo Velano (Reitora), Dra. Larissa Araújo Velano (Pró-reitora Administrativo-financeiro) e Dra. Viviane Araújo Velano Cassis (Pró-reitora de Planejamento e Desenvolvimento) na manutenção deste Complexo de Saúde.



Entendendo um pouquinho mais...

As fissuras labio palatinas são os defeitos congênitos mais comuns entre as malformações que afetam a face do ser humano. A cada 650 crianças nascidas no Brasil, uma terá a fissura. Para que

você entenda melhor, começo explicando que o lábio e o palato (céu da boca) são formados ainda nas primeiras semanas de vida intrauterina, e surgem separados. Ao longo dos dias, eles vão se unindo até que se transformem em uma estrutura contínua. Mas, se essa fusão não acontece, ficam separados em alguma pequena área, ou completamente, dando origem às fissuras que podem estar só no lábio, só no palato ou em ambos - tornando-se lábio palatinas.

E por que elas ocorrem? Dizemos que ocorrem por uma interação de diversos fatores ambientais e genéticos - são multifatoriais. Alguns fatores relacionados aos hábitos maternos devem ser evitados, como o consumo de bebidas alcoólicas, uso de cigarros, medicamentos como corticoides e anticonvulsivantes, carência nutricional e deficiência de ácido fólico, principalmente no primeiro trimestre da gestação.

O processo de reabilitação é longo e, apesar de cada caso ser único, ele leva em torno de 16 a 20 anos para completar-se. Esse processo envolve diversos profissionais das mais diversas áreas que se unem para levar aos pequenos o que há de melhor, desde as cirurgias até a reabilitação integral.

Se você receber o diagnóstico de fissura de seu filho ou conhece alguém que o tenha recebido, procure o serviço credenciado ao SUS mais perto de você! Quanto antes iniciarem-se os cuidados, melhor será a qualidade de vida da criança e menores serão as



Carla Cristina Gonçalves da Costa

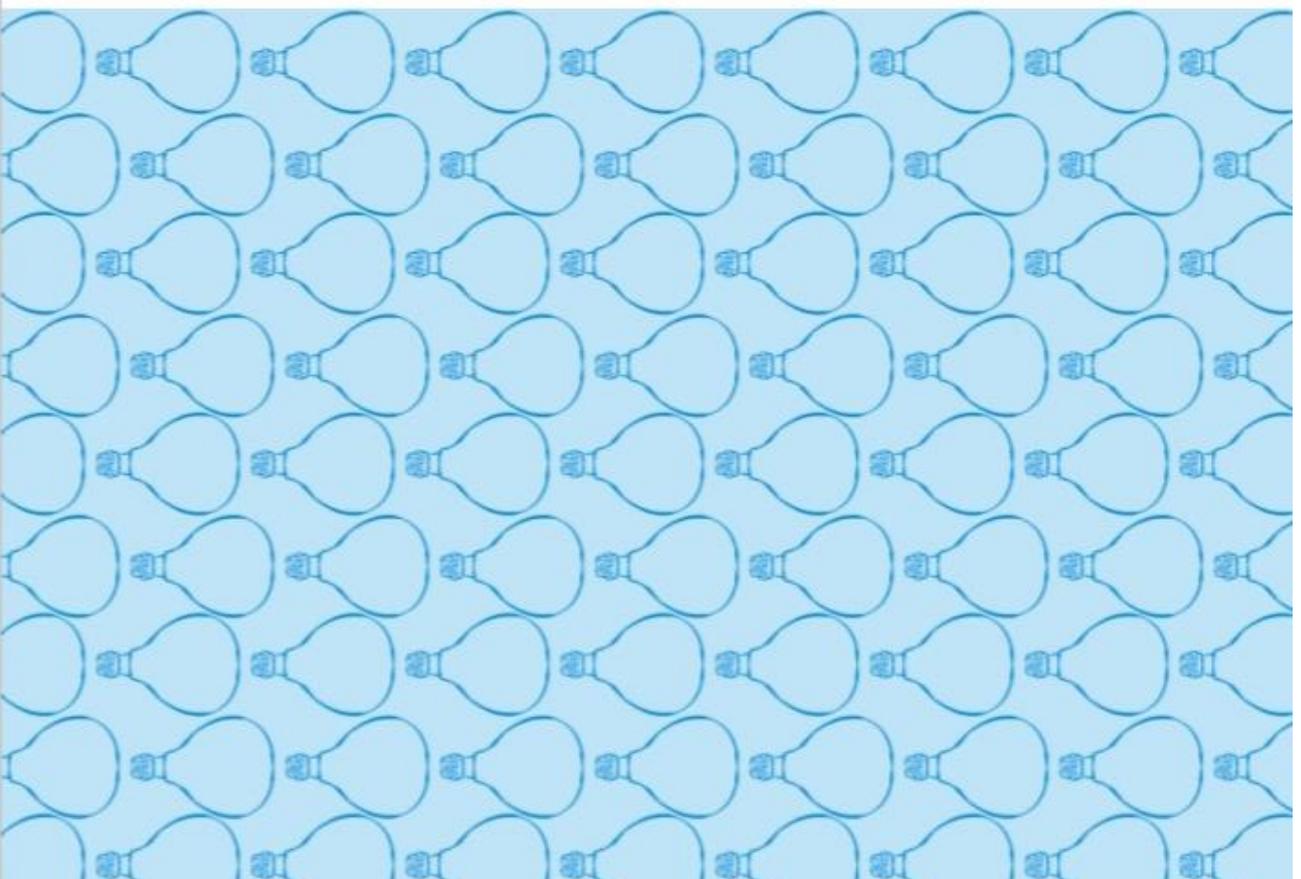
Montesclarensense de coração, dentista de formação, Graduada em Odontologia pela Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, pós-graduada em pacientes com necessidades especiais, dentística e prótese. Casada com o Raphael e mãe das doces Mariah, 6 anos, e Luísa, 5 anos. Cresci ouvindo as histórias que minha mãe, uma alfabetizadora nata, contava-nos ao redor da mesa...

Sempre sonhei em escrever um livro que unisse minhas duas paixões: a Odontologia e o amor à inclusão! Belinha surgiu em meio ao meu Mestrado em Cuidado Primário em Saúde - Unimontes, e veio coroar os nossos estudos, como um lindo produto técnico!

Professor Hercílio Martelli Júnior e Professora Daniela Reis Barbosa Martelli

São graduados em Odontologia pela Universidade de Alfenas. São professores do Departamento de Odontologia e dos Programas de Pós-graduação em Saúde (Mestrado e Doutorado), Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes. O Professor Hercílio atua, ainda, como colaborador do Centro Pró-Sorriso "Centrinho" da Uniflens e tem se dedicado há mais de 20 anos ao estudo de doenças genéticas.

Daniela e Hercílio Martelli Júnior, além de professores e pesquisadores, são os pais carinhosos e atenciosos da Isabella Barbosa Martelli, uma menininha extremamente feliz, de 11 anos, que adora viajar pelo mundo da leitura!



5. CONCLUSÕES

A partir dos objetivos específicos propostos no presente estudo, concluiu-se que:

- a) Esse foi o primeiro estudo da literatura científica que descreveu a ocorrência de oligodontia em pacientes com síndrome congênita por Zika vírus. Os achados destacam essa possível associação com o Zika vírus, indicando um possível papel do vírus na odontogênese.
- b) Considerando que as fissuras lábio-palatinas transcendem o campo estrito da saúde do indivíduo acometido e adentram por demandas sociais e judiciais, entende-se que o presente livro gerado, poderá trazer benefícios e reflexões, particularmente em função das morbidades geradas por estes defeitos orofaciais, tanto para o portador, como para os familiares.

6. REFERÊNCIAS

AGUIAR YPC *et al.* Chronology of the First Deciduous Tooth Eruption in Brazilian Children with Microcephaly Associated with Zika Virus: A Longitudinal Study. *Pesquisa Brasileira de Odontopediatria Clínica Integrada*. 2018; 18 (1): 3982. <http://doi.org/10.4034/PBOCI.2018.181.16>.

ALENCAR PNB *et al.* Radiographic evaluation of dental anomalies in patients with congenital Zika virus syndrome. *Braz Oral Res*. 2021 Abr 26;35:e043. <http://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0043>. 33909865.

ARAÚJO TVB *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1356–63. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8).

BARBOSA MH, MAGALHÃES-BARBOSA MC, ROBAINA JR, PRATA-BARBOSA A, LIMA MA, CUNHA AJ. Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. *Braz J Otorhinolaryngology*. 2019; 85:642---63. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.05.002>.

BARROS AMI *et al.* Prevalence of ulcerative stomatitis in arbovirus infections in a Brazilian Northeast population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020 Nov 1;25 (6):e810-7. doi:10.4317/medoral.23865

BASU R, TUMBAN E. Zika Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. *Revista virologia*. 2016 Out;13(1):165. DOI: 10.1186/s12985-016-0623-2. PMID: 27716242; PMCID: PMC5053350.

BRASIL. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,

Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento de alterações da infecção pelo Zika até a Semana Epidemiológica 20/2017.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA A. C, SARDI S. I. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.*, v.21, p.1885–6, 2015.

CARVALHO I.F. *et al.* Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital Zika Virus. *J. Appl. Oral Science, Bauru*, v. 27, e 20180276, 2019. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0276>.

CAVALCANTI, AL *et al.* Use of Medicines by Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection and Implications to Oral Health. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr., João Pessoa*, v. 20, e5565, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/pboci.2020.048>.

CAVALCANTI AFC *et al.* Teething symptoms in children with ZIKV: A 2-year follow-up. *Int J Paediatr Dent.* 2018; 00:1–5. <https://doi.org/10.1111/ipd.12431>.

CDC- Centers for Disease Control and Prevention. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. Disponível em <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>. acessado em 18 de maio de 2021.

COTA, A. L. S. *et al.* Oral findings in children with congenital Zika Syndrome: A case series. *Saúde E Pesquisa*, 2020, 13(1), 133–142. <https://doi.org/10.17765/2176-9206.2020v13n1p133-142>

COYNE, C., LAZEAR, H. Zika vírus — reacendendo o TORCH. *Nat Rev Microbiol* 14, 707-715 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.125>.

D'AGOSTINO ÉS, CHAGAS JRLP, CANGUSSU MCT, VIANNA MIP. Chronology and sequence of deciduous teeth eruption in children with microcephaly associated to the Zika virus. *Spec Care Dentist*. 2020 Jan;40(1):3-9. <http://doi.org/10.1111/scd.12435>.

DA SILVA SOBRINHO AR, *et al.* Orofacial features in children with microcephaly associated with Zika virus: A scoping review. *Oral Dis*. 2021; 00:1–7. <https://doi.org/10.1111/odi.13804>

DE AQUINO, S.N., PARANAÍBA, L.M.R., Swerts, M.S.O. *et al.* Orofacial Features of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia. *Head and Neck Pathol* 6, 460–466 (2012). <https://doi.org/10.1007/s12105-012-0349-4>.

DIXON MJ, MARAZITA ML, BEATY TH, MURRAY JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet*. 2011; 12:167-78.

DONALISIO MR, FREITAS ARR, VON ZUBEN APB. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Rev Saude Publica*. 2017;51:30. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2017051006889>.

FREITAS, R. D. S. *et al.* Assimetrias cranianas em crianças: diagnóstico diferencial e tratamento. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac.*, v.13, n. 1, p.44-8, 2010.

FONTELES CSR *et al.* Lingual Frenulum Phenotypes in Brazilian Infants With Congenital Zika Syndrome. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*. 2018;55(10):1391-1398. <http://doi.org/10.1177/1055665618766999>.

FOURNIER BP *et al.* Patterns of Dental Agenesis Highlight the Nature of the Causative Mutated Genes. *J Dent Res*. 2018 Nov; 97(12):1306-1316. <http://doi.org/10.1177/0022034518777460>.

GARIB, D.G.; ALENCAR, M.B.; FERREIRA, F.V.; OZAWA, T.O. Anomalias Dentárias associadas: O ortodontista decodificando a genética que rege os distúrbios do desenvolvimento dentário. *Dental Press J. Orthodontic*, São Paulo, v 15, n2, p 138-157, Marc/abril 2010.

GOGIA A, KAKAR A. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro, *Curr Med Res Pract.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmrp.2016.03.003>

GONCALVES, TMSV *et al.* Multidisciplinary Therapy of Extensive Oligodontia: A Case Report. *Braz. Dent. J.*, Ribeirão Preto, v. 24, n. 2, p. 174-178, Apr 2013. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302158>.

GOURINAT, AC; *et al* Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):84–6.

GUEDES-PINTO, A. C. *Odontopediatria*. 7th ed. São Paulo: Santos; 2003.

GUSMÃO TPL; *et al.* Dental changes in children with congenital Zika syndrome. *Oral Dis.* 2020 Mar;26(2):457-464. <https://doi.org/10.1111/odi.13238>.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. *Histologia e Embriologia Oral* Texto - Atlas - Correlações Clínicas. Nova Guanabara, 2005.

LAZEAR HM; *et al.* A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. *Cell Host Microbe.* 2016 May 11;19(5):720-30. doi: 10.1016/j.chom.2016.03.010. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27066744; PMCID: PMC4866885.

LEITE CN, VARELLIS MLZ. Microcefalia and the brazilian dentistry. *Journal Health NPEPS.* 1(2): 297-304, *Julho-Dezembro. 2016.*

LIMA-CAMARA TN. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2016 Jun 27;50:36. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006791. PMID: 27355468; PMCID: PMC4936892.

LOGAN W; KRONFELD R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc.*, v.20, p.379- 427; 1933.

LUNARDELLI SE; PERES MA. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in the primary dentition of pre-school children. *Braz Oral Res.* 2005;19(2):144-149. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-83242005000200013>.

MARAZITA, MARY L. The evolution of human genetic studies of cleft lip and cleft palate. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:263-83.

MARTELLI-JÚNIOR H; *et al.* Estudo epidemiológico das fissuras labiais e palatais em Alfenas - Minas Gerais - de 1986 a 1998. *RPG.* 2006; 13:31-35.

MARTELLI-JUNIOR H; *et al.* Prevalence of nonsyndromic oral clefts in a reference hospital in the state of Minas Gerais, Brazil, between 2000-2005. *Braz Oral Res.* 2007; 21:314-7.

MARTINES RB; *et al.* Notes from the field: evidence of Zika Virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(6):159–60.

MINER JJ; *et al.* Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Célula.* 19 de maio de 2016;165(5):1081-1091. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.008. Epub 2016 Maio 11. PMID: 27180225; PMCID: PMC4874881.

MLAKAR J; *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26862926.

MONTAGNOLI LC, BARBIERI MA, BETTIOL H, MARQUES IL, DE SOUZA L. Growth impairment of children with different types of lip and palate clefts in the first 2 years of life: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J).* 2005; 81:461-5.

MORA-SALAMANCA AFM *et al.* Burden of disease due to microcephaly associated with the Zika virus in Colombia. *CSP, Cad. Saúde Pública* 2020; 36(11):e00215319. <http://doi.org/10.1590/0102-311X00215319>.

MUSSO D, KO A, BAUD D. Zika Virus Infection — After the Pandemic. *The New England Journal of Medicine*, 2019; 381:1444-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808246>.

NEVILLE, B. W. *Patologia oral & maxilofacial*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. XVIII, 798 p, il.

NUNES, M. L., *et al.* Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J. Pediatr.*, v.92 n.3 Porto Alegre May./June, 2016.

OLIVEIRA AMM., *et al.* Oral and maxillofacial conditions, dietary aspects, and nutritional status of children with congenital Zika syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2020, 130(1), 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.019>.

OLIVEIRA, A. M. M.; *et al.* Oral and maxillofacial conditions, dietary aspects, and nutritional status of children with congenital Zika syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2020, 130(1), 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.019>

PACHECO O; *et al.* Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016. <http://doi.org/gfj3v9>.

PAIXÃO, ENNY S.; *et al.* (2016). History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *American Journal of Public Health*, 106(4), 606–612. doi:10.2105/ajph.2016.303112.

PARANAÍBA, L. M. R.,; *et al.* Fissuras lábio-palatinas: série de casos clínicos incomuns. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2010, 76(5), 649–653. <https://doi.org/10.1590/s1808-86942010000500019>.

PARK H; *et al.* WNT10A mutations causing oligodontia. *Arch Oral Biol.* 2019 Jul; 103:8-11. <http://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.05.007>.

PIO MI; DE OLIVEIRA MJ; COTA AL S. Evaluation of the Dental Caries experience in children with Congenital Zika Syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology.* Setembro 2020. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.04.757>.

RAZIEE L; *et al.* Impacts of oligodontia on oral health-related quality of life reported by affected children and their parents. *Eur J Orthod.* 2020 Jun 23;42(3):250-256. <http://doi.org/10.1093/ejo/cjz047>.

RIBEIRO, R. A.; *et al.* Oral and maxillofacial outcomes in children with microcephaly associated with the congenital Zika syndrome. *European Journal of Orthodontics*, 2020, 1–7, <https://doi.org/10.1093/ejo/cjaa036>

SANTOS GPG; *et al.* Effects in the development of children exposed to Zika virus in the fetal period: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2020;73(Suppl 4):e20190883. <http://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0883>.

SILVA, E.R. Investigação de polimorfismos na região promotora do gene LEF 1 em indivíduos com agenesia dental [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas; 2003.

SILVA MCPMD, *et al.* Dental development in children born to Zikv-infected mothers: A case-based study. *Archives of Oral Biology*, 2019, 104598. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104598>.

SIQUEIRA RMP, SANTOS, MTBR; CABRAL, GMP. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: a comparative study. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2018; 28: 523–532. <https://doi.org/10.1111/ipd.12402>.

SIQUEIRA RMP, SANTOS MTBR, CABRAL GMP. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: a comparative study. *Int J Paediatr Dent*. 2018;1-10. <http://dx.doi.org/10.1111/ipd.12402>

SHINOHARA K; *et al.* Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *J Travel Med*. 2016;23(1):1–3.

SHKOUKANI MA, CHEN M, VONG A. Cleft lip - a comprehensive review. *Front Pediatr*. 2013;1:53.

SOARES DE OLIVEIRA-SZEJNFELD; *et al.* Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally *Radiology*, 281 (2016), pp. 203-218

SOUZA VAF, ABREU MHNG, RESENDE VLS; CASTILHO LS. Fatores associados ao bruxismo em crianças com deficiências de desenvolvimento. *Braz Oral Res*. 2015;19(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0009>

T. SAAD, AA; *et al.* Neurological manifestations of congenital Zika virus infection *Childs Nerv Syst*, 34 (2018), pp. 73.

TARDIEU C. Dental and extra-oral clinical features in 41 patients with *WNT10A* gene mutations: A multicentric genotype–phenotype study. *Clinical Genetics*. Volume 92, Issue 5. Pages: 455-566. November 2017. <https://doi.org/10.1111/cge.12972>.

TEIXEIRA, GA; *et al.* Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 567-574, Feb. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232020252.30002017>.

WEHBY GL, CASSELL CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 2010; 16:3-10.

7. ANEXOS

7.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA



CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das Manifestações Oraís da Microcefalia Congênita causada pela infecção por Zika Vírus.

Instituição: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Nome do Pesquisador: Prof Dr Hercílio Martelli Júnior

Endereço: Rua Tupinambás, 500, apt 401, Melo, Montes Claros, MG.

Prezado participante, você está sendo convidado (a) a participar do estudo “Avaliação das manifestações orais da microcefalia congênita causada pela infecção por Zika vírus”, desenvolvido por Carla Cristina Gonçalves da Costa, cirurgiã dentista, sob orientação do Professor Dr. Hercílio Martelli Júnior.

Sua participação é voluntária e você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade.

- 1. Justificativa:** A Microcefalia é definida como um defeito de desenvolvimento do cérebro, que resulta em uma redução da circunferência da cabeça ao nascimento. Devido ao aumento súbito de casos de microcefalia por infecção por Zika Vírus, em Fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde, declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPII). O propósito dessa pesquisa, portanto, é o estudo das alterações orais advindas desse novo quadro neurológico, com poucos estudos publicados na área odontológica, visando um melhor entendimento e ampliação dos conhecimentos sobre as alterações encontradas, bem como a importância do acompanhamento a esse grupo.



- 2. Objetivos:** Avaliar as crianças acometidas pela infecção por Zika Vírus (por meio de exames clínicos periódicos e imagem radiográfica inicial, quando necessário) e os efeitos dessa, no desenvolvimento dentário, de ambas as dentições, decídua e permanente.

- 3. Metodologia/procedimentos:** Trata-se de um estudo longitudinal e descritivo, onde serão estudadas crianças com diagnóstico confirmado para microcefalia congênita causada por infecção por Zika Vírus, no período de 2015 a 2017, por meio de exames complementares e laudo do neurologista responsável. Todos os participantes serão oriundos da Associação de Mães da Microcefalia – AMAMI, com sede em Montes Claros, mas de abrangência regional. A coleta dos dados se dará em consultório odontológico privado, pelo próprio cirurgião dentista, em horário previamente agendado, de acordo com a disponibilidade da criança e seus responsáveis. A entrevista com os pais visará coletar as informações pessoais e o histórico de desenvolvimento da criança, todos os dados serão lançados em formulário próprio e depois repassados para um banco de dados. Após essa etapa, se iniciará a coleta de dados clínicos, realizada pelo pesquisador, cirurgião dentista, devidamente paramentado por equipamentos de proteção individual (gorro, máscara, jaleco e luvas, todos descartáveis). Será utilizado espelho clínico nº 3, devidamente esterilizado, em autoclave a 132º, de acordo com as normas da ANVISA. As seguintes estruturas intrabucais, serão avaliadas: assoalho bucal, língua, palato, gengiva, mucosa, lábios, dentição decídua e permanente, cronologia e sequência de erupção, cárie, ausência de dentes, extranumerário. O exame clínico se dará após a realização de profilaxia dentária por meio de escova de Robson e pasta profilática, seguido da aplicação tópica de flúor gel em espuma. Os dados serão coletados em uma ficha clínica própria, anexada ao primeiro da entrevista. Será solicitada radiografia panorâmica para aqueles em que, o atraso na cronologia dentária for superior ao estabelecido pela literatura científica ou que apresentarem uma ou mais ausências dentárias em boca. A realização de exames clínicos, complementada pelo radiográfico se fazem intrínsecos, uma vez que, não há outra maneira de se diagnosticar anomalias de número e forma, que não o radiográfico. Nisso, pauta-se os benefícios inerentes ao indivíduo e seus responsáveis que buscam



diagnóstico para as alterações dentárias, bem como o planejamento de um plano de tratamento reabilitador, uma vez que, ainda não temos na literatura atual, dados clínicos que nos façam prever o desenvolvimento oral dos microcefálicos por infecção por Zika Vírus. A radiografia, quando necessária, será realizada em clínica radiológica privada, que segue rigorosamente as diretrizes da Secretaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde através da Portaria 453, de 1 de junho de 1998, que estabelece as condições adequadas de proteção radiográfica em radiodiagnóstico odontológico, para minimizar as doses de radiação recebidas pelo paciente, por meio do uso de avental de chumbo, protetor de tireóide e manobras de proteção (radiografias digitais e rigor na técnica). Tais exames, serão custeados pelo próprio pesquisador. Os dados coletados serão armazenados de maneira segura, mantendo o sigilo e a não identificação dos participantes.

4. Benefícios: Apesar da grande incidência de casos, ainda não há, na literatura, um diagnóstico das alterações dentárias que possam ser advindas da Microcefalia por Zika Vírus. Portanto, o maior benefício seria a descoberta de novas informações sobre esta doença e seu prognóstico. Todos os participantes durante o momento de coleta de dados no consultório odontológico, receberão a profilaxia dentária com aplicação tópica de flúor, orientação sobre os cuidados em higiene bucal e treinamento dos pais e, os que apresentarem alterações dentárias, passarão por tratamento odontológico adequado, sem nenhuma espécie de custo.

Desconfortos e riscos: Apresenta-se como desconforto o tempo de permanência da criança na cadeira, mas o examinador estará prontamente atento e à disposição para suspensão da atividade e qualquer intervenção clínica necessária para o completo bem estar dos sujeitos da pesquisa. Todas as medidas de biossegurança serão tomadas para prevenir riscos possíveis de contaminação cruzada, durante o exame clínico realizado com espelho clínico nº 3, devidamente esterilizado, em autoclave a 132º, de acordo com as normas da ANVISA. pesquisador, cirurgião dentista, devidamente equipado de EPIS (equipamentos de proteção individual, tais como: gorro, jaleco, máscara e luvas



descartáveis). As entrevistas se darão em ambiente individualizado, sem a presença de terceiros, para que os pais ou responsáveis possam se sentir seguros e livres para responder aos questionamentos. Posteriormente, serão realizados os exames radiográficos em clínica radiológica privada, apenas daqueles que possuem a real necessidade, e, que segue rigorosamente as diretrizes da Secretaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde através da Portaria 453, de 1 de junho de 1998, que estabelece as condições adequadas de proteção radiográfica em radiodiagnóstico odontológico, para minimizar as doses de radiação recebidas pelo paciente, através do uso de avental de chumbo, protetor de tireoide e por meio de manobras de proteção (radiografias digitais e rigor na técnica). Os dados coletados serão armazenados de maneira segura, mantendo o sigilo e a não identificação dos participantes.

6. Danos: Os participantes desta pesquisa não terão nenhuma despesa com exames decorrentes desta pesquisa. O participante da pesquisa que vier a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem direito a assistência e a buscar indenização.

7. Metodologia/procedimentos alternativos disponíveis: Nenhum

8. Confidencialidade das informações: Será garantido o resguardo das informações dadas em confiança e a proteção contra a sua revelação não autorizada, durante todas as fases da pesquisa, onde apenas os pesquisadores do projeto terão acesso aos dados armazenados de prontuários e das avaliações clínicas realizadas, e não farão uso destas informações para outras finalidades. Pretende-se divulgar os resultados desta pesquisa no meio científico, mas não incluirão informações e nem imagens que permitam a identificação dos participantes.

9. Compensação/indenização: Se houver algum dano, comprovadamente vias judiciais, como dispõem o Código Civil, o Código de Processo Civil e a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS).



10. Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para a realização desta pesquisa, até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste consentimento. Qualquer dúvida, poderei entrar em contato com o responsável por esta pesquisa, Hercílio Martelli Junior, através do telefone (38) 3224-8372 ou (38) 988152386.

Nome do participante	Assinatura do responsável	Data
Nome da testemunha	Assinatura da testemunha	Data
Hercílio Martelli Júnior		
Nome do coord. da pesquisa	Assinatura do coord. da pesquisa	Data

7.2. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação das manifestações orais da microcefalia congênita causada pela infecção por Zika Vírus.

Pesquisador: Hercílio Martelli Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22403519.0.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.650.633

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo longitudinal e descritivo, onde serão estudadas crianças com diagnóstico confirmado para microcefalia congênita causada por infecção por Zika Vírus, no período de 2015 a 2017. Todos os participantes serão oriundos da Associação de Mães da Microcefalia – AMAMI, com sede em Montes Claros, mas de abrangência regional. Critérios de inclusão: Pacientes com diagnóstico de microcefalia congênita causada por infecção por Zika vírus, no período de 2015 a 2017, com diagnóstico comprovado por exames complementares e laudo do neurologista responsável. Critérios de exclusão: Aqueles cujo diagnóstico para Microcefalia por Zika Vírus, não seja comprovado ou que possuam alguma comorbidade de relação direta com as alterações dentárias. Avaliações clínicas orais dos pacientes serão efetuadas em consultório odontológico privado, pelo próprio cirurgião-dentista, em horário previamente agendado, de acordo com a disponibilidade da família. A entrevista com os pais visará coletar as informações pessoais e o histórico de desenvolvimento da criança. Os dados serão coletados em uma ficha clínica própria. Será solicitada radiografia panorâmica para aqueles em que, o atraso na cronologia dentária for superior ao estabelecido pela literatura científica ou que apresentem uma ou mais ausências dentárias em boca. A radiografia, quando necessária, será realizada em clínica radiológica privada, que segue rigorosamente as diretrizes da Secretaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde através da Portaria 453, de 1 de junho de 1998, que estabelece as condições adequadas de proteção radiográfica em radiodiagnóstico odontológico, para minimizar as doses de radiação

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib

Bairro: Vila Mauricéia

CEP: 39.401-089

UF: MG

Município: MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8180

Fax: (38)3229-8103

E-mail: smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 3.650.633

recebidas pelo paciente, por meio do uso de avental de chumbo, protetor de tireóide e manobras de proteção (radiografias digitais e rigor na técnica).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as anomalias orais dos pacientes notificados com microcefalia causada pela infecção congênita do Zika Vírus.

Objetivo Secundário:

Identificar e descrever as alterações orais e dentárias apresentadas em pacientes com diagnóstico de microcefalia congênita causada pela infecção congênita do Zika Vírus.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Apresenta-se como desconforto o tempo de permanência da criança na cadeira, mas o examinador estará prontamente atento e à disposição para suspensão da atividade e qualquer intervenção clínica necessária para o completo bem estar dos sujeitos da pesquisa. Todas as medidas de biossegurança serão tomadas para prevenir riscos possíveis de contaminação cruzada, durante o exame clínico realizado com espelho clínico nº 3,

devidamente esterilizado, em autoclave a 132°, de acordo com as normas da ANVISA. pesquisador, cirurgião dentista, devidamente equipado de EPIS (equipamentos de proteção individual, tais como: gorro, jaleco, máscara e luvas descartáveis). As entrevistas se darão em ambiente individualizado, sem a presença de terceiros, para que os pais ou responsáveis possam se sentir seguros e livres para responder aos questionamentos. Posteriormente, serão realizados os exames radiográficos em clínica radiológica privada, apenas daqueles que possuírem a real necessidade, e, que segue rigorosamente as diretrizes da Secretaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde através da Portaria 453, de 1 de junho de 1998, que estabelece as condições adequadas de proteção radiográfica em radiodiagnóstico odontológico, para minimizar as doses de radiação recebidas pelo paciente, através do uso de avental de chumbo, protetor de tireoide e por meio de manobras de proteção (radiografias digitais e rigor na técnica). Os dados coletados serão armazenados de maneira segura, mantendo o sigilo e a não identificação dos participantes.

Benefícios:

Apesar da grande incidência de casos, ainda não há, na literatura, um diagnóstico das alterações dentárias que possam ser advindas da Microcefalia por Zika Vírus. Portanto, o maior benefício seria a descoberta de novas informações sobre esta doença e seu prognóstico. Todos os participantes durante o momento de coleta de dados no consultório odontológico, receberão a

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib

Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089

UF: MG **Município:** MONTES CLAROS

Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES**



Continuação do Parecer: 3.650.633

profilaxia dentária com aplicação tópica de flúor, orientação sobre os cuidados em higiene bucal e treinamento dos pais e, os que apresentarem alterações dentárias, passarão por tratamento odontológico adequado, sem nenhuma espécie de custo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante na área da odontologia, no intuito de verificar se há manifestações orais da microcefalia congênita causada pela infecção por Zika Vírus. Justifica-se a tomada radiográfica apenas para os casos com real indicação clínica, fundamentada no atendimento à necessidade da criança e não para fins únicos de pesquisa. Para os casos de indicação clínica da tomada radiográfica, os pesquisadores fazem o compromisso de que todos os cuidados serão dispensados para proteção da criança à incidência do Raio-X.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Apresentação de relatório final por meio da plataforma Brasil, em "enviar notificação".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto respeita os preceitos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, sendo assim somos favoráveis à aprovação do mesmo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1359978.pdf	30/09/2019 22:59:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	BROCHURA.pdf	30/09/2019 22:58:02	Hercílio Martelli Junior	Aceito

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profº Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



Continuação do Parecer: 3.650.633

Investigador	BROCHURA.pdf	30/09/2019 22:58:02	Hercílio Martelli Junior	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostodigitalizada.pdf	30/09/2019 22:55:35	Hercílio Martelli Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEZika.pdf	24/09/2019 23:25:22	Hercílio Martelli Junior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MONTES CLAROS, 18 de Outubro de 2019

Assinado por:
SIMONE DE MELO COSTA
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Dr Rui Braga s/n-Camp Univers Profª Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéia **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com