

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Odontologia**  
**Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia**

**Leni Verônica de Oliveira Silva**

**CONDIÇÃO CLÍNICA E IMUNOLÓGICA DA CAVIDADE BUCAL DE  
CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À  
INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

**Belo Horizonte**  
**2023**

Leni Verônica de Oliveira Silva

**CONDIÇÃO CLÍNICA E IMUNOLÓGICA DA CAVIDADE BUCAL DE  
CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À  
INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Odontologia – área de concentração em Patologia Bucal.

**Orientadora:** Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira

**Coorientador:** Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu

Belo Horizonte  
2023

## Ficha Catalográfica

S586c Silva, Leni Verônica de Oliveira.  
2023 Condição clínica e imunológica da cavidade bucal de  
T crianças com síndrome congênita associada à infecção pelo  
vírus zika / Leni Verônica de Oliveira Silva. -- 2023.

119 f. : il.

Orientadora: Ana Cristina Borges de Oliveira.  
Coorientador: Mauro Henrique Nogueira Guimarães de  
Abreu.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de Minas  
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Microcefalia. 2. Zika vírus. 3. Assistência  
odontológica para pessoas com deficiência. 4. Saúde bucal.  
I. Oliveira, Ana Cristina Borges de. II. Abreu, Mauro  
Henrique Nogueira Guimarães de. III. Universidade Federal de  
Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

### **FOLHA DE APROVAÇÃO**

## **CONDIÇÃO CLÍNICA E IMUNOLÓGICA DA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

**LENI VERÔNICA DE OLIVEIRA SILVA**

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em ODONTOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA BUCAL.

Aprovada em 13 de julho de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Ana Cristina Borges de Oliveira – Orientadora  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Mauro Henrique Nogueira Guimarães de Abreu  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Kênio Costa de Lima  
UFRN

Profa. Lina Naomi Hashizume  
UFRGS

Profa. Soraia Macari  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Célia Regina Moreira Lanza  
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 13 de julho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Borges de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 28/08/2023, às 10:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Henrique Nogueira Guimaraes de Abreu, Coordenador(a)**, em 28/08/2023, às 12:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Soraia Macari, Professora do Magistério Superior**, em 28/08/2023, às 20:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Celia Regina Moreira Lanza, Professora do Magistério Superior**, em 29/08/2023, às 11:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lina Naomi Hashizume, Usuária Externa**, em 29/08/2023, às 13:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kenio Costa de Lima, Usuário Externo**, em 29/08/2023, às 21:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2577503** e o código CRC **EB8D69B4**.

Referência: Processo nº 23072.211324/2023-28

SEI nº 2577503

Dedico este trabalho a todas as mães e  
crianças com microcefalia.

## AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por ter sido meu sustento, bússola e conforto durante minha jornada.

Aos meus pais, pelo colo, apoio e por serem o porto seguro, ao qual sempre posso ancorar, que me permitiu chegar até aqui. Serei eternamente grata.

Às minhas tias, tios, primos e primas que sempre me incentivaram, ajudaram e me supriram de diversas formas.

Às minhas irmãs, Nicole e Malu, que em sua inocência sequer tem a dimensão de todas as dificuldades e alegrias até alcançar essa conquista. É doído estar tão longe e não poder acompanhar de perto o crescimento e desenvolvimento delas, mas espero que, futuramente, sintam orgulho ou se espelhem em mim.

À minha querida orientadora, Profa. Ana Cristina, pelo acolhimento e por proporcionar uma virada de chave na minha pós graduação. Me permitiu explorar novos horizontes, me incentivou, vibrou junto comigo, me fez confiar na minha capacidade. Meus sinceros agradecimentos também pelas inúmeras oportunidades que me deu e pela confiança depositada em mim.

Ao meu coorientador, Prof. Mauro Abreu, por sua competência, exemplo profissional e ensinamentos na bioestatística, que contribuíram bastante para a realização deste estudo.

Aos professores e funcionários do Setor de Radiologia da FAO-UFMG, em especial Prof<sup>a</sup>. Cláudia Brasileiro e Prof<sup>a</sup>. Roselaine Milagres, pelo apoio e esforço para conseguirmos a melhor execução das radiografias nas crianças.

À Prof<sup>a</sup>. Isabela Pordeus pela contribuição com recursos que permitiram o atendimento das crianças que fizeram parte desse estudo e pela excelência e dedicação à coordenação do programa de pós graduação da FAO-UFMG.

A todos os funcionários do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, Victor, Luciene, Valéria e Letícia, pelo empenho e competência ao programa e por todas as ajudas e socorro que me prestaram.

À Prof<sup>a</sup>. Carolina Martins por sua intensa, necessária e dedicada contribuição com parte deste trabalho que frutificou na linda revisão sistemática contida nesse documento.

À Prof<sup>a</sup> Tarcília Silva que viabilizou a execução de parte da etapa laboratorial deste trabalho e contribuiu de sobremaneira intelectualmente na escrita e na minha formação.

À Prof<sup>a</sup> Lina Hashizume pela contribuição intelectual e por aceitar a parceria neste trabalho.

A todos os professores da Patologia bucal, Patrícia Caldeira, Maria Cássia Aguiar, Ricardo Gomez, Ricardo Mesquita, Sílvia Sousa e Felipe Paiva, que contribuíram e ainda contribuem no meu conhecimento e pensamento científico crítico.

A todas as colegas do grupo de pesquisa “Odontologia para Crianças e Adolescentes com Deficiência” que contribuíram no desenvolvimento desse estudo desde a calibração até a coleta e análise de dados. Sem a ajuda e experiência de vocês, o atendimento de todas essas crianças não seria possível. Obrigada a todas pela parceria e ensinamentos.

Aos meus colegas de pós graduação em Estomatologia e Patologia bucal, alguns que conheci apenas de forma remota e outros que compartilham comigo risadas e choros, me aconselham. Obrigada por dividir as dificuldades, por se disporem a me ajudar muitas vezes, por me fazerem companhia e por tornar essa jornada mais leve. Certamente seria tudo mais difícil sem vocês.

A todos os funcionários da FAO-UFMG pelo empenho e auxílio nesses anos de pós graduação, desde os funcionários do administrativo aos funcionários da manutenção, porteiros, do CME, as funcionárias que cuidam das clínicas, em especial a Cida, funcionários do CASEU. Meu muito obrigada ao trabalho de formiguinha de vocês sem o qual não seria possível a operacionalização de tudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela concessão da bolsa de estudos, viabilizando financeiramente a realização do meu curso.

À Universidade Federal de Minas Gerais, por me oferecer uma formação de alta qualidade. Me orgulho em dizer que faço parte.



“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Gustav Jung

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi comparar a condição bucal e parâmetros imunológicos de crianças com Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ), com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas em um estudo transversal. Além disso, objetivou-se sintetizar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as alterações orais observadas em crianças com SCZ e comparar com crianças normotípicas. No artigo de revisão sistemática, buscas eletrônicas foram realizadas em cinco bases de dados, complementadas por escrutínio manual e pesquisas na literatura cinzenta. Os dados foram agrupados para análise quantitativa com intervalos de confiança de 95%. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio das ferramentas de avaliação do *Joanna Briggs Institute* e a certeza da evidência, pela abordagem GRADE. Doze estudos observacionais foram incluídos. A prevalência bruta combinada mostrou 88% de aumento de salivação (IC 95%: 82%-94%) e 52% de inserção anormal do freio labial superior (IC 95%: 43%-61%). Em comparação com controles normotípicos, crianças com SCZ tiveram maior chance de ter dificuldade de selamento labial (OR: 18,28; IC 95%: 1,42-235,91) e inadequada postura lingual em repouso (OR: 13,57; IC 95%: 4,24-43,44), com certeza muito baixa. Diversas alterações orais foram encontradas e as crianças com SCZ se mostraram mais propensas a desenvolver algumas delas, entretanto, a certeza dessas evidências ainda é muito baixa. O estudo transversal foi desenvolvido com dois grupos de comparação, pareados por idade e sexo. Foram convidadas a participar da pesquisa mães e crianças com microcefalia, associada ou não à SCZ, e crianças normotípicas atendidas na Faculdade de Odontologia (FAO) da UFMG. Amostragem do tipo *snowball* foi utilizada para expandir a amostra inicial. Para a coleta de dados, as mães responderam a um questionário estruturado sobre informações sociodemográficas, história médica e odontológica das crianças. Também foi realizado um exame bucal para investigação das seguintes condições: experiência de cárie dentária, qualidade da higiene bucal, alterações de mucosa, presença de má oclusão, selamento labial, anomalias dentárias e defeitos de desenvolvimento de esmalte. A coleta de saliva para avaliação dos parâmetros imunológicos/inflamatórios da cavidade bucal das crianças foi realizada através do uso de um rolete de algodão. Os dados coletados foram armazenados e analisados pelo software *Statistical Package for Social Science* (SPSS®). Um total de 38 crianças (14 com SCZ, oito com microcefalia não associada à SCZ e 16 normotípicas) foram avaliadas. O sexo feminino foi o mais frequente (60,5%, n=23) e a média de idade entre eles foi de 4,9 ( $\pm 1,4$ ; 2-8) anos. Ausência de selamento labial e má oclusão foram os achados mais comuns nas crianças com SCZ, quando comparadas aos grupos controle. Em conjunto, os dados deste estudo contribuirão para a compreensão das condições bucais que crianças com SCZ possuem ou podem desenvolver, a fim de direcionar práticas clínicas e reforçar o incentivo aos cuidados de saúde bucal possibilitando uma melhora na qualidade de vida dessa população.

Palavras-chave: microcefalia; Zika vírus; assistência odontológica para pessoas com deficiência; saúde bucal.

## ABSTRACT

### **Clinical and immunologic condition of the oral cavity of children with congenital syndrome associated to Zika virus infection**

The objective of this study was to compare the oral condition and immunological parameters of children with congenital syndrome associated with Zika virus infection (CZS), with children with microcephaly non-CZS-associated and normotypic children in a cross-sectional study. In addition, it was intended to synthesize, through a systematic review of the literature, the oral alterations observed in children with CZS and compare with normotypic children. In the systematic review article, electronic searches were performed in five databases, complemented by manual scrutiny and research in gray literature. The data were grouped for quantitative analysis with 95% confidence intervals. The quality of the included studies was assessed using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist tools, and the certainty of evidence was assessed using GRADE approach. Twelve observational studies were included. The pooled crude prevalence showed 88% of increased salivation (95%CI: 82%-94%), 52% of abnormal insertion of the upper labial frenum (95%CI: 43%-61%), and 50% of delayed tooth eruption (95%CI: 34%-66%). Compared to normotypic controls, children with CZS-associated microcephaly had a higher chance to have difficulty in lip sealing (OR: 18.28; 95%CI: 1.42-235.91), inadequate lingual posture at rest (OR: 13.57; 95%CI: 4.24-43.44), and delayed eruption (OR: 9.37; 95%CI: 2.03-43.21) with very low certainty. Several oral alterations were found and children with CZS-associated microcephaly were more likely to develop some of them, however, the certainty of this evidence is still very low. The cross-sectional study was carried out with two comparison groups, matched for age and sex. Mothers and children with microcephaly, associated or not with CZS, and normotypic children attended at the School of Dentistry of the UFMG were invited to participate in the research. Snowball sampling was used to expand the initial sample. For data collection, mothers responded to a structured questionnaire on sociodemographic information, medical and dental history of children. An oral examination was also performed to investigate the following conditions: experience of dental caries (dmft/DMFT), quality of oral hygiene (simplified oral hygiene index-SOHI), mucosa alterations, lip sealing, presence of malocclusion, dental anomalies and developmental defects of dental enamel (DDE). Saliva collection to evaluate the immunological/inflammatory parameters of the children's oral cavity was performed using a cotton roller. The collected data will be stored and analyzed using the Statistical Package for Social Science software (SPSS®). A total of 38 children (14 with CZS, eight with non-CZS-associated microcephaly and 16 normotypic) were evaluated. The female was the most frequent (60.5%, n=23) and the average age among them was 4.9 ( $\pm$ 1.4; 2-8) years. Absence of lip sealing and malocclusion were the most common findings in children with SCZ when compared to control groups. Together, the data in this study will contribute to the understanding of the oral conditions that children with CZS have or can develop, in order to direct clinical practices and reinforce the incentive to oral health care enabling an improvement in the quality of life of this population.

Keywords: microcephaly; Zika virus; dental care for people with disabilities; oral health.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1.</b> Estratégia de busca usada para cada banco de dados bibliográficos eletrônicos.....	28
<b>Quadro 2.</b> Critérios de classificação do biofilme dentário e do cálculo dentário no IHOS .....	37
<b>Quadro 3.</b> Termos para caracterização de lesões de mucosa bucal .....	39
<b>Quadro 4.</b> Classificação das arcadas e da oclusão da dentição decídua .....	40
<b>Capítulo 2: Artigo 1</b>	
<b>Tabela 1.</b> Dados descritivos das variáveis demográficas e médicas por grupos.	63
<b>Tabela 2.</b> Dados descritivos das condições orais por grupos.....	64
<b>Capítulo 2: Artigo 2</b>	
<b>Tabela 1.</b> Dados descritivos das condições orais por grupos e níveis de biomarcadores inflamatórios.....	70
<b>Figura 1.</b> Concentração de biomarcadores inflamatórios na saliva de crianças com síndrome congênita do Zika e dos controles, crianças com microcefalia não associada à síndrome congênita do Zika e crianças normotípicas. (A) Imunoglobulina A (IgA). (B) Interleucina-1 (IL-1). (C) Interleucina-8 (IL-8). (D) Fator transformador de crescimento-beta (TGF- $\beta$ ). *Estatisticamente significativo em $p \leq 0,05$ .....	71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BBO	<i>Brazilian Oral Library</i>
ceo-d	Dentes Cariados, Extraídos e Obturados
CI/ IC	<i>Confidence Interval/ Intervalo de Confiança</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CPO-D	Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
CZS/ SCZ	<i>Congenital Zika Syndrome/ Síndrome Congênita do Zika</i>
DDE	Defeito de Desenvolvimento de Esmalte
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
EGF	<i>Endothelial Growth Factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FAO	Faculdade de Odontologia
GRADE	<i>Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation</i>
IHOS	Índice de Higiene Oral Simplificado
IgA	Imunoglobulina A
IL	Interleucina
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
mL	Mililitro
MMP	Metaloproteinases
NaCl	Cloreto de Sódio
NaPO <sub>4</sub>	Fosfato de Sódio
OIS	<i>Optimal Information Size</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>

TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEA	Transtorno do Espectro Autista
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor-beta</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZIKV	<i>Zika virus</i>

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>17</b>
1.1 Etiologia e epidemiologia do vírus Zika.....	17
1.2 Características associadas à infecção pelo Zika vírus.....	18
1.3 Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ).....	19
1.3.1 Etiologia e epidemiologia da SCZ.....	19
1.3.2 Características clínicas e imaginológicas.....	20
1.3.3 Fatores imunológicos nas crianças com SCZ.....	22
1.4 Assistência odontológica para pacientes com deficiência.....	24
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>26</b>
2.1 Objetivo Geral .....	26
2.2 Objetivos Específicos .....	26
<b>3. METODOLOGIA EXPANDIDA.....</b>	<b>27</b>
3.1 Capítulo 1: Revisão Sistemática.....	27
3.1.1 Protocolo e registro.....	27
3.1.2 Critérios de Elegibilidade.....	27
3.1.3 Fontes de informação e estratégia de busca.....	28
3.1.4. Processo de seleção.....	29
3.1.5 Processo de coleta de dados.....	29
3.1.6 Avaliação da qualidade metodológica.....	30
3.1.7 Análise dos dados.....	30
3.1.8 Avaliação da certeza da evidência.....	31
3.2 Capítulo 2: Estudo transversal.....	32
3.2.1 Campo de pesquisa.....	32
3.2.2 Considerações éticas.....	32
3.2.3 Desenho de estudo.....	33
3.2.4 População do estudo.....	33
3.2.5 Critérios de elegibilidade.....	34
3.2.6 Coleta de dados.....	35
3.2.6.1 Dados não clínicos – Questionário estruturado.....	35

3.2.6.2 Dados clínicos – Ficha de exame clínico.....	35
3.2.6.3 Indicadores / medidas.....	36
3.2.7 Análises laboratoriais.....	41
3.2.7.1 Processamento das amostras.....	41
3.2.7.2 Ensaio imunoenzimático.....	41
3.2.8 Fase de calibração.....	42
3.2.9 Estudo piloto.....	42
3.2.10 Estudo principal.....	43
3.2.11 Processamento dos dados.....	43
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
<b>CAPÍTULO 1.....</b>	<b>44</b>
Artigo 1: <i>Oral alterations in children with microcephaly associated to congenital Zika syndrome: A systematic review and meta-analyses.....</i>	45
<b>CAPÍTULO 2.....</b>	<b>46</b>
Artigo 1: <i>Oral conditions of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome: cross-sectional study .....</i>	47
Artigo 2: <i>Immunological condition of the oral cavity of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome .....</i>	66
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.....</b>	<b>92</b>
<b>APÊNDICE C – Questionário para a Mãe/Responsável.....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICE D – Ficha Clínica.....</b>	<b>98</b>
<b>ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....</b>	<b>101</b>
<b>ANEXO B – Termo de Autorização da Disciplina “Atenção Odontológica para Crianças e Adolescentes com Deficiência” da FAO-UFMG.....</b>	<b>108</b>



<b>ANEXO C – Termo de Autorização da Disciplina “Atenção Odontológica para Crianças e Adolescentes com Deficiência” da FAO-UFMG.....</b>	<b>109</b>
<b>PRODUÇÃO CIENTÍFICA .....</b>	<b>110</b>

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

### 1.1 Etiologia e epidemiologia do vírus Zika

O vírus Zika (ZIKV) é um vírus RNA de fita simples, senso positivo, da família Flaviviridae (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2016). Alguns estudos relataram duas linhagens principais do ZIKV, uma original da Ásia e outra da África (HADDOW *et al.*, 2012), enquanto outros ainda subdividem a linhagem africana em Oriental e Ocidental (LANCIOTTI *et al.*, 2008); sendo todas elas capazes de infectar humanos (CASWELL & MANAVI, 2018). Transmitido aos seres humanos principalmente pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* (Ae.), em especial *Ae. aegypti* (FOY *et al.*, 2011), acredita-se que o vírus viva em um ciclo silvestre de transmissão entre primatas e mosquitos em que o ser humano seria um hospedeiro acidental (WIKAN & SMITH, 2016). Diversas outras vias de transmissão entre humanos estão sendo estudadas, entretanto, por ter sido detectado genoma viral em diversos fluidos corporais, acredita-se que a transmissão possa acontecer pelo sangue, sexo, saliva, placenta ou transfusão perinatal (CAO-LORMEAU *et al.*, 2016; FOY *et al.*, 2011; KRAUSE *et al.*, 2017; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2016; WEAVER *et al.*, 2016).

ZIKV foi identificado pela primeira vez no ano de 1947 em macacos da floresta Zika, na Uganda, razão de sua denominação, por um grupo que monitorava a febre amarela. Após cinco anos, em 1952, os primeiros casos de infecção em seres humanos foram identificados (GABURRO *et al.*, 2018). Ao longo dos anos, foram raros os relatos da infecção por ZIKV em seres humanos (GATHERER & KOHL, 2016), até que, em 2007, houve o primeiro surto de ZIKV descrito, nos Estados Federados da Micronésia (LANCIOTTI *et al.*, 2008). Após esse episódio, apenas a partir de 2013 foram reportados novos casos de infecção por ZIKV, identificados em um grande surto na Polinésia Francesa que teve cerca de 19 mil casos suspeitos (CAO-LORMEAU *et al.*, 2014), e em outras ilhas do Oceano Pacífico (DUPONT-ROUZEYROL *et al.*, 2014). Foi estabelecida, naquele momento, a capacidade do vírus de comprometer a estrutura e o funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC) e a associação entre o ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré (CAO-LORMEAU *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2016; WEAVER *et al.*, 2016).

Mais tarde, em 2015, houve um aumento significativo nos relatos de infecção pelo ZIKV nos países das Américas, sendo o Brasil, principalmente a região Nordeste, o epicentro e o mais afetado pela doença, com estimativas de 440.000 a 1.300.000

casos autóctones, notificados até 2016 (ATIF *et al.*, 2016; BOGOCH *et al.*, 2016; ZANLUCA *et al.*, 2015). Dados atualizados do Ministério da Saúde reportaram mais de 300.000 casos prováveis entre 2015 e 2021 (BRASIL, 2018; 2019; 2020; 2021). Diversas formas de introdução do ZIKV no Brasil foram levantadas, desde a realização da Copa do mundo de 2014, onde mesmo que nenhum dos países da Polinésia Francesa tenha participado, espectadores de locais onde houve histórico de contaminação estavam presentes (ZANLUCA *et al.*, 2015), até o Campeonato Mundial de Elite e Sprint, que incluiu competidores dos quatro países do Pacífico onde o vírus estava circulando, mas que foi realizado longe dos estados que identificaram os primeiros casos no país – Bahia e Rio Grande do Norte (MUSSO, 2015a). Especula-se que o aquecimento global, as mudanças climáticas e o *El Niño*, associados à pobreza e à falta de conscientização da população podem ter contribuído para a maior intensidade da epidemia nas regiões mais pobres do país, acelerando a disseminação do vírus e de seu vetor (ATIF *et al.*, 2016; PAZ & SEMENZA, 2016).

## 1.2 Características associadas à infecção pelo ZIKV

O período de incubação do ZIKV varia de três a 12 dias, sendo a doença causada em seres humanos, geralmente, leve e nem todos os casos apresentando sintomas, passando assim, despercebidos pelos indivíduos infectados (MAJUMDER *et al.*, 2016). Cerca de 20% a 25% dos indivíduos infectados desenvolvem a doença (DUFFY *et al.*, 2009). Os sinais e sintomas podem incluir febre de curto prazo e baixo grau (37,8°C - 38,5°C), juntamente com erupções maculopapulares e prurídicas, conjuntivite (não purulenta) e artralgia (principalmente nas articulações menores dos pés e mãos) (BRASIL *et al.*, 2016; PETERSEN *et al.*, 2016). Outros sinais clínicos frequentemente descritos, associados à infecção aguda, incluem dor de cabeça, mialgia, hematospermia, astenia, perda auditiva transitória, dor retroorbital e sangramento subcutâneo (KARIMI *et al.*, 2016; MUSSO *et al.*, 2015b; TAPPE *et al.*, 2015). Há sintomas adicionais da doença, raramente observados, que inclui náusea, diarreia, ulceração de membrana mucosa, dor abdominal, prurido e trombocitopenia (ZAMMARCHI *et al.*, 2015). Os sintomas da doença geralmente são aliviados dentro de dois a sete dias, no entanto, o ZIKV pode ser detectado no sangue de uma pessoa infectada até uma semana após a cura. As maiores complicações causadas pela infecção por ZIKV acontecem no SNC, como as apresentadas na síndrome de

Guillain-Barré e na Síndrome Congênita do Zika vírus (CAO-LORMEAU *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2016).

### 1.3 Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ)

A síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika (SCZ) corresponde a um conjunto de possíveis alterações sistêmicas e clínicas que fazem parte do espectro da infecção congênita causada pelo ZIKV.

#### 1.3.1 Etiologia e epidemiologia da SCZ

Em 2015, no Brasil, um aumento expressivo no número de casos de recém-nascidos com microcefalia alarmou a comunidade médica (KLEBER DE OLIVEIRA *et al.*, 2016). Uma intensa busca por explicações mobilizou pesquisadores e gestores de todo o país, que levantaram a hipótese de que o número crescente de fetos e bebês com microcefalia estaria relacionado ao surto de infecção por ZIKV, declarado no mesmo ano no país, e com a região de maior incidência (Nordeste) em comum (KLEBER DE OLIVEIRA *et al.*, 2016). Em novembro do mesmo ano, o Ministério da Saúde declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional e estabeleceu a associação entre a microcefalia e a infecção congênita por ZIKV determinando a obrigatoriedade de notificação dos casos em todos os serviços de saúde. (BRASIL, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2016; TEIXEIRA *et al.*, 2016). Diante do aumento exponencial de casos, em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a infecção por Zika como uma Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional pelo seu potencial de severo impacto em grávidas e neonatos (WHO, 2016). De acordo com dados do Ministério da Saúde, de 2015 a 2022, 20.874 casos de SCZ foram notificados no país e 5.857 na região sudeste, dos quais, 1.540 foram no estado de Minas Gerais. Contudo, dentre os casos de SCZ notificados, somente 1.852 casos foram confirmados em todo o país, 234 na região sudeste e 24 em Minas Gerais (BRASIL, 2022).

O perfil dos casos de nascidos vivos é em sua maioria do sexo feminino (53,8%), nascidos a termo e com peso adequado (80,2% e 64,6%, respectivamente), cujas mães tinham entre 20 e 29 anos de idade (47,5%). Ainda há um alto percentual de casos sob investigação (14,9%), principalmente nos últimos três anos (cerca de 1.083 casos de 2020 a 2022), o que pode comprometer o conhecimento do verdadeiro cenário epidemiológico no Brasil (BRASIL, 2022).

### 1.3.2 Características clínicas e imaginológicas

Os achados clínicos das crianças infectadas intrauterinamente por ZIKV vão além da microcefalia, geralmente severa, mas conta com outras alterações clínicas e imaginológicas, em sua maioria peculiares (FREITAS *et al.*, 2020). Acentuada protuberância óssea occipital, craniossinostose, excesso de pele e/ou dobras de pele no escalpo, hipertelorismo, rosto plano, ponte nasal baixa e nariz curto e hérnia umbilical são alguns dos achados clínicos comuns (EICKMANN *et al.*, 2016; FREITAS *et al.*, 2020; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2016). Das anormalidades neurológicas observadas destacam-se a paralisia cerebral, hipertonia global grave com hiperreflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, choro excessivo, crises convulsivas, além problemas auditivos e oftalmológicos (CARVALHO *et al.*, 2020; EICKMANN *et al.*, 2016; MIRANDA-FILHO *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2020). Alterações osteoarticulares também estão comumente presentes nessas crianças, como pés tortos e artrogripose congênita, a principal delas (FREITAS *et al.*, 2020). A artrogripose congênita trata-se de uma malformação de uma ou múltiplas articulações que limita o movimento e diminui a força muscular por causar contraturas (MARTINS-FILHO *et al.*, 2020). Algumas evidências sugerem que nos casos relacionados à infecção congênita por ZIKV, a artrogripose não está associada a anormalidades das próprias articulações, mas que seja de origem neurogênica, levando a posturas fixas no útero e, conseqüentemente, deformidades (VAN DER LINDEN *et al.*, 2016). Outros sistemas também podem ser afetados, como o cardiovascular, o geniturinário, o gastrointestinal (a disfagia é a principal alteração), e a paralisia unilateral do diafragma (BRASIL *et al.*, 2016; FREITAS *et al.*, 2020; MARTINES *et al.*, 2016; OLIVEIRA MELO *et al.*, 2016; SOUSA *et al.*, 2016).

Imaginologicamente é possível observar diversas características próprias da infecção por ZIKV em seu padrão e outras que também são comuns a outras infecções congênitas. Calcificações e ventriculomegalia são algumas alterações cerebrais graves que também podem ser observadas em outras infecções congênitas, como por *Toxoplasma* e citomegalovírus (CMV) (FREITAS *et al.*, 2020; SIMEONE *et al.*, 2016). Contudo, a distribuição das calcificações intracranianas difere em cada infecção congênita: tipicamente maior, mais densa e subcortical no ZIKV congênito, puntiforme e periventricular ou cortical no CMV, difusa e amplamente distribuída na toxoplasmose congênita (AVERILL *et al.*, 2015; FREITAS *et al.*, 2020; LEVINE *et al.*, 2017; RUSSELL, 2016). Além disso, a infecção por ZIKV é conhecida por estar associada a

um crânio parcialmente colapsado; hipoplasia ou atrofia do córtex cerebral, cerebelo ou tronco cerebral; em alguns casos, anomalia do corpo caloso e hidrocefalia; e a presença de cicatrizes maculares e alterações retiniais, tudo como resultado do importante tropismo do vírus pelas células progenitoras oculares e neurais fetais (FREITAS *et al.*, 2020; MOORE *et al.*, 2017).

Alterações de desenvolvimento craniofaciais na infecção congênita por ZIKV também podem acometer o complexo maxilomandibular. Desde alterações na base óssea, como micrognatia e palato ogival, a algumas más oclusões dentárias, como *overjet* aumentado e mordida cruzada posterior, podem ser observadas nesse grupo (AMARAL *et al.*, 2021; ARAGÓN *et al.*, 2021; DEL CAMPO *et al.*, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2021). Além dessas discrepâncias, algumas alterações dentárias comumente encontradas em indivíduos acometidos por outras infecções congênitas e/ou prematuros também podem ser vistas, como defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário (opacidades e hipoplasias) e anomalias dentárias de forma (dente conoide, taurodontismo) e número (agenesias, supranumerários) (ALENCAR *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2019; GUSMÃO *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). Atraso e alterações na sequência de erupção dos dentes parece ser outra alteração muito comum nas crianças infectadas congenitamente pelo ZIKV (AGOSTINO *et al.*, 2020; AGUIAR *et al.*, 2019; CARVALHO *et al.*, 2019; DEL CAMPO *et al.*, 2017; GUSMÃO *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2020). Essas características, no entanto, parecem não ter muito impacto nesse grupo de crianças, visto que a maior parte delas apresenta um grau de disfagia severo e se alimenta com comida líquida ou pastosa ou não faz alimentação por via oral (AMARAL *et al.*, 2021; ARAGÓN *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2020). Pode-se observar, ainda, alterações em tecidos moles, como a anquiloglossia e o baixo tônus dos músculos faciais e lingual, que somadas a outras alterações já descritas, como a má oclusão, podem dificultar o selamento labial nessas crianças que, em muitos casos, são respiradoras bucais (CARVALHO *et al.*, 2019; FONTELES *et al.*, 2018; GUSMÃO *et al.*, 2019; LEAL *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2021). Todas essas alterações podem resultar em modificações no biofilme bucal com maior risco de desenvolvimento de doença periodontal e cárie dentária. (CARVALHO *et al.*, 2019; CAVALCANTI, 2017; GUSMÃO *et al.*, 2019; LEAL *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2020).

### 1.3.3 Fatores imunológicos nas crianças com SCZ

O sistema imunológico é essencial para sobrevivência do ser humano e possui respostas inatas e adaptativas. Essas respostas funcionam, principalmente, de forma cooperativa e efetiva para controlar a invasão de patógenos e mediar o reparo frente a injúrias graças a um movimento coordenado de leucócitos (DEVRIES *et al.*, 2006; MOSER *et al.*, 2004). O recrutamento de leucócitos é um processo orquestrado que envolve diversas famílias, incluindo imunoglobulinas, citocinas, quimiocinas, metaloproteínas de matriz e moléculas de adesão (MOSER *et al.*, 2004; PROUDFOOT, 2002).

As imunoglobulinas (Ig), também chamadas de anticorpos, são proteínas específicas produzidas por plasmócitos (células provenientes de linfócitos B) que tem como função defender o organismo, reagindo contra diversos tipos de antígenos (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012). A IgA é a segunda imunoglobulina mais abundante e a principal presente nas secreções externas como saliva, muco, urina, suor, suco gástrico, lágrimas, colostro e leite materno (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2012; WU *et al.*, 2020). Ela é uma importante linha de defesa imunológica primária contra infecções locais em áreas como trato respiratório e gastrointestinal, isso porque, impede a fixação e proliferação de microorganismos na superfície das mucosas (HAJISHENGALLIS, NIKOLOVA, RUSSELL, 1992; LATIERI *et al.*, 2019).

Outra família de proteínas envolvida na resposta imune é a de citocinas. As citocinas são uma família de glicoproteínas extracelulares, muitas vezes, redundantes em suas atividades, em razão de diferentes citocinas desencadearem ações semelhantes (LIN, CALVANO, LOWRY, 2000; ZHANG, AN, 2007). Com frequência, as citocinas estimulam suas células-alvo a produzir mais citocinas formando cascatas e essas substâncias se ligam a receptores específicos, ativando mensageiros intracelulares que regulam a transcrição gênica (LIN, CALVANO, LOWRY, 2000; ZHANG, AN, 2007). Diante disso, as citocinas influenciam diretamente na atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência das células do sistema imune, além de regularem a produção e a atividade de outras citocinas, levando ao aumento ou diminuição da resposta inflamatória (LIN, CALVANO, LOWRY, 2000; ZHANG, AN, 2007). A IL-1 é um exemplo de citocina pró-inflamatória. Ela é responsável pela ativação endotelial, ativação de leucócitos e pela resposta sistêmica da fase aguda da inflamação (como a febre, por exemplo) (MACPHERSON *et al.*, 2008). TGF- $\beta$ , outra importante citocina, é, por outro lado, uma citocina considerada anti-inflamatória, pois,

atua limitando e encerrando respostas inflamatórias através da proliferação de linfócitos e da atividade de outros leucócitos, induzindo o reparo e a manutenção da homeostase dos tecidos (SANTIBAÑEZ, QUINTANILLA, BERNABEU, 2011).

As quimiocinas são uma subfamília de pequenas citocinas que agem primariamente como quimioatraentes. Elas se distinguem das demais citocinas por serem os únicos membros desta família que se ligam a receptores acoplados à proteína G (GPCR) (MÉNDEZ-SAMPERIO, 2008; VIOLA E LUSTER, 2008). Essas proteínas desempenham um importante papel fisiológico na biologia de leucócitos e outros tipos de células, controlando a homeostase tecidual, recrutamento e ativação celular e guiando os movimentos leucocitários em estados basais e inflamatórios (BACHELERIE *et al.*, 2013; LUSTER, 1998; RUSSO, GARCIA, TEIXEIRA, 2010). A IL-8, quimiocina inflamatória da subclasse CXC, é considerada um potente quimiotático para os neutrófilos. Contudo, além da ativação e recrutamento de neutrófilos, estudos revelaram a influência dessa quimiocina na angiogênese, tumorigênese e fibrogênese (RUSSO *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, a literatura mostrou haver um desequilíbrio dos marcadores inflamatórios sistêmicos em crianças com microcefalia associada ao Zika vírus (VINHAES *et al.*, 2020). Níveis aumentados de diversas citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), quimiocinas (IL-8) e fatores de crescimento (EGF e FGF) foram observados em células progenitoras neurais humanas infectadas pelo ZIKV (HUI *et al.*, 2020; KHAIBOULLINA *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2020; LUM *et al.*, 2017). Além da interferência nessas células, que são responsáveis pela formação de diversas estruturas do SNC e craniofaciais (COBOURNE & SHARPE, 2003), a relação entre os marcadores inflamatórios com algumas alterações orais, como a doença periodontal e certas afecções na mucosa, já são bem estabelecidas (BAGÁN SEBASTIÁN, 2014; BORONAT-CATALÁ, CATALÁ-PIZARRO, KHIYANI *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2007). Em contrapartida, a influência desses marcadores no surgimento e progressão da cárie dentária ainda é controversa (FIDALGO *et al.*, 2014; LATIERI *et al.*, 2019). Alguns estudos sugerem, por exemplo, que IgA exerce um fator protetor para a cárie dentária (CHAWDA *et al.*, 2010; HAGH *et al.*, 2013; WU *et al.*, 2020), enquanto outros autores não conseguiram estabelecer nenhuma relação entre elas (BAGHERIAN, ASADIKARAM, 2012; CHOPRA *et al.*, 2011). Apesar disso, estudos desses marcadores nos tecidos e fluidos orais de crianças com microcefalia associada ao Zika vírus e sua correlação com as condições bucais presentes ainda são uma lacuna



(OLIVEIRA *et al.*, 2019). Desse modo, a investigação desses marcadores inflamatórios poderá contribuir de sobremaneira para a identificação dos mecanismos pelos quais o ZIKV pode afetar os tecidos bucais e para a identificação da relação entre tais marcadores e as alterações bucais que podem acometer essas crianças.

#### 1.4 Assistência odontológica para pacientes com deficiência

A grande maioria dos pacientes com deficiência neuropsicomotora apresenta dificuldade para realizar a higiene bucal, ou depende de alguém para fazê-la e, muitas vezes não é satisfatória (ALLISON, HENNEQUIN e FAULKS, 2000; CANADIAN ACADEMY OF HEALTH SCIENCES, 2014; OLIVEIRA *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2015). Além disso, estudos desenvolvidos no Brasil evidenciaram que crianças e adolescentes com deficiência não costumam receber os mesmos benefícios e cuidados odontológicos dedicados à população em geral e, por isso, essa parcela da população acaba se tornando ainda mais vulnerável às doenças bucais (ARAGÃO *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019; TEIXEIRA *et al.*, 2015).

O acesso à serviços odontológicos por pessoas com deficiência ainda é limitado no Brasil, principalmente no âmbito de saúde pública. Dentre os fatores associados à essa limitação na rede pública está o número reduzido de locais direcionados ao cuidado dessa parcela da população e a falta de preparo e capacitação de profissionais para atendimento desses pacientes (ARAGÃO *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2013; PRADO *et al.*, 2019). Quando comparado aos cuidados médicos, indivíduos com deficiência são mais propensos a terem mais obstáculos para receber atendimento odontológico e a melhoria da saúde bucal desta população está diretamente relacionada ao acesso a esse serviço de forma adequada, estruturada e direcionada às principais necessidades (ARAGÃO *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2010; PRADO *et al.*, 2019). Segundo os autores, para alcançar resultados positivos com a saúde bucal de indivíduos com deficiência, é importante que a equipe de assistência odontológica estabeleça um bom vínculo com a família desses pacientes, principalmente se quando dependem dos pais/cuidadores para locomoção e cuidados diários.

Frente à essa realidade estão inseridas as crianças com SCZ. Além de uma parcela considerável delas não receber assistência especializada (43,6%), a maioria também não recebe atendimento odontológico (BRASIL, 2021). Nesse contexto, o estudo se propõe a estudar a condição bucal das crianças com SCZ, caracterizando

parâmetros clínicos, inflamatórios e radiográficos, comparando com crianças com microcefalia não associada à SCZ e com crianças normotípicas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo Geral

Comparar a condição bucal de crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.

### 2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática sobre alterações orais observadas em crianças com SCZ e comparar com crianças normotípicas.
- Identificar as características individuais e socioeconômicas das crianças com SCZ, normotípicas e com microcefalia não associada à SCZ.
- Comparar a qualidade de higiene bucal das crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar a experiência de cárie dentária entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar a prevalência de má oclusão, alterações dentárias e defeito de desenvolvimento de esmalte (DDE) entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar a prevalência de alterações de mucosa entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Avaliar e comparar a concentração de marcadores inflamatórios e fatores de crescimento em amostras de saliva de crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SZC e normotípicas.

### 3 METODOLOGIA EXPANDIDA

#### 3.1 Capítulo 1: Revisão Sistemática

##### 3.1.1 Protocolo e registro da revisão sistemática

A revisão sistemática e meta-análise foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA Statement) (MOHER *et al.*, 2009). Um protocolo foi elaborado e registrado no *National Institute for Health Research International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) sob o número de registro #CRD42020192753. Posteriormente, algumas modificações foram feitas no protocolo, como a inclusão de outras bases de dados (*Brazilian Oral Library – BBO* e *Open Grey*) e a clarificação de dois objetivos.

##### 3.1.2 Critérios de elegibilidade

A pergunta PECO desse estudo foi: P (paciente): crianças com dentição primária; E (exposição): microcefalia associada à SCZ; C (comparação): crianças normotípicas sem SCZ, quando reportado; O (desfecho): qualquer alteração oral.

Os critérios de inclusão foram: estudos relatando alterações bucais em crianças nascidas com microcefalia associada à SCZ com ou sem controle de crianças normotípicas. Como o tema é novo e esperamos poucos estudos sobre o assunto, incluímos qualquer estudo observacional (incluindo séries de casos e/ou relatos de casos). Os critérios de exclusão foram: revisões, diretrizes, editoriais, cartas ao editor/comentários, estudos *in vitro*, estudos relatando crianças com microcefalia não relacionadas à SCZ, estudos avaliando tratamentos ou vacinas do vírus Zika, estudos relatando outras condições sistêmicas não relacionadas à saúde oral. Não houve restrição quanto ao idioma, data de publicação ou região geográfica onde o estudo foi realizado.

### 3.1.3 Fontes de informação e estratégia de busca

Seis bases de dados eletrônicas foram pesquisadas desde o início até novembro de 2021: MedLine por meio do Ovid, Scopus, Web of Science, Scielo, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Oral Brasileira (BBO) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme). A literatura cinza foi pesquisada através do Open Grey. As estratégias de busca são detalhadas no Quadro 1. As listas de referências dos estudos incluídos foram pesquisadas manualmente para identificar outros estudos não recuperados pelas principais pesquisas eletrônicas. O programa Endnote® (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) foi usado para recuperar as referências e remover duplicatas.

**QUADRO 1-** Estratégia de busca usada para cada base de dados bibliográficos eletrônica

Base de dados bibliográficos eletrônica	Estratégia de busca
Medline por meio do Ovid ( <a href="http://ovidsp.ovid.com">http://ovidsp.ovid.com</a> )	#1. exp Zika Virus Infection/ or exp Zika Virus/ or Zika.mp. #2. Zika virus.mp. or Zika Virus/ #3. ZIKV.mp. #4. #1 OR #2 OR #3 #5. exp Microcephaly/ or Microcephal*.mp. #6. Oral health.mp. or exp Oral Health/ #7. Oral care.mp. #8. Teeth.mp. or exp Tooth/ #9. exp Tooth Abnormalities/ or exp Tooth Eruption/ or Tooth.mp. or exp Tooth, Unerupted/ or exp Tooth/ #10. exp Mouth/ or Mouth.mp. #11. Lip.mp. or exp Lip/ or exp Cleft Lip/ #12. Tongue.mp. or exp Tongue/ #13. Cleft palate.mp. or exp Cleft Palate/ #14. Enamel.mp. or exp Dental Enamel/ #15. Eruption.mp. #16. Alteration*.mp. #17. Symptom*.mp #18. Sign*.mp. #19. exp Congenital Abnormalities/ or Congenital.mp.

	#20. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19  #21. #4 AND #5 AND #20
Scopus ( <a href="http://www.scopus.com">http://www.scopus.com</a> )	("zika virus" OR ZIKV) AND (microcephal* OR microlissencephal*) AND ("oral health" OR "oral care" OR teeth OR tooth OR mouth OR lip OR enamel OR eruption OR alteration*)
Web of Science ( <a href="http://www.isiknowledge.com">http://www.isiknowledge.com</a> )	TS=((zika virus OR ZIKV OR zika infection) AND (microcephal* OR microlisencephaly OR microlissencephaly) AND ("oral health" OR "oral care" OR teeth OR tooth OR mouth OR lip OR enamel OR eruption OR alteration* OR oral))
Scielo ( <a href="https://scielo.org/">https://scielo.org/</a> )	*zika virus OR ZIKV OR zika infection AND microcephaly
Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) e Brazilian Library of Dentistry (BBO) por meio da Virtual Health Library ( <a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a> )	zika virus OR ZIKV AND microcephaly

Fonte: Autoria própria, 2020.

### 3.1.4 Processo de seleção

O *software* Rayyan QCRI (OUZZANI *et al.*, 2016) foi utilizado por dois revisores independentes (L.V.O.S e A.P.H.) para selecionar títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade e os textos completos foram analisados e selecionados independentemente pelos revisores. As divergências foram discutidas e resolvidas por consenso com um terceiro revisor (C.C.M.).

### 3.1.5 Processo de coleta de dados e itens

Dois revisores independentes (L.V.O.S e A.P.H.) extraíram os dados usando um formulário criado no Microsoft Excel para auxiliar na extração de dados e na avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Qualquer desacordo foi resolvido por discussão e consenso. As seguintes informações foram extraídas: autores, ano de publicação, idioma de publicação, país da população do estudo, tamanho da amostra, perdas amostrais, sexo, idade das crianças, financiamento, conflitos de interesse, desenho do estudo, período de acompanhamento em meses (para coorte estudos), alterações orais ou maxilofaciais, índice relatado usado para

avaliar as alterações orais ou maxilofaciais, dentição (decídua, permanente ou mista), critérios usados para determinar microcefalia, testes de diagnóstico para ZIKV (por exemplo, ELISA, qPCR), resultados gerais, e oral e outras alterações relatadas. Os autores foram contatados por e-mail para obtenção de dados faltantes quando necessário.

### 3.1.6 Avaliação da qualidade metodológica

Dois autores (L.V.O.S e A.P.H.) avaliaram independentemente a qualidade metodológica dos estudos usando as ferramentas de verificação do *Joanna Briggs Institute* (MOOLA *et al.*, 2017), que compreendem listas de verificação padronizadas para os diferentes desenhos de estudo incluídos nesta revisão. Quaisquer discordâncias quanto à qualidade metodológica foram resolvidas por discussão até chegar a um consenso ou com um terceiro autor (C.C.M.). A qualidade metodológica foi relatada considerando cada domínio individual da ferramenta *Joanna Briggs*.

### 3.1.7 Análise dos dados

O desfecho primário foi alterações bucais. Para o primeiro objetivo do estudo, utilizamos o programa STATA (versão 11, College Station, Texas, USA) para realizar uma meta-análise para os dados de ocorrência sempre que fosse possível agrupar os dados. Qualquer desenho de estudo (relatos de série e de casos) foi agrupado para meta-análises, uma vez que a presente metodologia usou números absolutos para aumentar o tamanho da amostra e diminuir a imprecisão. O tamanho final da amostra e o número absoluto de crianças com alterações bucais foram extraídos e registrados. Para estudos de coorte, extraímos a ocorrência de eventos do último ponto no tempo e, portanto, tratamos todos os dados como ocorrência em vez de incidência. O desfecho secundário foi a ocorrência de microcefalia associada à SCZ para meninos e meninas. Extraímos o número de meninos e meninas com microcefalia associada à CZS e o tamanho da amostra. Calculamos estimativas brutas de efeitos combinados para a ocorrência de alterações orais agrupando estimativas específicas do estudo usando um modelo de efeitos aleatórios (modelo de Mantel-Haenszel) considerando a heterogeneidade inerente entre diversas populações (DEEKS, HIGGINS, ALTMAN, 2019). A heterogeneidade foi calculada pela estatística  $I^2$ .

Para o segundo objetivo, comparamos a ocorrência de alterações bucais entre crianças com microcefalia associada à SCZ e crianças normotípicas. Para tanto, foi utilizado o software Rev Manager versão 5.4 para calcular o *odds ratio* (OR) e o IC 95% considerando o número absoluto de crianças com alterações bucais e o tamanho da amostra de cada grupo. O modelo de Mantel-Haenszel de efeito aleatório foi utilizado considerando que os grupos apresentavam heterogeneidade inerente (DEEKS, HIGGINS, ALTMAN, 2019). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pela estatística  $I^2$ . Para meta-análise com OR como estimativas de efeito, gráficos de funil e teste de Egger foram planejados para testar o viés de publicação quando havia estudos suficientes para serem incluídos (pelo menos 8 a 10) (EGGER *et al.*, 1997).

### 3.1.8 Avaliação da Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada para cada resultado comparando crianças com microcefalia associada à SCZ e crianças normotípicas usando a abordagem *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (MURAD *et al.*, 2017). A avaliação com o GRADE foi realizada por dois pesquisadores independentes e as discordâncias foram resolvidas por consenso. A certeza da evidência pode ser classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa. Estudos observacionais começam com baixa certeza de evidência (ATKINS *et al.*, 2004). A certeza da evidência foi classificada em um ou dois níveis se houvesse um problema de risco de viés, inconsistência, caráter indireto, imprecisão ou viés de publicação (ATKINS *et al.*, 2004). Além disso, para compensar a baixa certeza de evidência inicial dos estudos observacionais, três critérios adicionais que poderiam aumentar a taxa de certeza de evidência foram avaliados: grande efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão plausíveis. Um grande efeito ocorre quando  $OR > 2$ , e um efeito muito grande para  $OR > 5$  (ATKINS *et al.*, 2004; GUYATT *et al.*, 2011d). O aplicativo GRADEpro foi usado para avaliar evidências e foi apresentado na tabela *GRADE summary of finding* (SoF) (ATKINS *et al.*, 2004).



## 3.2 Capítulo 2: Estudo transversal

### 3.2.1 Campo de pesquisa

As crianças com microcefalia associada ou não à SCZ foram selecionadas na disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAO-UFMG), em Belo Horizonte, Minas Gerais. As mães também foram convidadas a participarem do estudo. As crianças normotípicas foram selecionadas no mesmo local. Elas normalmente estão presentes como acompanhantes de pacientes nas salas de espera da clínica, ou em outras clínicas da FAO-UFMG.

### 3.2.2 Considerações éticas

Conforme a Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos, para realização da pesquisa foi necessário análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG (ANEXO A).

A coordenação da disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FAO-UFMG concordou com a coleta de dados na clínica e assinou um termo de autorização para realização da coleta no respectivo local (ANEXO B). O Laboratório de Patologia Bucal Experimental (LPBEX) da UFMG também assinou um termo de concordância para análise da saliva das crianças (ANEXO C).

Todos os participantes receberam informações sobre o estudo. As mães das crianças selecionadas para o estudo, que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). As crianças de seis a oito anos que não apresentavam deficiência intelectual assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (APÊNDICE B).

Caso fosse identificada qualquer necessidade de tratamento odontológico na criança examinada, a mãe era comunicada, orientada sobre a questão e informada que, caso quisesse o atendimento odontológico do filho, o mesmo estava garantido

na clínica da disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FAO-UFMG.

### 3.2.3 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo do tipo quantitativo observacional transversal, com dois grupos de comparação. Para a coleta de dados foi realizado exame bucal e análise salivar de todas as crianças participantes (crianças com SCZ, crianças com microcefalia não associada a SCZ e crianças normotípicas), e exame radiográfico das crianças com microcefalia (associada ou não à SCZ). O objetivo da inserção dos grupos de comparação pareados foi controlar possíveis variáveis de confusão.

### 3.2.4 População do estudo

Optou-se por uma amostra não probabilística composta por crianças com SCZ atendidas pela clínica da disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FAO-UFMG (2019: (5 crianças com SCZ e 11 crianças com microcefalia não associada a SZC na faixa etária de três a oito anos) e por crianças com SCZ cujas mães/responsáveis fazem parte de um grupo de WhatsApp®. Em dezembro de 2019, esse grupo de mães contava com cerca de 70 mães/responsáveis de crianças com microcefalia associada ou não ao SCZ, residentes em Belo Horizonte, região metropolitana e interior de Minas Gerais, região sudeste do Brasil. A previsão da amostra final foi de 30 crianças com microcefalia (associada ou não à SCZ) e 30 crianças normotípicas.

O grupo de WhatsApp® foi descoberto a partir da informação de uma das mães que compõe o grupo, cujo filho é paciente da disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FAO-UFMG. Um primeiro contato foi feito com a mãe administradora do grupo em novembro de 2019 que foi receptiva em colaborar com a pesquisa, informando às demais mães sobre o estudo.

Após a aprovação do CEP, a administradora do grupo foi contatada para informar às outras mães/responsáveis do grupo que a pesquisadora (L.V.O.S.) entraria em contato, via WhatsApp®, para oficializar o convite de participação na pesquisa e agendar o dia e horário da coleta de dados. Naquele momento, maio de 2021, o grupo contava com 64 mães/responsáveis.

No intuito de localizar mais crianças com SCZ, a pesquisa também fez uso de uma amostragem do tipo *snowball*. Esse recurso refere-se a uma técnica de amostragem não probabilística onde os participantes selecionados para o estudo convidam participantes novos da sua rede de amigos e conhecidos, que devem se enquadrar nos critérios de elegibilidade do estudo. Essa técnica é usada com frequência para acessar a populações com alterações de prevalência baixa e indivíduos de difícil acesso por parte do pesquisador (CROSSMAN, 2017).

A população do estudo foi selecionada na perspectiva de que os fenômenos em observação ocorressem dentro daquele contexto, sendo a população analisada de forma separada ou concomitante. Desse modo, o estudo contou com dois grupos de comparação que viabilizaram comparar a condição bucal das crianças. Os grupos foram pareados por idade e sexo. Para cada criança com SCZ foi escolhida uma criança participante no grupo de crianças com microcefalia não associada à SCZ e uma criança normotípica.

### 3.2.5 Critérios de elegibilidade

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

a) Crianças entre dois e oito anos de idade e as respectivas mães/responsáveis.

b) Crianças com SCZ e com microcefalia não associada à SCZ atendidas na disciplina “Atenção Odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FAO-UFMG e as respectivas mães/responsáveis.

c) Crianças com SCZ e com microcefalia não associada à SCZ cujas mães participam do grupo de WhatsApp® ou que tenham sido indicadas para a pesquisa por outras mães/responsáveis.

d) Crianças normotípicas (sem condições especiais como deficiência física/intelectual, síndromes, Transtorno do Espectro Autista (TEA), doenças crônicas/agudas) presentes na sala de espera da disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência” da FAO-UFMG e irmãos ou parentes das crianças com microcefalia atendidas e as respectivas mães/responsáveis.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- a) Crianças cujas mães/responsáveis se recusassem a permitir a realização do exame clínico odontológico completo do filho(a).
- b) Crianças cujas mães se recusassem a responder o questionário.

### 3.2.6 Coleta de dados

#### 3.2.6.1 Dados não clínicos – Questionário estruturado

O levantamento de dados com as mães foi realizado por meio de um questionário estruturado, desenvolvido a partir de um estudo amplo da literatura sobre o tema e baseado em pesquisas anteriores (DEPS *et al.*, 2020; PRADO *et al.*, 2019). O questionário possui três partes, sendo composto por 20 questões (APÊNDICE C). A primeira parte é constituída por informações gerais sobre a criança e sobre a mãe (dados de identificação, renda familiar, escolaridade da mãe e histórico de problemas de saúde durante a gravidez). A segunda parte é constituída por dados sobre a história médica da criança. A terceira parte do instrumento envolve informações sobre a história odontológica da criança, incluindo histórico de possível bruxismo.

O instrumento foi aplicado às mães sob a forma de entrevista por telefone. Para analisar a compreensão das mães sobre o instrumento, o mesmo foi previamente testado em uma amostra de cinco mães de crianças com SCZ e microcefalia não associada à SCZ. Nenhuma alteração foi realizada no instrumento. Considerando a dificuldade de coleta de dados devido à pandemia, não foi possível realizar a etapa de teste-reteste do instrumento para análise da validade interna do mesmo.

#### 3.2.6.2 Dados clínicos – Ficha de exame clínico

O exame clínico da cavidade bucal das crianças foi realizado após a aplicação do questionário junto às mães/responsáveis, na clínica de atendimento das crianças e adolescentes com deficiência. Foram registrados dados sobre experiência de cárie dentária (ceod/CPOD), qualidade da higiene bucal (índice de higiene oral simplificado-IHOS), alterações de mucosa, selamento labial, presença de má oclusão, anomalias dentárias e defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE).

O exame foi conduzido sob luz artificial, na cadeira odontológica, cadeira de rodas, maca ou na posição joelho-joelho.

A equipe foi composta por:

1) Uma examinadora: realização dos exames.

2) Uma anotadora/organizadora: preenchimento das fichas, controle do acesso da criança/responsável ao local do exame e organização do consultório/materiais clínicos.

A examinadora estava devidamente paramentada com todos os equipamentos de proteção individual (EPI) necessário: luvas descartáveis, avental descartável, óculos de proteção, máscara/respirador N95 (ou PFF2), protetor facial (*faceshield*) e gorro. Os instrumentais clínicos, gazes e algodão utilizados durante o exame estavam devidamente acondicionados em embalagens de filme plástico (tipo polipropileno-polietileno) e esterilizados em autoclave.

Os resultados do exame foram registrados na ficha de avaliação clínica odontológica, com o uso de tablet/Ipad® (APÊNDICE D).

### 3.2.6.3 Indicadores / medidas

#### a) Selamento labial

Foi registrada a presença ou ausência de selamento labial em todas as crianças (DEPS et al., 2020; PRADO et al., 2019).

#### b) Cárie dentária

A experiência de cárie dentária foi identificada por meio do índice ceod e CPOD, indicados, respectivamente para dentição decídua e permanente (WHO, 2013). O índice ceod é obtido por meio da soma do número de dentes cariados (c), extraídos devido à cárie (e) mais o número de dentes obturados (o). Os valores do índice podem variar de zero a 20 (WHO, 2013). Os índices ceod e CPOD foram utilizados separadamente para os registros de crianças em fase de dentição mista. Neste caso, os resultados encontrados não foram somados. Primeiramente foi calculado o ceod e, em seguida, o CPOD. Os maiores valores encontrados para ceod e CPOD representam maior experiência de cárie (WHO, 2013). Os dentes que não erupcionaram, as agenesias, os dentes supranumerários e os dentes extraídos por fins que não sejam cárie dentária não foram registrados (WHO, 2013).

c) Avaliação de higiene bucal

A qualidade da higiene bucal foi mensurada por meio do Índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS) (GREENE & VERMILLION, 1964; OLIVEIRA *et al.*, 2008a; TEIXEIRA *et al.*, 2015). O IHOS mede a presença do biofilme e cálculo dentário na superfície vestibular do incisivo central superior direito, do incisivo central inferior esquerdo, dos primeiros molares superiores (dentes 11, 31, 16 e 26) e da superfície lingual dos dois primeiros molares inferiores (dentes 36 e 46) (GREENE & VERMILLION, 1964). Se um destes dentes estivesse ausente, ele era substituído pelo adjacente. No caso dos dentes decíduos (onde há ausência de incisivos permanentes e molares permanentes) os incisivos decíduos e segundos molares decíduos foram avaliados. Somente dentes completamente erupcionados foram considerados para análise (aqueles que alcançaram a linha oclusal). Cada superfície recebeu um código de zero a três de acordo com a presença do biofilme dentário e cálculo dentário (QUADRO 2). O resultado final do IHOS foi dado a partir da soma dos códigos de cada dente dividida pelo total de dentes examinados. Há um sub índice para o biofilme e outro para cálculo, sendo o IHOS a soma dos dois.

**QUADRO 2** - Critérios de classificação do biofilme dentário e do cálculo dentário no IHOS.

Índice de biofilme dentário	Pontuação	Índice de cálculo dentário	Pontuação
Nenhum biofilme ou mancha presente	0	Nenhum cálculo presente	0
Biofilme dental cobrindo não mais de 1/3 da superfície do dente, ou presença de manchas extrínsecas sem biofilme, independentemente da área de superfície coberta	1	Cálculo supra gengival cobrindo não mais de 1/3 da superfície exposta do dente.	1
Biofilme cobrindo mais de 1/3, mas não mais que 2/3 da superfície exposta do dente	2	Presença de cálculo supra gengival cobrindo mais de 1/3, mas não mais de 2/3 da superfície exposta do dente, ou presença de cálculo subgengival ao redor da porção cervical do dente, ou ambos.	2
Biofilme cobrindo mais de 2/3 da superfície exposta do dente.	3	Presença de cálculo supra gengival cobrindo mais de 2/3 da superfície exposta do dente, ou presença de uma faixa contínua e densa de cálculo subgengival ao redor da porção cervical do dente, ou ambos.	3
Dente índice e substituto inexistente	X	Dente índice e substituto inexistente	X

Fonte: GREENE & VERMILLION (1964).

Pode-se estimar que escores de 0 a 1 correspondam a uma higiene satisfatória; de 1,1 a 2 regular; de 2,1 a 3 deficiente e de 3,1 em diante uma higiene bucal muito ruim (GREENE & VERMILLION, 1964; OLIVEIRA *et al.*, 2008a; TEIXEIRA *et al.*, 2015). Quando identificada como “satisfatória” ou “regular”, a higiene bucal é considerada “suficiente” e quando diagnosticada como “deficiente” e “muito ruim” é classificada como “não suficiente”.

#### d) Alterações de mucosa

O exame estomatológico foi realizado de acordo com o Guia para Epidemiologia e Diagnóstico de Condições e Doença da Mucosa Oral, publicado pela OMS (KRAMER *et al.*, 1980).

O exame foi feito com o auxílio de um espelho bucal, que permite o acompanhamento da palpação feita nas estruturas bucais observando a cor, textura e qualquer anormalidade. O exame seguiu a sequência: **Lábios** (Observar o vermelhão do lábio superior e inferior); **Mucosa labial inferior e região vestibulo-mandibular**; **Mucosa labial superior e região vestibulo-maxilar** (examinar visualmente a região de vestibulo maxilar e frênulo); **Comissuras, mucosa bucal e sulco bucal superior e inferior** (examinar toda a mucosa bucal desde as comissuras labiais, amígdalas e o pilar amigdaliano anterior); **Processos alveolares** (Avaliar os processos alveolares superiores e inferiores em todas as suas faces – bucal, palatal e lingual); **Língua** (Inspeccionar o dorso, a lateral e o ventre da língua); **Soalho bucal**; **Palato duro e mole**.

Toda a mucosa e tecidos faciais que se apresentaram anormais ao exame visual foram palpados, assim como a região dos linfonodos submandibulares e cervicais. Para localização das lesões de mucosa foi utilizado o desenho da topografia da mucosa bucal modificado por Roed-Petersen & Renstrup, 1969 (KRAMER *et al.*, 1980). As lesões foram classificadas de acordo com a classificação de lesões fundamentais proposta por Neville *et al.* (2016) e por Tommasi *et al.* (2013). Foram analisados os seguintes aspectos: coloração, forma, tamanho, textura da superfície (lisa ou irregular), consistência (firme ou amolecida), implantação e localização (QUADRO 3). Caso alguma criança apresentasse alteração de mucosa bucal, ela seria acompanhada pelos pesquisadores do estudo. Se necessário, seria submetida à biópsia da lesão para realização de análise histopatológica e diagnóstico a fim de

aplicar o tratamento adequado. Para isso, a mãe seria previamente informada e deveria autorizar o procedimento.

**QUADRO 3-** Termos para caracterização de lesões de mucosa bucal.

<b>Lesão fundamental</b>	<b>Definição</b>
Mancha ou mácula	Área focal de alteração de coloração, que não é elevada ou deprimida em relação aos tecidos circunjacentes.
Placa	Lesão ligeiramente elevada que apresenta superfície plana.
Petéquia	Área de hemorragia puntiforme e circular de até 1 cm de diâmetro.
Equimose	Área de hemorragia maior que 1cm de diâmetro.
Erosão	Lesão superficial, muitas vezes originando-se secundariamente à ruptura de uma vesícula ou bolha, que é caracterizada por perda parcial ou total do epitélio de superfície.
Úlcera ou ulceração	Lesão caracterizada pela perda do epitélio de superfície e frequentemente parte do tecido conjuntivo subjacente. Em geral, aparece deprimida ou escavada.
Vesícula	Bolha superficial, com 5 mm ou menos de diâmetro, frequentemente preenchida por um líquido claro.
Bolha	Vesícula grande, com mais de 5 mm de diâmetro.
Pústula	Vesícula ou bolha preenchida por exsudato purulento.
Pápula	Lesão sólida e elevada, com menos de 5 mm de diâmetro.
Nódulo	Lesão sólida e elevada com mais de 5 mm e menos de 2 cm de diâmetro.
Tumor	Lesão sólida e elevada com diâmetro superior a 2 cm.
Cisto	Cavidade patológica revestida por epitélio, muitas vezes preenchida por material líquido ou semissólido.
Séssil	Descrição de lesão na qual a base é a região mais larga da lesão.
Pediculada	Descrição de lesão na qual a base é mais estreita que a parte mais larga da lesão.

Fonte: TOMMASI *et al.*, 2013; NEVILE *et al.*, 2016.

#### e) Exame oclusal

Os critérios de diagnóstico oclusal foram considerados a partir dos estudos de WHO (2013), Deps *et al.*, (2020) e Prado *et al.* (2019). O diagnóstico oclusal foi realizado apenas por meio do exame clínico. Foram avaliados os seguintes parâmetros: trespasse horizontal/ sobressaliência/ overjet (normal, aumentado,



mordida cruzada anterior), alterações de trespasse vertical/ sobremordida/ overbite (normal, mordida profunda, mordida aberta anterior, topo a topo) e presença de mordida cruzada posterior. Quando pelo menos uma alteração foi diagnosticada, a criança foi classificada como apresentando má oclusão. Também foi registrada a classificação das arcadas e a oclusão da dentição decídua (QUADRO 4).

**QUADRO 4-** Classificação das arcadas e da oclusão da dentição decídua.

<b>Classificação das arcadas</b>	
<b>Tipo de arco</b>	<b>Critério de diagnóstico</b>
Tipo I	Arcada superior e inferior com diastemas.
Tipo II	Arcada superior e inferior sem diastemas.
Misto	Arcada superior com diastemas e arcada inferior sem diastemas, ou vice-versa.
<b>Classificação da oclusão</b>	
<b>Canino decíduo</b>	<b>Critério de diagnóstico</b>
Classe I	Cúspide do canino decíduo superior ocluindo no mesmo plano vertical que a superfície distal do canino decíduo inferior.
Classe II	Cúspide do canino decíduo superior ocluindo anteriormente à superfície distal do canino decíduo inferior.
Classe III	Cúspide do canino decíduo superior ocluindo distalmente à superfície distal do canino decíduo inferior.

Fonte: BAUME, 1950; FOSTER & HAMILTON, 1969.

#### f) Anomalias dentárias

Foi registrada a presença de anomalias dentárias. Anomalias de forma (dente conoide, microdontia, taurodontia), número (agenesia, supranumerário) e posição (transposições) (DEPS *et al.*, 2020; NEVILLE *et al.*, 2016; PRADO *et al.*, 2019).

#### g) Defeitos de desenvolvimento de esmalte (DDE)

A presença de defeitos de esmalte foi registrada por meio do Índice DDE (opacidade difusa, opacidade demarcada e hipoplasia de esmalte). O índice permite estabelecer o tipo (descoloração), o número (único ou múltiplo), a demarcação (demarcado ou difuso) e a localização dos defeitos (A REVIEW OF THE DEVELOPMENTAL DEFECTS OF ENAMEL INDEX, 1992; SEOW, 2014).

### 3.2.7 Análises laboratoriais

Para a avaliação dos parâmetros imunológicos da cavidade bucal das crianças, foi coletada, após o exame clínico, a saliva das crianças. Primeiramente a cavidade bucal da criança era limpa com gaze umedecida com água filtrada. Em seguida a saliva era coletada por meio de um rolinho de algodão colocado dentro da cavidade bucal, onde permanecia por cinco minutos, ou até que ficasse encharcado [para descartar o risco de aspiração do rolinho de algodão, o mesmo era amarrado em um pedaço de fio dental (cerca de 30 cm), sendo supervisionado pela examinadora]. O rolinho era então removido da cavidade bucal e acondicionado no tubo Salivette®, sendo armazenado imediatamente em uma caixa de isopor com gelo (BERNARDES *et al.*, 2010). Após o armazenamento, a caixa de isopor contendo os tubos Salivette® coletados no dia do exame, eram transportados até o laboratório pela pesquisadora L.V.O.S.

#### 3.2.7.1 Processamento das amostras

O tubo Salivette® era removido da caixa de isopor e centrifugado em uma centrífuga refrigerada por três minutos a 1.000 g. A amostra de saliva era então aliquoteada em tubos *ependorf* de 1,5ml com pipeta e diluída (1:1) em solução de PBS (0.4 mM NaCl e 10 mM NaPO<sub>4</sub>), contendo inibidores de proteases (0.1 mM PMSF, 0.1 mM cloreto de benzetônio, 10 mM EDTA e 0.01 mg/mL aprotinin A) e 0.05% Tween-20 (BERNARDES *et al.*, 2010). Os tubos eram datados, identificados conforme o grupo (1- Crianças com SCZ; 2- Crianças com microcefalia não associada a SCZ; 3- Crianças normotípicas) e congelados a -80°C, até a realização dos ensaios imunoenzimáticos (ELISA).

#### 3.2.7.2 Ensaio Imunoenzimático (ELISA)

Os níveis salivares dos marcadores inflamatórios foram determinados usando kits de ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA) quantitativos disponíveis comercialmente (DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, MN) conforme as instruções do fabricante com os seguintes componentes: IgA, IL-1, IL-8 e TGF- $\beta$ . As amostras foram analisadas em duplicata e os valores determinados com base em um controle negativo (PBS) e uma curva padrão fornecida pelo fabricante. Para determinar a concentração

de proteína total das amostras de saliva expressa em mg/mL, foi usado o ensaio de Bradford com um padrão de albumina de soro bovino (Fermentas Life Sciences, Vilnius, Lituânia). A concentração de proteína total foi utilizada para ajustar os valores de marcadores inflamatórios da saliva para cada amostra. Os valores da amostra de saliva, corrigidos pela proteína total, foram expressos em pg/mg proteína/mL min – 1.

### 3.2.8 Fase de calibração

Esta fase foi realizada por meio de treinamento teórico e calibração prática. Primeiramente, duas examinadoras fizeram uma leitura minuciosa dos critérios clínicos de diagnóstico utilizados. Em seguida, foi conduzido um treinamento teórico, por meio de figuras e slides, para verificação da variabilidade diagnóstica inter e intra-examinadora. O treinamento foi desenvolvido em dois momentos, com um intervalo de sete dias entre eles.

Após o treinamento teórico, foi realizada a calibração prática, seguindo um padrão ouro de diagnóstico (profissional especialista em odontopediatria, ortodontia e radiologia). A calibração das examinadoras foi realizada em dois momentos, com um intervalo de sete dias entre eles. Essa etapa foi realizada com uma amostra cinco crianças com microcefalia atendidas na FAO-UFMG. Devido à dificuldade de localização de crianças com microcefalia, essas crianças foram incluídas na amostra final do estudo, considerando-se o registro dos dados coletados pela pesquisadora padrão-ouro. Na calibração para avaliação dos critérios clínicos de diagnóstico os valores Kappa variaram de 0,70 a 0,89, sendo considerados satisfatórios. Após a análise dos dados da fase de calibração, foi realizado o estudo piloto.

### 3.2.9 Estudo piloto

Devido ao número limitado de crianças com microcefalia, esta etapa da pesquisa foi conduzida com cinco pares de mães/pacientes com SCZ, cinco com microcefalia não associada à SCZ e cinco normotípicas em julho de 2021. O objetivo do estudo piloto foi avaliar a logística, a metodologia e os instrumentos utilizados para a coleta de dados. Houve a necessidade de exclusão de alguns itens dos instrumentos utilizados. Entretanto, isso não influenciou na logística geral do estudo e na coleta dos

dados final. Sendo assim, os participantes do estudo piloto foram incluídos na amostra do estudo principal.

### 3.2.10 Estudo principal

O estudo principal foi iniciado em maio de 2021 com o preenchimento do questionário estruturado pelas mães por telefone e, entre agosto e dezembro de 2021, foram realizados os exames clínicos e coletas de saliva das crianças.

### 3.2.11 Processamento dos dados

Os dados obtidos durante a coleta foram armazenados por meio do software *Statistical Package for Social Science-SPSS®* (versão 26.0). O processamento dos dados inclui codificação, digitação, edição dos dados e análise estatística.

Foi realizada uma análise univariada do perfil de cada variável, com descrição das frequências absolutas e relativas das variáveis separadamente, inclusive identificando o número de não respostas ou *missing values*. Nesse momento alguns dados foram agrupados, sendo esse o primeiro passo para a análise do conjunto de dados coletados ao longo do estudo.

## 4 RESULTADOS

### CAPÍTULO 1

Artigo 1: Oral alterations in children with microcephaly associated to congenital Zika syndrome: A systematic review and meta-analyses

Artigo publicado no periódico *Special Care in Dentistry*  
Fator de Impacto: 1.28 / Qualis Capes em Odontologia: B1

## Oral alterations in children with microcephaly associated to congenital Zika syndrome: A systematic review and meta-analyses

Leni Verônica de Oliveira Silva<sup>1</sup> | Ana Paula Hermont<sup>2</sup> | Isabela Queiroz Magnani<sup>3</sup> | Carolina Castro Martins<sup>2</sup> | Ana Cristina Borges-Oliveira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral Surgery, Pathology, and Clinical Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>2</sup>Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

<sup>3</sup>Department of Social and Preventive Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

### Correspondence

Leni Verônica de Oliveira Silva,  
 Department of Oral Surgery, Pathology,  
 and Clinical Dentistry, School of  
 Dentistry, Universidade Federal de Minas  
 Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos,  
 6627 Pampulha, Belo Horizonte, Minas  
 Gerais, Brazil.  
 Email:  
[veronica.oliveira.3162@hotmail.com](mailto:veronica.oliveira.3162@hotmail.com)

### Funding information

Coordenação de Aperfeiçoamento de  
 Pessoal de Nível Superior; National  
 Council of Technological and Scientific  
 Development, Grant/Award Number:  
 #455644/2018-1; Minas Gerais State  
 Research Foundation – Brazil  
 (FAPEMIG); Pró-Reitoria de Pesquisa da  
 Universidade Federal de Minas Gerais  
 (PRPq/UFMG)

### Abstract

**AIMS:** To synthesize the oral alterations observed in children with microcephaly associated with congenital Zika virus syndrome (CZS); and to compare the oral alterations of these children to a normotypic healthy controls.

**METHODS AND RESULTS:** A search was performed in six electronic databases. Observational studies published that reported oral alterations in children with CZS were selected. Two authors independently extracted data, assessed study quality, using the Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist tools, and the certainty of evidence, using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. Twenty-one studies were included in this systematic review and meta-analysis. The pooled crude occurrence showed 88% of increased salivation (95%CI: 82%–94%), 83% of biofilm (95%CI: 75%–91%), and 73% of bruxism (95%CI: 52%–95%). Compared to normotypic controls, children with CZS-associated microcephaly had a higher chance to have difficulty in lip sealing (OR: 18.28; 95%CI: 1.42–235.91), inadequate lingual posture at rest (OR: 13.57; 95%CI: 4.24–43.44), and delayed eruption (OR: 12.92; 95%CI: 3.42–48.78), with very low certainty.

**CONCLUSION:** There are several oral alterations found among children with CZS-associated microcephaly. They are more prone to present some of these alterations, such as difficulty in lip sealing, although with very low certainty of evidence.

### KEYWORDS

congenital infection, meta-analysis, microcephaly, oral alteration, Zika infection

## 1 | INTRODUCTION

Zika virus (ZIKV) infection in humans has been reported since 1952,<sup>1</sup> but it was only in 2013 during the outbreak

in French Polynesia that the virus ability to compromise the human central nervous system was documented.<sup>2</sup> In 2015, there was a significant burden of notifications of ZIKV infection in Latin American countries, Brazil in

## CAPÍTULO 2

Artigo 1: Oral conditions of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome: cross-sectional study

Artigo submetido no periódico *Brazilian Oral Research*  
Fator de Impacto: 2.674 / Qualis Capes em Odontologia: A2

**Abstract**

The aim of the present study was to compare the oral conditions of children with congenital Zika syndrome (CZS)-associated microcephaly, non-CZS-associated microcephaly, and normotypical children, as well as to characterize their sociodemographic aspects and medical history. A paired cross-sectional study was carried out on 14 children with CZS-associated microcephaly and 24 age-matched controls, in Belo Horizonte, Southeast Brazil. Children's oral conditions were assessed: Dental caries experience (dmft/DMFT indices); developmental defects of enamel index (DDE Index); dental anomalies; mucosal changes; lip sealing and malocclusion (overjet, overbite, and/or posterior crossbite alterations). The quality of oral hygiene was analyzed by the Simplified Oral Hygiene Index. The children's mothers also answered a questionnaire about sociodemographic and medical history data. The variables were analyzed descriptively. Female was more prevalent (60.5%), with the mean age of the participants was 4.9 years ( $\pm 1.4$ ) (range: 2–8 years) and 92.1% of them exhibited some oral condition. All participants with CZS-associated microcephaly showed absence of lip sealing and had malocclusion (100.0%). When compared to the other groups, children with CZS had a higher percentage of dental anomalies (35.7%), mucosal changes (71.4%), and unsatisfactory oral hygiene (64.3%). In a sample composed mainly of female aged under 5 years, the prevalence of oral conditions and unsatisfactory oral hygiene was higher in the group with CZS-associated microcephaly, followed by the group with non-CZS-associated microcephaly. Normotypical children had the highest percentage of dental caries experience.

**Keywords:** Congenital infection; Dental care; Microcephaly; Oral health; Zika infection.



## Introduction

Microcephaly is a rare neurological condition involving a smaller head circumference than the standard established for the age and sex of the individual.<sup>1,2</sup> Multiple causes can lead to the development of this condition, including congenital infections and genetic/epigenetic changes.<sup>3,4</sup> In Brazil, an outbreak of individuals born with microcephaly was associated with Zika virus infection. However, since several other systemic alterations were observed, this spectrum was recognized as congenital Zika syndrome (CZS)-associated microcephaly.<sup>5,6</sup>

Compelling evidence has indicated that children with CZS-associated microcephaly exhibit oral and maxillofacial alterations of unknown etiopathogenesis.<sup>7,8</sup> Malocclusion, changes in palate and orofacial muscle tone, delayed tooth eruption, and dental alterations (i.e., dental anomalies and developmental defects of enamel – DDE) are among the documented disorders.<sup>7,8</sup> Some oral and maxillofacial alterations may facilitate the onset or worsening of systemic complications such as dysphagia and respiratory infections. Moreover, such alterations can be accompanied by tooth sensitivity/pain, which in turn may negatively impact the quality of life of these children.<sup>9-11</sup>

Although previous studies have documented cases of CZS-associated microcephaly with oral manifestations in regions considered to be the epicenter of the infection, such as Northeast Brazil;<sup>7,12-14</sup> in other areas such as the Southeast, the literature is very scarce.<sup>15</sup> Furthermore, the lack of solid knowledge about the findings of rare diseases prevents progress in developing means to reduce the burden of these conditions.<sup>16</sup> In this sense, it is essential to identify and monitor affected individuals in order to minimize the associated clinical consequences and improve their quality of life.<sup>10</sup>

The purpose of the present study was to compare the oral conditions of children with CZS-associated microcephaly, non-CZS-associated microcephaly and normotypical children, as well as to characterize their sociodemographic aspects and medical history. The hypothesis

raised was that the oral conditions of children with CZS-associated microcephaly and non-CZS-associated microcephaly are similar and exhibit alterations independent of the Zika infection itself.

## **Methodology**

### *Study design, setting, and ethical issues*

A cross-sectional study with two comparison groups was performed between January and December 2021. Children with CZS-associated microcephaly, non-CZS-associated microcephaly and normotypical children already attended at the care unit were recruited. Efforts with the snowball sampling recruitment technique<sup>17</sup> were employed to expand the number of participants; however, the sample was of convenience. The children from the three groups received dental care at the Faculty of Dentistry of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

The guidelines for Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) were followed.<sup>18</sup> Mothers of the children willing to participate signed an informed permission or consent form and patient anonymity was ensured in conformity with the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of UFMG (No. 38990120.0.0000.5149).

### *Sample characteristics*

Eligibility criteria were children aged zero to eight years diagnosed with CZS-associated microcephaly or non-CZS-associated microcephaly, and normotypical children (children without special disorders such as physical/intellectual disability, syndromes, autism spectrum disorder, acute/chronic illnesses). Participants in the different groups were matched for age. Exclusion criteria were children whose mothers refused to answer questions about any part of

the information investigated and/or refused to allow the completion of the complete clinical dental examination of the child. Children who did not attend for the clinical dental examination were also excluded.

#### *Data collection and clinical parameters*

The mothers of the selected children who agreed to participate in the study were contacted by telephone, when the purpose and nature of the research were explained and the sociodemographic data and the children's medical history were collected. In a second phase, the children were submitted to oral clinical examination and received dental care at UFMG. The children are still undergoing dental follow-up at the same place.

Initially, 30 children with microcephaly (15 CZS-associated and 15 non-CZS-associated) were invited to the study, and their mothers answered the proposed questionnaire. However, when recruited for the oral clinical examination, eight children (one CZS-associated and seven non-CZS-associated) did not attend due to maternal and child health problems and/or transport problems.

The oral clinical examination of the children was performed under artificial light and with appropriate individual protective equipment. Dental caries experience was determined using the decayed, missing, and filled teeth (dmft/DMFT) indices.<sup>19</sup> Developmental defects of enamel (DDE) was assessed according to the modified DDE index consisting of diffuse opacity, demarcated opacity and enamel hypoplasia.<sup>20</sup> Color, shape, size, surface texture (smooth or irregular), consistency (firm or softened), implantation and location of the mucosal changes were analyzed according to the classification of fundamental lesions proposed by Tommasi *et al.*<sup>21</sup> and Neville *et al.*<sup>22</sup>. Dental anomalies (changes in shape, number, size or position) were also evaluated.<sup>22</sup> Clinically, children who showed any change in occlusion (overjet, overbite, and/or posterior crossbite alterations) were classified as having malocclusion.<sup>19,23</sup> The absence

lip sealing (mouth posture) was assessed during the interview with the mother and the clinical exam when the child thought that he or she was not being observed and therefore revealed the habit.<sup>23</sup>

The quality of oral hygiene was determined by the Simplified Oral Hygiene Index (SOHI) and was scored as follows: 0 = Absence of dental plaque/dental calculus; 1 = little dental plaque/dental calculus, less than 1/3 of dental surface covered; 2 = dental plaque/dental calculus covering more than 1/3 and less than 2/3 of the dental surface; and 3 = dental plaque/dental calculus covering more than 2/3 of the dental surface. Plaque and dental calculus were evaluated separately.<sup>24</sup> The final index was obtained from the sum of the codes divided by the total number of teeth examined and classified as adequate (satisfactory and fair: 0 to 2), or inadequate (deficient and poor: 2.1 to  $\geq 3.1$ ).<sup>23,25</sup>

#### *Calibration and pilot study*

Before performing the oral clinical examination of the children, the examiner was trained and calibrated (at two different times) to diagnose oral alterations such as dental caries experience and dental anomalies, DDE, malocclusion, and mucosa alterations. The level of agreement determined by the Cohen Kappa coefficient was between 0.70 and 0.89. Next, a pilot study was conducted on 15 patients (five children with CZS-associated microcephaly, five children with non-CZS-associated microcephaly, and five normotypical children). The results of the pilot study indicated that no changes to the methodology were required, and the sample was included in the investigation.

#### *Statistical analysis*

Stratified descriptive statistics were performed using SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp. Central tendency and variability measures were

calculated for age, and frequency was calculated for the other variables for each of the three groups analyzed.

## Results

The age of the 38 participants (three groups) ranged between two and eight years, with a mean of 4.9 ( $\pm 1.4$ ) years. A total of 22 children with microcephaly (CZS-associated in 14 and non-CZS-associated in eight) participated in the study, representing 73.3% of the predicted universe of participants with microcephaly ( $n=30$ ). There were eight losses due to health status and/or displacement problems. A total of 16 normotypical children also participated in the study.

**Table 1** presents the sociodemographic and medical history data of the three groups of participants. Two the 22 children with microcephaly were using a respirator and 14 used some type of feeding tube (a nasogastric tube in three cases and a gastrointestinal tube in 11). Oral conditions were diagnosed in 35 children (92.1%).

The prevalence of oral conditions and inadequate oral hygiene was higher in the groups with CZS and non-CZS-associated microcephaly when compared to the group of normotypical participants (**Table 2**). All individuals with CZS-associated microcephaly showed the absence of lip sealing and the presence of malocclusion (100.0%), followed by the group with non-CZS-associated microcephaly (absence of lip sealing = 50.0% and malocclusion = 75.0%). When compared to the other groups, children with CZS-associated microcephaly had a higher percentage of dental anomalies (35.7%), mucosal changes (71.4%), and unsatisfactory oral hygiene (64.3%). Normotypic children had the highest percentage of dental caries experience (50.0%).

## Discussion

Children with congenital neurological damage are more likely to experience oral and maxillofacial alterations.<sup>26</sup> A lower priority is given to the oral health of these individuals compared to their need for medical and social care, so that affected individuals become more vulnerable to oral diseases.<sup>23,27</sup> Previous studies have also pointed out the limited access of Brazilian individuals with disabilities to oral health care services, mainly in the field of public health.<sup>28,29</sup> One of the main reasons for this situation is the reduced number of services dedicated to the oral health care of these patients and the unpreparedness of many professionals.<sup>23,27,28</sup>

Oral diseases in individuals with CZS-associated microcephaly have been documented elsewhere.<sup>12-15</sup> As these children grow and their stomatognathic complex develops, they show changes and they are more prone to non-communicable diseases such as gingivitis and dental caries. It is to be expected, however, that this group will have a greater demand for oral health care services in the future. Furthermore, some of the dental and maxillofacial changes exhibited by children with CZS-associated microcephaly may be linked to multiple aspects, including prematurity and low birth weight.<sup>30</sup> In the present study, the percentage of enamel defects and dental anomalies, which are the most common oral alterations amongst premature and/or low birth weight individuals<sup>30</sup>, was considerable among children with microcephaly. Such findings might be a confounding factor in understanding the relationship with the complications of congenital Zika infection; nevertheless, it was not possible to establish associations due to the low occurrence of these characteristics among the children assessed and the limited sample size.

Gomes *et al.*<sup>31</sup> have suggested that the presence of microcephaly and the resulting neurological damage may represent risk factors for oral alterations not exclusively due to Zika virus infection. This is in line with the hypothesis raised in the current study, which motivated us to use a comparison group with children with microcephaly not associated with CZS. No marked differences in the frequency of alterations were observed between the groups with CZS-

associated microcephaly and non-CZS-associated microcephaly. This assumption is also corroborated by the findings of former studies in which children with microcephaly due to other causes had oral alterations similar to those detected here.<sup>26,32</sup>

In the present study, all the children with CZS-associated microcephaly exhibited absence of lip sealing. Clinically, the absence of lip sealing may be due to factors such as malocclusion and/or hypotonia of the orofacial muscles, which, together, may contribute to the emergence or exacerbation of other complications.<sup>33</sup> Recent literature suggests a possible cascade of events in individuals with neurological damage.<sup>34,35</sup> Some authors believe that such alterations can cause a low tone that would trigger an inadequate lingual posture and, in some instances, dysphagia, causing mouth breathing. These conditions result in malocclusion due to maxillary atresia and an ogival palate due to limitation of the adequate transverse growth of the maxilla.<sup>34,35</sup>

Besides malocclusion, absence of lip sealing and often mouth breathing can also lead to changes in the oral mucosa such as gingival hyperplasia,<sup>36</sup> as detected in more than 26% of the children examined. In fact, it is difficult to pinpoint a single factor as the cause of gingival hyperplasia in children with severe neurological impairment, since various medications (e.g., anticonvulsants) used by these individuals may contribute to gingival overgrowth.<sup>37</sup> It is believed that there is a synergistic relationship between mouth breathing and a possible side effect of drugs, in addition to other factors such as inadequate oral hygiene.<sup>38</sup> Yet, the mechanisms by which congenital Zika infection affects gingival tissues remain undefined.

The quality of oral hygiene among children with microcephaly has been mostly classified as inadequate. This status is caused by the inability and difficulty that parents/caregivers may have in performing effective oral hygiene<sup>25</sup> and/or by minimizing (often due to lack of knowledge) the need for periodic brushing in view of the fact that most of these children are not fed by mouth.<sup>39</sup> The impossibility of oral feeding in this population is due to

the severe grade of dysphagia caused by neurological impairment. This complication makes this group of individuals more prone to episodes of bronchoaspiration, with the consequent need for the use of feeding tubes.<sup>11,39</sup> In this sense, it is necessary to maintain oral hygiene even in individuals on enteral nutrition due to the possibility of infections caused by bacterial colonization in the oral cavity with the accumulation of biofilm and dental calculus.<sup>39</sup> It is important to emphasize that the implications of poor oral hygiene in children with microcephaly go beyond possible systemic infections. Notoriously, dental caries is another condition that can be caused by the accumulation of biofilm.<sup>40</sup> Although in the present study the dental caries experience of the microcephaly group was low, the possibility of developing this condition cannot be ruled out.

The present study has limitations that should be appreciated. Because of its cross-sectional design and the use of a questionnaire to obtain data about the individual and medical history of the children, the study involved difficulties in inferring causal relationships also due to the risk of memory bias on the part of the respondents. We should also point out the difficulty in composing the microcephaly groups due to the absence of a single referral service for the health care of these affected individuals and due to unforeseen circumstances in the displacement to our service, in addition to the period of the COVID-19 pandemic while the research was ongoing. Nonetheless, this study also has strengths that should be highlighted. First was the use of two comparison groups, one of children with non-CZS-associated microcephaly and the other of normotypic children, in order to reduce possible influences of combined characteristics on the association between independent and dependent variables. Second, the results of this study consistently provided information about the possible complications of children with CZS-associated microcephaly in a region of Brazil that has not yet been investigated. Ultimately, the reported data provide sufficient theoretical support to direct clinical practices and to reinforce the incentive for oral health care in this population. In



addition, follow-up studies of children with CZS-associated microcephaly are encouraged, in order to learn about and prevent oral diseases that may arise and, in turn, improve the quality of life of those who already have oral changes.

### **Conclusion**

In summary, in a sample composed mainly of female aged under 5 years, the prevalence of oral conditions (absence of lip sealing, malocclusion, dental anomalies and mucosal change) and unsatisfactory oral hygiene was higher in the group with CZS, followed by the group with non-CZS-associated microcephaly. Normotypical children had the highest percentage of dental caries experience. Our hypothesis that children with CZS-associated microcephaly and non-CZS-associated microcephaly had similar oral condition and alterations was partially confirmed by our results.

**Acknowledgements:** This study was financed in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil – Finance Code 001; and Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq/UFMG). Mrs. E. Greene provided English editing of the manuscript.

## References

1. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, *et al.* International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21<sup>st</sup> Century (INTERGROWTH-21<sup>st</sup>). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. *Lancet* 2014 Sep; 384:857868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
2. World Health Organization [homepage]. Assessment of Infants with Microcephaly in the Context of Zika Virus – Interim Guidance. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-ZIKV-MOC-16.3-Rev.1>
3. Parmar H, Ibrahim M. Pediatric intracranial infections. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012 Nov;22(4):707-725. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.05.016>.
4. Paciorkowski AR, Keppler-Noreuil K, Robinson L, Sullivan C, Sajan S, Christian SL, *et al.* Deletion 16p13.11 uncovers NDE1 mutations on the non-deleted homolog and extends the spectrum of severe microcephaly to include fetal brain disruption. *Am J Med Genet A.* 2013 Jul;161A(7):1523-1530. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.35969>.
5. Martins MM, Alves da Cunha AJL, Robaina JR, Raymundo CE, Barbosa AP, Medronho RA. Fetal, neonatal, and infant outcomes associated with maternal Zika virus infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2021 Feb;16(2): e0246643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246643>.
6. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, *et al.* Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PloS One.* 2020 Dec;15(12): e0242367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242367>.

7. Silva LVO, Hermont AP, Magnani IQ, Martins CC, Borges-Oliveira AC. Oral alterations in children with microcephaly associated to congenital Zika syndrome: A systematic review and meta-analyses. *Spec Care Dentist*. 2023 Mar;43(2):184-198. <https://doi.org/10.1111/scd.12761>.
8. da Silva Sobrinho AR, Ramos LFS, Maciel YL, Maurício HÁ, Cartaxo RO, Ferreira SJ, *et al*. Orofacial features in children with microcephaly associated with Zika virus: A scoping review. *Oral Dis*. 2022 May;28(4):1022-1028. <https://doi.org/10.1111/odi.13804>.
9. Rego Filho JF, Sena C, Wajnsztejn R. Burden in caregivers of children with congenital Zika syndrome in Pernambuco, Brazil: analysis and application of the Zarit burden interview scale. *PeerJ*. 2023 Feb;11:e14807. <https://doi.org/10.7717/peerj.14807>.
10. Carneiro NCR, Abreu LG, Milagres RMC, Amaral TMP, Flores-Mir C, Pordeus IA, *et al*. Dental and maxillomandibular incidental findings in panoramic radiography among individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Appl Oral Sci*. 2021 Apr;29: e20200978. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2020-0978>.
11. Leal MC, van der Linden V, Bezerra TP, de Valois L, Borges ACG, Antunes MMC, *et al*. Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital Zika virus infection, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2017 Aug;23(8): 1253-1259. <https://doi.org/10.3201/eid2308.170354>.
12. Aguiar YPC, Cavalcanti AFC, de Alencar CRB, Melo ASO, Cavalcanti SDLB, Cavalcanti AL. Chronology of the first deciduous tooth eruption in Brazilian children with microcephaly associated with Zika virus: a longitudinal study. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr*. 2018 Jan;18:3982. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2018.181.16>
13. de Oliveira AMM, de Melo EGM, Mendes MLT, Dos Santos Oliveira SJG, Tavares CSS, Vaez AC, *et al*. Oral and maxillofacial conditions, dietary aspects, and nutritional status of children with congenital Zika syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Jul;130(1):71-77. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.019>.

- 14.** Ribeiro RA, Mattos A, Meneghim MC, Vedovello SAS, Borges TMD, Santamaria M. Oral and maxillofacial outcomes in children with microcephaly associated with the congenital Zika syndrome. *Eur J Orthod.* 2021 Jun;43(3):346-352. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjaa036>.
- 15.** Medina DT, Santos APP, Rodrigues FMDF, Oliveira BH. Oral manifestations of congenital Zika virus infection in children with microcephaly: 18-month follow-up case series. *Spec Care Dentist.* 2022 Jul;42(4):343-351. <https://doi.org/10.1111/scd.12681>.
- 16.** Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, *et al.* How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Feb;19(2):77-78. <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00180-y>.
- 17.** Crossman, A. What is a Snowball Sample in Sociology? [homepage on the Internet]. New York: ThoughtCo.; 2020 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.thoughtco.com/snowball-sampling-3026730>
- 18.** von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014 Dec;12(12):1495-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2014.07.013>.
- 19.** World Health Organization. Oral Health Surveys: Basic methods. 5<sup>th</sup> ed. [homepage]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2022 Nov 2]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1).
- 20.** No authors listed. A review of the developmental defects of enamel index (DDE index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J.* 1992 Dec; 42(6): 411-426.
- 21.** Tommasi MHM. *Diagnóstico em Patologia Bucal.* 4th Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- 22.** Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral & Maxillofacial Pathology.* 4<sup>th</sup> Ed. Missouri: Elsevier; 2016.

- 23.** Prado HV, Carneiro NCR, Perazzo MF, de Abreu MHNG, Martins CC, Borges-Oliveira AC. Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun; 14(1): 145-152. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1114-5>.
- 24.** Greene JC, Vermilion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964 Jan;68:7-13. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1964.0034>.
- 25.** Teixeira AS, Santos PCM, Batista AR, Albuquerque BN, Vasconcelos M, Borges-Oliveira AC. Assessment of oral hygiene in mentally disabled children. *Rev Odonto Cienc.* 2015 Sep;30(3):65-70. <https://doi.org/10.15448/1980-6523.2015.3.12849>.
- 26.** Gomes PN, Azevedo ID, do Amaral BA, Arrais NMR, Lima KC. Microcephaly as a risk factor for dental alterations: A case-control study. *Oral Dis.* 2022 Mar. <https://doi.org/10.1111/odi.14199>. Epub ahead of print.
- 27.** Oliveira JS, Prado Júnior RR, de Sousa Lima KR, de Oliveira Amaral H, Moita Neto JM, Mendes RF. Intellectual disability and impact on oral health: a paired study. *Spec Care Dentist.* 2013 Nov-Dec;33(6):262-8. <https://doi.org/10.1111/scd.12015>.
- 28.** Aromolaran A, Araujo K, Ladines-Lim JB, Nery N Jr, do Rosário MS, Rastely VN Jr, *et al.* Unequal burden of Zika-associated microcephaly among populations with public and private healthcare in Salvador, Brazil. *Int J Infect Dis.* 2022 Jul;120:201-204. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.04.030>.
- 29.** Reis-Oliveira J, Costa BSF, Borges-Oliveira AC, de Abreu MHNG. Association between management, human resources, and care provided to patients with special healthcare needs in dental specialty centers in Brazil: a cross-sectional study. *Spec Care Dentist.* 2022 Dec. <https://doi.org/10.1111/scd.12811>. Epub ahead of print.

- 30.** Guedes KM, Guimarães AM, Bastos A de S, Salviano KG, Sales NJ, Almeida ML, *et al.* Stomatognathic evaluation at five years of age in children born premature and at term. *BMC Pediatr.* 2015 Mar;15:27. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0343-6>.
- 31.** Gomes PN, do Amaral BA, Azevedo ID, de Medeiros Maia HC, Arrais NMR, de Lima KC. Association of congenital Zika syndrome with dental alterations in children with microcephaly. *PloS ONE.* 2022 Nov;17(11): e0276931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276931>.
- 32.** Alghamdi S. Oral Facial Manifestations of Sanjad-Sakati Syndrome: A Literature Review. *Children (Basel).* 2022 Mar;9(4):448. <https://doi.org/10.3390/children9040448>.
- 33.** Sajjadian N, Shajari H, Jahadi R, Barkett MG, Sajjadian A. Relationship between birth weight and time of first deciduous tooth eruption in 143 consecutively born infants. *Pediatr Neonatol.* 2010 Aug;51(4):235-237. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(10\)60044-7](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(10)60044-7).
- 34.** Lautrou A. Croissance et morphogénèse du squelette cranio-facial. Applications en orthopédie dento-faciale. Les conceptions de J. Delaire [Growth and morphogenesis of the craniofacial bones. Applications in orthodontics. The concepts of J. Delaire]. *Orthod Fr.* 2002 Mar;73(1):5-18.
- 35.** Rodrigues dos Santos MT, Masiero D, Novo NF, Simionato MR. Oral conditions in children with cerebral palsy. *J Dent Child (Chic).* 2003 Jan-Apr;70(1):40-46.
- 36.** Bhatia A, Sharma RK, Tewari S, Narula SC. A randomized clinical trial of salivary substitute as an adjunct to scaling and root planning for management of periodontal inflammation in mouth breathing patients. *J Oral Sci.* 2015 Sep;57(3):241-7. <https://doi.org/10.2334/josnusd.57.241>.
- 37.** Devinsky O, Boyce D, Robbins M, Pressler M. Dental health in persons with disability. *Epilepsy Behav.* 2020 Sep;110:107174. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107174>.

- 38.** Tunali E, Karacay S, Tabancali A, Imamoglu BS, Yildirim E, Arik T. Health of intraoral soft tissues in children with cerebral palsy and associated factors. *Mucosa*. 2021 Jun;4(2):41-49. <https://doi.org/10.33204/mucosa.950761>.
- 39.** Fregatto LF, Costa IB, De Bortoli Teixeira D, Duarte JCM, Mascarin AMN, da Silveira Junior SB, *et al.* Oral hygiene and oral microbiota in children and young people with neurological impairment and oropharyngeal dysphagia. *Sci Rep*. 2021 Sep;11(1):18090. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97425-x>.
- 40.** Yadav K, Prakash S. Dental caries: a microbiological approach. *J Clin Infect Dis Pract*. 2017 Apr;2(1):1-5. <https://doi.org/10.4172/2476-213X.1000118>.

**Table 1.** Descriptive data of the demographic and medical variables by groups.

Variables	Groups			Total (n=38)
	CZS <sup>a</sup> (n=14)	Non-CZS <sup>a</sup> microcephaly (n=8)	Normotypical (n=16)	
<b>Sex</b>				
Male	8 (57.1%)	-	7 (43.8%)	<b>15 (39.5%)</b>
Female	6 (42.9%)	8 (100%)	9 (56.2%)	<b>23 (60.5%)</b>
<b>Age (Years; mean (SD))</b>	4.7 ( $\pm$ 0.7)	4.6 ( $\pm$ 2.3)	5.1 ( $\pm$ 1.4)	<b>4.9 (<math>\pm</math>1.4)</b>
<b>Skin color</b>				
White	6 (42.9%)	3 (37.5%)	11 (68.7%)	<b>20 (52.6%)</b>
Brown or black	8 (57.1%)	5 (62.5%)	5 (31.3%)	<b>18 (47.4%)</b>
<b>Prematurity</b>				
Preterm	4 (28.6%)	4 (50%)	2 (12.5%)	<b>10 (26.3%)</b>
Full term	10 (71.4%)	4 (50%)	14 (87.5%)	<b>28 (73.7%)</b>
<b>Low birth weight</b>				
Yes	4 (28.6%)	4 (50%)	2 (12.5%)	<b>10 (26.3%)</b>
No	10 (71.4%)	4 (50%)	14 (87.5%)	<b>28 (73.7%)</b>
<b>Respirator use</b>				
Yes	1 (7.1%)	1 (12.5%)	-	<b>2 (5.3%)</b>
No	13 (92.9%)	7 (87.5%)	16 (100%)	<b>36 (94.7%)</b>
<b>Probe use</b>				
Yes	10 (71.4%)	4 (50%)	-	<b>14 (36.8%)</b>
No	4 (28.6%)	4 (50%)	16 (100%)	<b>24 (63.2%)</b>
<b>Type of diet</b>				
Free	-	1 (12.5%)	16 (100%)	<b>17 (44.7%)</b>
Liquid	-	2 (25%)	-	<b>2 (5.3%)</b>
Paste	4 (28.6%)	1 (12.5%)	-	<b>5 (13.2%)</b>
Probe formula	10 (71.4%)	4 (50%)	-	<b>14 (36.8%)</b>
<b>Surgery history</b>				
Absent	5 (35.7%)	3 (37.5%)	14 (87.5%)	<b>22 (57.9%)</b>
Present	9 (64.3%)	5 (62.5%)	2 (12.5%)	<b>16 (42.1%)</b>
<b>COVID-19 infection history</b>				
Absent	11 (78.6%)	6 (75%)	16 (100%)	<b>33 (86.8%)</b>
Present	3 (21.4%)	2 (25%)	-	<b>5 (13.2%)</b>
<b>Oral conditions</b>				
Absent	-	-	3 (18.8%)	<b>3 (7.9%)</b>
Present	14 (100%)	8 (100%)	13 (81.2%)	<b>35 (92.1%)</b>

<sup>a</sup> Congenital Zika syndrome.



**Table 2.** Descriptive data of the oral conditions by groups.

Variables	Groups			Total (n=38)
	CZS <sup>a</sup> (n=14)	Non-CZS <sup>a</sup> microcephaly (n=8)	Normotypical (n=16)	
<b>Absence lip sealing</b>				
Absent	-	4 (50%)	14 (87.5%)	<b>18 (47.4%)</b>
Present	14 (100%)	4 (50%)	2 (12.5%)	<b>20 (52.6%)</b>
<b>DDE<sup>b</sup></b>				
Absent	4 (28.6%)	2 (25%)	10 (62.5%)	<b>16 (42.1%)</b>
Present	10 (71.4%)	6 (75%)	6 (37.5%)	<b>22 (57.9%)</b>
<b>Dental anomalies</b>				
Absent	9 (64.3%)	6 (75%)	15 (93.8%)	<b>29 (76.3%)</b>
Present	5 (35.7%)	2 (25%)	1 (6.2%)	<b>9 (23.7%)</b>
<b>Malocclusion</b>				
Absent	-	2 (25%)	9 (56.2%)	<b>11 (28.9%)</b>
Present	14 (100%)	6 (75%)	7 (43.8%)	<b>27 (71.1%)</b>
<b>Oral hygiene quality</b>				
Unsatisfactory <sup>c</sup>	9 (64.3%)	5 (62.5%)	7 (43.8%)	<b>21 (55.3%)</b>
Satisfactory	5 (35.7%)	3 (37.5%)	9 (56.2%)	<b>17 (44.7%)</b>
<b>Dental caries experience</b>				
Absent	11 (78.6%)	6 (75%)	8 (50%)	<b>25 (65.8%)</b>
Present	3 (21.4%)	2 (25%)	8 (50%)	<b>13 (34.2%)</b>
<b>Mucosal alterations</b>				
Absent	4 (28.6%)	6 (75%)	16 (100%)	<b>26 (68.4%)</b>
Present	10 (71.4%)	2 (25%)	-	<b>12 (31.6%)</b>

<sup>a</sup> Congenital Zika syndrome. <sup>b</sup> Development Defect Enamel. <sup>c</sup> Oral hygiene quality unsatisfactory was considered when the children had regular, deficient or very poor Simplified Oral Hygiene Index (SOHI).

Artigo 2: Immunological condition of the oral cavity of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome\*

\* Artigo em fase de elaboração

Artigo a ser submetido no periódico *Archives of Oral Biology*  
Fator de Impacto: 2.64 / Qualis Capes em Odontologia: A1

## Materials and methods

### *Study design, setting, ethical issues and sample characteristics*

A cross-sectional study with two comparison groups was conducted between August and December 2021. We recruited 38 children of both genders, between zero and 8 years diagnosed with CZS-associated microcephaly or non-CZS-associated microcephaly, and normotypical children. A convenience sample was used in this study and participants in the different groups were matched for age. The snowball sampling recruitment technique was also used<sup>1</sup>.

Exclusion criteria were children whose mothers refused to answer the investigated questions, mothers/children who did not allow the clinical examination to be carried out, and children whose saliva was not collected correctly. The children from the three groups were evaluated and received dental care at the Faculty of Dentistry of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

Mothers of children which willing to participate signed an informed permission or consent form and children anonymity was ensured in conformity with the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of UFMG (protocol #38990120.0.0000.5149).

### *Clinical examination*

The oral clinical examination of the children was performed under artificial light and with appropriate individual protective equipment. Lip sealing assessment was performed subjectively which absent or present. Mucosal alterations presence was analyzed according to the classification of fundamental injuries proposed by Tommasi *et al.* (2013)<sup>2</sup> and Neville *et al.* (2016)<sup>3</sup>. Dental caries experience was determined using the decayed, missing, and filled teeth (dmft/DMFT) indices<sup>4</sup>.

The quality of oral hygiene was determined by the Simplified Oral Hygiene Index (SOHI) and was scored as follows: 0 = Absence of dental plaque/dental calculus; 1 = little dental plaque/dental calculus, less than 1/3 of dental surface covered; 2 = dental plaque/dental calculus covering more than 1/3 and less than 2/3 of the dental surface; and 3 = dental plaque/dental calculus covering more than 2/3 of the dental surface. Plaque and dental calculus were evaluated separately.<sup>5</sup> The final index was obtained from the sum of the codes divided by the total number of teeth examined and classified as satisfactory (satisfactory and fair: 0 to 2), or unsatisfactory (deficient and poor: 2.1 to  $\geq 3.1$ ).<sup>5</sup>

#### *Saliva collection*

Unstimulated saliva samples were collected during clinical oral examination using an absorbent cotton roll (Salivette®; Sarsted, Numbrecht, Germany) positioned for five minutes on the floor of the mouth of children. Patients should not have eaten, drunk or brushed their teeth for at least 1 hour before collection.<sup>6</sup> After collection, the Salivette® was centrifuged at 2,000 rpm for five minutes at 4°C (Hettich Centrifuge, model Universal 320R, Tuttlingen, Germany). The samples were aliquoted with a pipette in 1.5ml eppendorf tubes identified and were stored at -80 °C.

#### *Biomarkers analysis*

Salivary concentrations of immunoglobulin A (IgA), interleukin (IL)-1, IL-8, and tumor growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) were measured by an ELISA-based capture assay using DuoSet® ELISA kits (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Optical density was determined at 450 nm using a FlexStation 3 Microplate Reader (Molecular Devices, San Jose, CA, USA). The Bradford assay with a BSA standard (Fermentas Life Sciences, Vilnius, Lithuania) was used to determine the total protein content in the saliva. The total protein concentration was used to normalize the IgA, IL-1, IL-8 and TGF- $\beta$  values for each sample.

### *Statistical analysis*

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, Version for Windows - SPSS Inc., Chicago, IL, USA.) and Graph Prism 5.0 (San Diego, CA, USA). Descriptive analyses were expressed as median (minimum and maximum values). The Shapiro-Wilk test indicated a non-normal distribution of the numerical data, so the Spearman's correlation test was used to comparison amongst the groups and clinical variables. Mann-Whitney test was used to comparison amongst the groups and inflammatory biomarkers levels and the significance level was set at  $p \leq 0.05$ .

### **Results**

A total of 38 children were recruited for the sample (14 children with CZS-associated microcephaly, 8 children with non-CZS-associated microcephaly group and 16 normotypical children). Female was more frequent (60.5%) and the mean age of the participants was 4.9 years ( $\pm 1.4$ ; range: 2–8 years).

Several oral conditions were found in children of our sample and these results were correlated with the inflammatory biomarkers levels by group (**Table 1**). In relation to absence of lip sealing, IgA levels were higher in children of the control groups than in children of the CZS-associated microcephaly group, mainly in children with non-CZS-associated microcephaly without absence of lip sealing (median: 113.8, 75.3-160.4). The TGF- $\beta$  and IL-8 levels in this variable was also higher in the control groups. However, differently of the IgA, the more expressive levels of these biomarkers in control groups, was in children with absence of lip sealing (median: 101.4, 6.1-196.7; median: 430.7, 96.1-917.0; respectively). (**Table 1**)

Children with satisfactory oral hygiene quality showed, in general, higher levels of inflammatory biomarkers, especially children with non-CZS-associated microcephaly. The dental caries presence directly influenced the biomarkers levels in children with CZS-associated

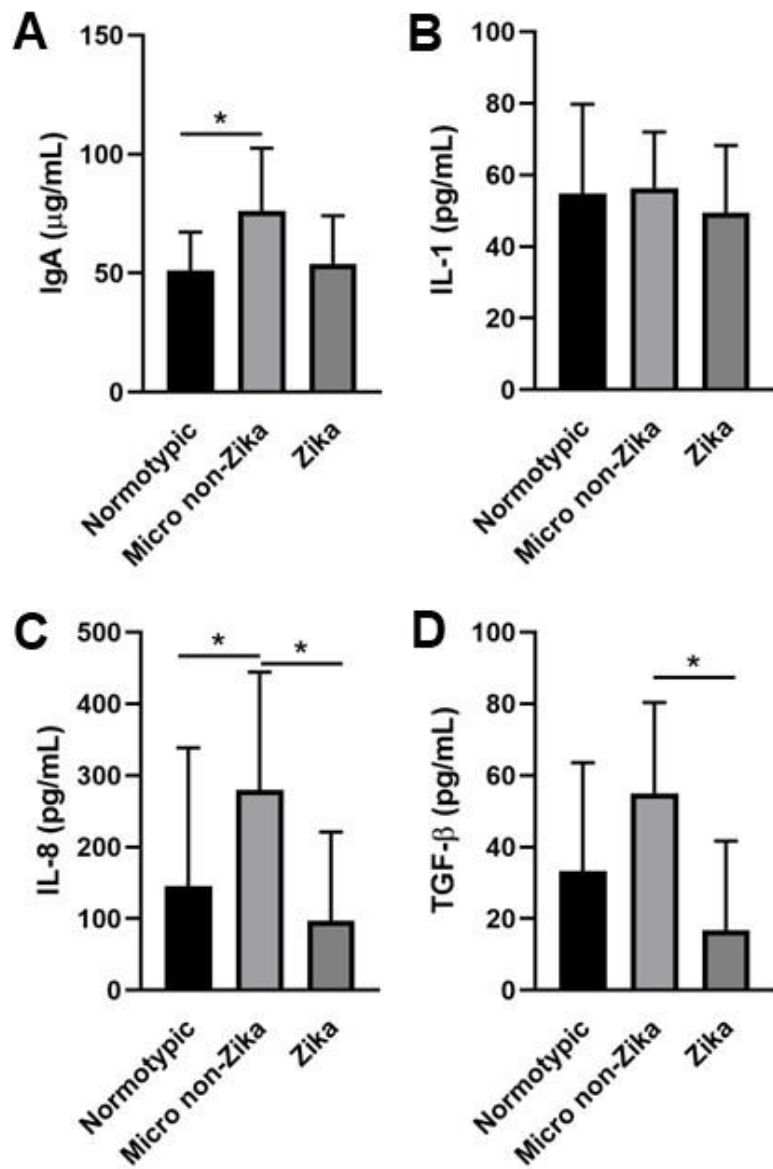
microcephaly, mainly IL-1 (median: 193.5, 15.2-371.8). Mucosa alterations were only present in the groups with microcephaly, and the children which presented these conditions had higher inflammatory markers levels, above all IL-8. (**Table 1**)

The concentration of IgA was higher in children with non-CZS-associated microcephaly than in normotypical children group ( $p = 0.040$ ). On the other hand, children with CZS-associated microcephaly had a higher salivary concentration of TGF- $\beta$  than children with non-CZS-associated microcephaly group ( $p < 0.001$ ). It was also observed that the concentration of IL-8 was increased in children with CZS-associated microcephaly when compared to children of the non-CZS-associated microcephaly group ( $p < 0.001$ ), and also higher in children with non-CZS-associated microcephaly when compared to normotypical children ( $p = 0.04$ ). No statistical differences were identified for the concentrations of IL-1 (**Figure 1**).

**Table 1.** Descriptive data of the oral conditions by groups and inflammatory biomarkers levels.

Variables	Groups <sup>a</sup>											
	Normotypic (n=16)				Non-CZS <sup>b</sup> microcephaly (n=8)				CZS <sup>b</sup> (n=14)			
	IgA	TGF- $\beta$	IL-1	IL-8	IgA	TGF- $\beta$	IL-1	IL-8	IgA	TGF- $\beta$	IL-1	IL-8
<b>Absence lip sealing</b>												
Absent	49.8 (28.1-351.4)	36.8 (4.8-81.0)	*	98.6 (0.2-705.7)	113.8 (75.3-160.4)	56.9 (18.1-97.0)	90.3 (45.7-542.7)	309.1 (102.4-1715.4)	-	-	-	-
Present	67.8 (61.0-74.6)	101.4 (6.1-196.7)	*	146.2 (20.8-271.5)	71.5 (41.8-102.7)	49.5 (39.5-72.9)	78.8 (47.5-177.3)	430.7 (96.1-917.0)	57.4 (27.6-805.0)	19.5 (0.7-161.3)	90.1 (15.2-706.7)	72.5 (5.0-323.9)
<b>Oral hygiene quality</b>												
Unsatisfactory <sup>c</sup>	48.1 (28.1-100.3)	79.6 (12.8-196.7)	*	70.6 (20.8-705.7)	94.1 (46.6-160.4)	46.2 (18.1-97.0)	66.4 (45.7-542.7)	323.9 (102.4-917.0)	58.9 (32.5-805.0)	19.5 (0.7-89.0)	129.3 (15.2-706.7)	72.5 (5.0-291.5)
Satisfactory	61.0 (30.6-351.4)	24.8 (4.8-75.6)	*	141.6 (0.2-423.5)	102.7 (41.8-133.5)	72.9 (39.5-75.6)	96.4 (78.8-114.1)	537.5 (96.1-1715.4)	57.2 (27.6-84.9)	24.8 (3.4-161.3)	81.5 (43.9-215.5)	161.1 (39.2-323.9)
<b>Dental caries</b>												
Absent	69.4 (35.4-351.4)	24.8 (4.8-75.6)	*	170.8 (13.5-423.5)	95.3 (41.8-133.5)	62.9 (38.2-97.0)	66.4 (45.7-114.1)	324.6 (96.1-1715.4)	57.5 (27.6-805.0)	15.5 (0.7-161.3)	90.1 (43.9-706.7)	72.5 (9.9-323.9)
Present	43.0 (28.1-74.6)	79.6 (14.1-196.7)	*	56.4 (0.2-705.7)	103.5 (46.6-160.4)	32.2 (18.1-46.2)	360.0 (177.3-542.7)	604.9 (292.9-917.0)	81.5 (32.5-130.6)	23.5	193.5 (15.2-371.8)	100.2 (5.0-195.3)
<b>Mucosa alterations<sup>d</sup></b>												
Absent	56.3 (28.1-351.4)	36.8 (4.8-161.3)	*	98.6 (0.2-705.7)	95.3 (41.8-160.4)	42.9 (18.1-72.9)	78.3 (45.7-542.7)	308.4 (96.1-917.0)	86.2 (58.9-805.0)	15.5 (11.4-40.9)	142.1 (62.1-706.7)	55.8 (39.2-72.5)
Present	-	-	*	-	104.4 (75.3-133.5)	86.3 (75.6-97.0)	90.3 (66.4-114.1)	1020.3 (325.3-1715.4)	46.8 (27.6-130.6)	23.5 (0.7-161.3)	83.3 (15.2-371.8)	195.3 (5.0-323.9)

<sup>a</sup> The values were expressed in median (min-max). <sup>b</sup> Congenital Zika syndrome. <sup>c</sup> Oral hygiene quality unsatisfactory was considered when the children had regular, deficient or very poor Simplified Oral Hygiene Index (SOHI). <sup>d</sup> Any clinical alteration in the oral mucosal (i.e., gingival hyperplasia and mucocele). \*Insufficient sample.



**Figure 1.** Inflammatory biomarkers concentrations in saliva of children with congenital Zika syndrome (CZS) and controls, children with non-CZS-associated microcephaly, and normotypic children. **(A)** Immunoglobulin A (IgA). **(B)** Interleukin-1 (IL-1). **(C)** Interleukin-8 (IL-8). **(D)** Transforming growth factor-beta (TGF-β). \*Statistically significant at  $p \leq 0.05$ .



## References

1. Crossman, A. What is a Snowball Sample in Sociology? [homepage on the Internet]. New York: ThoughtCo.; 2020 [cited 2022 Nov 2]. Available from: <https://www.thoughtco.com/snowball-sampling-3026730>
2. Tommasi MHM. Diagnóstico em Patologia Bucal. 4th Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral & Maxillofacial Pathology. 4th Ed. Missouri: Elsevier; 2016.
4. World Health Organization. Oral Health Surveys: Basic methods. 5th ed. [homepage]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2022 Nov 2]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1).
5. Greene JC, Vermilion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc. 1964 Jan;68:7-13. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1964.0034>.
6. Santos MTBR, Diniz MB, Guaré RO, Ferreira MCD, Gutierrez GM, Gorjão R. Inflammatory markers in saliva as indicators of gingival inflammation in cerebral palsy children with and without cervical motor control. Int J Paediatr Dent. 2017;27:364–71.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há uma preocupação iminente por parte de familiares e profissionais em relação ao preparo dos serviços de saúde para conseguir suprir a demanda de atendimento dos indivíduos com deficiência. Embora a assistência às crianças com SCZ seja assegurada por lei, de acordo com o boletim epidemiológico de fevereiro de 2021, divulgado pelo Ministério da Saúde, apenas 56,4% das crianças com SCZ recebem atendimento especializado. E a odontologia, uma área ainda negligenciada nas políticas públicas de saúde, não integra a maior parte das equipes.

Outras situações a se pontuar é a subnotificação de casos de SCZ e um número alto de casos com investigação ainda não concluída, agravadas ainda mais pela pandemia de COVID-19. Isso impacta no conhecimento da dimensão real do número de crianças afetadas pela infecção congênita por ZIKV e na demanda de suas necessidades. Além disso, reflete, conseqüentemente, na cobrança de políticas públicas já estabelecidas e/ou na implementação de novas políticas, afinal, os gestores passam a não “enxergar” essa população como prioridade. À exemplo disso, pode-se mencionar que ainda não foram divulgados pelo Ministério da Saúde os boletins epidemiológicos referentes à situação da SCZ dos anos de 2021 e 2022.

É possível observar, ainda, que o número de publicações sobre a SCZ reduziu consideravelmente ao longo dos anos. Estudos reportando alterações orais e maxilofaciais nas crianças afetadas, ou buscando explicações da patogênese dessas alterações, ainda são escassos na literatura. Prováveis justificativas para isso podem ser a ausência de cirurgiões-dentistas nas equipes de assistência às crianças com SCZ; um menor grau de importância do cuidado odontológico para alguns familiares – ao considerar a demanda extensa com outros cuidados; dificuldades de acesso ao atendimento odontológico público especializado, ou mesmo no âmbito privado; desinteresse de pesquisadores pelo tema; diminuição da visibilidade desse grupo; e diminuição de investimentos na área da pesquisa no Brasil.

Ao considerar esse cenário de escassez literária, o desenvolvimento de um estudo epidemiológico transversal, mapeando a condição bucal das crianças com SCZ em Minas Gerais, em uma instituição que é referência no atendimento odontológico de crianças e adolescentes com deficiência, poderá servir de subsídio para as políticas públicas direcionadas a essas crianças tanto dentro como fora do estado. Além disso, será capaz de produzir informações através da produção de

artigos científicos, de cartilhas e também de seminários direcionados aos pais/cuidadores e profissionais que se dedicam ao cuidado dessa parcela da população, especialmente a equipe de saúde bucal, visto que, com o desenvolvimento da dentição dessas crianças, a demanda por atendimento odontológico aumenta a cada ano.

Diante de tudo isso, é válido refletir sobre uma reformulação no conceito de cuidados com a saúde de crianças com SCZ, capacitando adequadamente as equipes de saúde. É importante que haja a integração da odontologia na rede de assistência à essas crianças, com uma abordagem multiprofissional e interdisciplinar. Ressalta-se, ainda, a importância do acompanhamento assistencial a longo prazo, a fim de viabilizar uma política pública mais adequada e possibilitar uma melhor qualidade de vida para essas crianças e seus familiares.

## REFERÊNCIAS

A review of the developmental defects of enamel index (DDE index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. **Int Dent J.** v. 42, n. 6, p. 411-426, dez. 1992.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 560p.

AGUIAR, Y. P. C.; *et al.* Chronology of the First Deciduous Tooth Eruption in Brazilian Children with Microcephaly Associated with Zika Virus: A Longitudinal Study. **Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.** v. 18, n.1, p. 3982, jan. 2018.

ALENCAR, P. N. B.; *et al.* Radiographic evaluation of dental anomalies in patients with congenital Zika virus syndrome. **Braz Oral Res.** v. 35, p. e043, abr. 2021.

ALGHAMDI, S. Oral Facial Manifestations of Sanjad-Sakati Syndrome: A Literature Review. **Children (Basel).** v. 9, n. 4, p. 448, mar. 2022.

ALLISON, P. J.; HENNEQUIN, M.; FAULKS, D. Dental care access among individuals with Down syndrome in France. **Spec Care Dentist,** v. 20, n. 1, p. 28-34, jan.-fev. 2000.

AMARAL, B. A.; *et al.* Prevalence of malocclusions in children with microcephaly associated with the Zika virus. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** v. 159, n. 6, p. 816-823, jun. 2021.

ARAGÃO, A. K. R. *et al.* Acessibilidade da criança e do adolescente com deficiência na atenção básica de saúde bucal no serviço público: estudo piloto. **Pesqui Bras Odontopediatria e Clin Integr.** v. 11, n. 2, p. 159-164, abr.-jun. 2011.

ARAGÓN, N.; DÍAZ, C.; CONTRERAS, A. Dental, Occlusal, and Craniofacial Features of Children with Microcephaly Due to Congenital Zika Infection: 3 Cases Report from Valle del Cauca, Cali-Colombia-2020. **Cleft Palate Craniofac J.;** v. 58, n. 10, p. 1318-1325, out. 2021.

AROMOLARAN, A.; *et al.* Unequal burden of Zika-associated microcephaly among populations with public and private healthcare in Salvador, Brazil. **Int J Infect Dis.** v. 120, p.201-204, jul. 2022.

AVERILL, L. W.; *et al.* Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging Findings In Congenital Cytomegalovirus Infection With Postnatal Imaging Correlation. **Semin Ultrasound CT MRI.** v. 36, n. 6, p. 476-486, dez. 2015.

ATKINS, D.; *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ.** v. 328, n. 7454, p. 1490, jun. 2004.

- ATIF, M.; *et al.* Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection**. v.44, n. 6, p. 695-705, dez. 2016.
- BACHELERIE, F.; *et al.* International union of pharmacology. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. **Pharmacol Rev**. v. 66, n. 1, p. 1-79, nov. 2013.
- BAGHERIAN, A.; ASADIKARAM, G. Comparison of some salivary characteristics between children with and without early childhood caries. **Indian J Dent Res**. v. 23, n. 5, p. 628-632, set-out. 2012.
- BAJOMO, A.S.; RUDOLPH, M.J.; OGUNBODEDE, E.O. Dental caries in six, 12 and 15 years old Venda children in South Africa. **East Afr Med J**.; v. 81, n. 5, p. 236-243, mai. 2004.
- BAUME, L. J. Physiological tooth migration and its significance for the development of occlusion. I. The biogenetic course of the deciduous dentition. **J Dent Res**. v. 29, n. 2, p. 123-132, abr. 1950.
- BAYLESS, N. L.; *et al.* Zika Virus Infection Induces Cranial Neural Crest Cells to Produce Cytokines at Levels Detrimental for Neurogenesis. **Cell Host Microbe**. v. 20, n. 4, p. 423-428, out. 2016.
- BHATIA, A.; *et al.* A randomized clinical trial of salivary substitute as an adjunct to scaling and root planning for management of periodontal inflammation in mouth breathing patients. **J Oral Sci**. v. 57, n. 3, p. 241-247, set. 2015.
- BOGOCH, I. I.; *et al.* Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. **Lancet**. v. 387, n. 10016, p. 335–336, jan. 2016.
- BORONAT-CATALÁ, M.; CATALÁ-PIZARRO, M.; BAGÁN SEBASTIÁN, J. V. Salivary and crevicular fluid interleukins in gingivitis. **J Clin Exp Dent**. v. 6, n. 2, p. e175–e179, abr. 2014.
- BRASIL. Agência de Saúde. Ministério da Saúde. **Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia**. Nov. 2015. Avaliado em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/combate-ao-aedes/50399-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>. Acesso em 25 mai. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017**. Boletim Epidemiológico, Brasília, v. 49, n. 47, nov. 2018. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos/>. Acesso em: 30 nov. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017**. Boletim Epidemiológico, Brasília, v. 50, n. 1, jan. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos/>. Acesso em: 30 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da infecção pelo vírus Zika no Brasil, de 2015 a 2017**. Boletim Epidemiológico, Brasília, v. 51, n. 4, jan. 2020. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos/>. Acesso em: 30 nov. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: Brasil, 2015 a 2022, até a SE 31**. Boletim Epidemiológico, Brasília, 53, n. 35, p. 1-11, set. 2022. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos/>. Acesso em: 27 jul. 2023.

BRASIL, P.; *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med**. v. 375, n. 24, p. 1-11, dez. 2016.

CANADIAN ACADEMY OF HEALTH SCIENCES. **Improving access to oral health care for vulnerable people living in Canada**. CAHS, Canadian Academy of Health Sciences= ACSS, Académie canadienne des sciences de la santé, 2014.

CAO-LORMEAU, V. M.; *et al.* Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. **Emerg Infect Dis**. v. 20, n. 6, p. 1085-1086, jun. 2014.

CAO-LORMEAU, V. M.; *et al.* Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **Lancet**. v. 387, n. 10027, p. 1531-1539, abr. 2016.

CARNEIRO, N. C. R.; *et al.* Dental and maxillomandibular incidental findings in panoramic radiography among individuals with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. **J Appl Oral Sci**. v. 29, p. e20200978, abr. 2021.

CARVALHO, A. L.; *et al.* Cerebral Palsy in Children With Congenital Zika Syndrome: A 2-Year Neurodevelopmental Follow-up. **J Child Neurol**. v. 35, n. 3, p. 202-207, mar. 2020.

CARVALHO, I. F.; *et al.* Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital Zika Virus. **J Appl Oral Sci**. v. 27, p. e20180276, mai. 2019.

CASWELL, R. J.; MANAVI, K. Emerging sexually transmitted viral infections: 2. Review of Zika virus disease. **Int J STD AIDS**.; v. 29, n. 12, p. 1238-1246, out. 2018.

CAVALCANTI, A. L. Challenges of Dental Care for Children with Microcephaly Carrying Zika Congenital Syndrome. **Contemp Clin Dent**. v. 8, n. 3, p. 345-346, jul.-set. 2017.

CAVALCANTI, A. F. C.; *et al.* Teething symptoms in children with congenital Zika syndrome: A 2-year follow-up. **Int J Paediatr Dent**. v. 29, n. 1, p. 74-78, jan. 2019.

CHAWDA, J. G.; *et al.* Salivary SIgA and dental caries activity. **Indian Pediatr**. v. 48, n. 9, p. 719-721, set. 2010.

CHOPRA, M.; *et al.* Salivary immunoglobulin A in rheumatoid arthritis (RA) with focus on dental caries: a cross-sectional study. **Clin Rheumatol.** v. 31, n. 2, p. 247-250, fev. 2011.

COBOURNE, M. T.; SHARPE, P. T. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. **Arch Oral Biol.** v. 48, n. 1, p. 1-14, jan. 2003.

CONS, N. C.; *et al.* Perceptions of occlusal conditions in Australia, the German Democratic Republic and the United States of America. **Int Dent J.** v. 33, n. 2, p. 200-206, jun. 1983.

CROSSMAN, A. **What is a snowball sample in sociology?** Disponível em: <http://www.thoughtco.com/snowball-sampling-3026730>. Acesso em: 4 fev. 2021.

D'AGOSTINO, É. S.; *et al.* Chronology and sequence of deciduous teeth eruption in children with microcephaly associated to the Zika virus. **Spec Care Dentist.** v. 40, n. 1, p. 3-9, Jan 2020.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. (editors). Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. P. T.; *et al.* (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions:** version 6.0 (updated July 2019). Oxford: Cochrane, 2019. Disponível em: <http://www.training.cochrane.org/handbook/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

DEL CAMPO M.; *et al.* The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **Am J Med Genet A.** v. 173, n. 4, p. 841-857, abr. 2017.

DEPS, T. D.; *et al.* Oral health of Brazilian individuals with mucopolysaccharidosis. **Eur Arch Paediatr Dent,** v. 22, n. 1, p. 13-19, fev. 2021.

DEVINSKY, O.; *et al.* Dental health in persons with disability. **Epilepsy Behav.** v. 110, p. 107174, set. 2020.

DEVRIES, M. E.; *et al.* Defining the origins and evolution of the chemokine/chemokine receptor system. **J Immunol.** v. 176, n. 1, p. 401-415, jan. 2006.

DUFFY, M. R.; *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med.** v. 360, n. 24, p. 2536–2543, jun. 2009.

DUPONT-ROUZEYROL, M.; *et al.* Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerg Infect Dis.** v. 21, n. 2, p. 381-382, fev. 2015.

EGGER, M.; *et al.* Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ.** v. 315, n. 7109, p. 629-634, set. 1997.

EICKMANN, S. H.; *et al.* Zika virus congenital syndrome. **Cad Saude Publica.** v. 32, n. 7, p. e00047716, jul. 2016. [Artigo em Português].

FELICE C.; *et al.* Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. **Lancet**. v. 357, n. 9267, p. 1500-1502, mai. 2001.

FIDALGO, T. K.; *et al.* The relationship between unspecific s-IgA and dental caries: a systematic review and meta-analysis. **J Dent**. v. 42, n. 11, p. 1372-1381, nov. 2014.

FONTELES, C. S. R.; *et al.* Lingual Frenulum Phenotypes in Brazilian Infants With Congenital Zika Syndrome. **Cleft Palate Craniofac J**. v. 55, n. 10, p. 1391-1398, Nov 2018.

FOSTER, T. D.; HAMILTON, M. C. Occlusion in the primary dentition. Study of children at 2 and one-half to 3 years of age. **Br Dent J**. v. 126, n. 2, p. 76-79, jan. 1969.

FOY, B. D.; *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg Infect Dis**. v. 17, n. 5, p. 880-882, mai. 2011.

FREGATTO, L. F.; *et al.* Oral hygiene and oral microbiota in children and young people with neurological impairment and oropharyngeal dysphagia. **Sci Rep**. v. 11, n. 1, p. 18090, set. 2021.

FREITAS, D. A.; *et al.* Congenital Zika syndrome: A systematic review. **PLoS One**. v. 15, n. 12, p. e0242367, dez. 2020.

GABURRO, J.; *et al.* Neurotropism and behavioral changes associated with Zika infection in the vector *Aedes aegypti*. **Emerg Microbes Infect**. v. 7, n. 1, p. 68, abr. 2018.

GATHERER, D.; KOHL, A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. **J Gen Virol**. v. 97, n. 2, p. 269-273, fev. 2016.

GOMES, P. N.; *et al.* Microcephaly as a risk factor for dental alterations: A case-control study. **Oral Dis**. v. 29, n. 9, p. 2265-2271, jul. 2023.

GOMES, P. N.; *et al.* Association of congenital Zika syndrome with dental alterations in children with microcephaly. **PLoS ONE**. v. 17, n. 11, p. e0276931, nov. 2022

GREENE, J. C.; VERMILLION, J. R. The simplified oral hygiene index. **J Am Dent Assoc**. v. 68, p. 7-13, jan. 1964.

GUEDES, K. M.; *et al.* Stomatognathic evaluation at five years of age in children born premature and at term. **BMC Pediatr**. v. 15, p. 27, mar. 2015.

GUSMÃO, T. P. L.; *et al.* Dental changes in children with congenital Zika syndrome. **Oral Dis**.; v. 26, n. 2, p. 457-464, mar. 2020.

GUYATT, G. H.; *et al.* GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). **J Clin Epidemiol**. v. 64, n. 4, p. 407-415, abr. 2011a.



GUYATT, G. H.; *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. **J Clin Epidemiol.** v. 64, n. 12, p. 1283-1293, dez. 2011b.

GUYATT, G. H.; *et al.* GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. **J Clin Epidemiol.** v. 64, n. 12, p. 1294-1302, dez. 2011c.

GUYATT, G. H.; *et al.* GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. **J Clin Epidemiol.** v. 64, n. 12, p. 1311-1316, dez. 2011d.

HADDOW, A. D.; *et al.* Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 6, n. 2, p. e1477, fev. 2012.

HAENDEL, M.; *et al.* How many rare diseases are there? **Nat Rev Drug Discov.** v. 19, n. 2, p. 77-78, fev. 2020.

HAGH, L. G.; *et al.* Association of dental caries and salivary sIgA with tobacco smoking. **Aust Dent J.** v. 58, n. 2, p. 219-223, jun. 2013.

HAJISHENGALLIS, G.; NIKOLOVA, E.; RUSSELL, M. W. Inhibition of *Streptococcus mutans* adherence to saliva-coated hydroxyapatite by human secretory immunoglobulin A (S-IgA) antibodies to cell surface protein antigen I/II: reversal by IgA1 protease cleavage. **Infect Immun.** v. 60, n. 12, p. 5057-5064, dez. 1992.

HAN, S. H.; *et al.* A study on the genetic inheritance of ankyloglossia based on pedigree analysis. **Arch Plast Surg.** v. 39, n. 4, p. 329-332, jul. 2012.

HAMEL, R.; *et al.* Zika virus: epidemiology, clinical features and host-virus interactions. **Microbes Infect.**; v. 18, n. 7-8, p. 441-449, jul.-ago. 2016.

HAZIN, A. N.; *et al.* Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. **N Engl J Med.** v. 374, n. 22, p. 2193-2195, jun. 2016.

HILL, R. R.; LEE, C. S.; PADOS, B. F. The prevalence of ankyloglossia in children aged <1 year: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Res.** v. 90, n. 2, p. 259-266, ago. 2020.

HOFFMANN, R. H. S.; *et al.* Experiência de cárie dentária em crianças de escolas públicas e privadas de um município com água fluoretada [Dental caries experience in children at public and private schools from a city with fluoridated water]. **Cad Saude Publica.** v. 20, n. 2, p. 522-528, mar.-abr. 2004. [Artigo em Português]

HOWERTON, L. J.; IANNUCCI, J. M. **Radiografia Odontológica: Princípios e técnicas.** 3 ed. São Paulo: Santos, 2010.

HUI, L.; *et al.* Matrix metalloproteinase 9 facilitates Zika virus invasion of the testis by modulating the integrity of the blood-testis barrier. **PLoS Pathog**; v. 16, n. 4, p.

e1008509, abr. 2020.

JASKOLL, T. *et al.* Cytomegalovirus induces stage-dependent enamel defects and misexpression of amelogenin, enamelin and dentin sialophosphoprotein in developing mouse molars. **Cells Tissues Organs**. v. 192, n. 4, p. 221-239, mai. 2010.

JENNY, J.; CONS, N.C. Establishing malocclusion severity levels on the Dental Aesthetic Index (DAI) scale. **Aust Dent J**. v. 41, n. 8, p. 43-46, fev. 1996.

JENNY, J.; *et al.* Predicting handicapping malocclusion using the Dental Aesthetic Index (DAI). **Int Dent J**. v. 43, n. 13, p. 128-132, abr. 1993.

KARIMI, O.; *et al.* Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. **Lancet**.; v. 387, n. 10022, p. 939-940, mar. 2016.

KHAIBOULLINA, S.; *et al.* Transcriptome Profiling Reveals Pro-Inflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinase Activation in Zika Virus Infected Human Umbilical Vein Endothelial Cells. **Front Pharmacol**.; v. 10, p. 642, jun. 2019.

KHIYANI, M. F.; *et al.* Salivary Biomarkers in Denture Stomatitis: A Systematic Review. **JDR Clin Trans Res**. v. 4, n. 4, p. 312-322, out. 2019.

KLEBER DE OLIVEIRA, W.; *et al.* Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy—Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v. 65, n. 9, p. 242-247, mar. 2016.

KRAMER, I. R.; *et al.* Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. **Community Dent Oral Epidemiol**. v. 8, n. 1, p. 1-26, fev. 1980.

KRAUSE, K. K.; *et al.* Understanding the Pathogenesis of Zika Virus Infection Using Animal Models. **Immune Network**. v. 17, n. 5, p. 287-297, out. 2017.

LALAKEA, M. L.; MESSNER, A. H. Ankyloglossia: does it matter? **Pediatr Clin North Am** 2V. 50, N. 2, P. 381-397, abr. 2003.

LANCIOTTI, R. S.; *et al.* Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerg Infect Dis**. v. 14, n. 8, p. 1232-1239, ago. 2008.

LAUTROU A. Croissance et morphogénèse du squelette cranio-facial. Applications en orthopédie dento-faciale. Les conceptions de J. Delaire [Growth and morphogenesis of the craniofacial bones: Applications in orthodontics. The concepts of J. Delaire]. **Orthod Fr** 2002; v. 73, n. 5, p. 5-18, mar. 2002. [Artigo em Francês]

LAZEAR, H. M.; DIAMOND, M. S. Zika virus: new clinical syndromes and its emergence in the western hemisphere. **J Virol.** v. 90, n. 10, p. 4864-4875, abr. 2016.

LEAL, M. C.; *et al.* Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. **Emerg Infect Dis.** v. 23, n. 8, p. 1253-1259, ago. 2017.

LEE, J. K.; *et al.* Zika Virus Induces Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL)-Mediated Apoptosis in Human Neural Progenitor Cells. **Cells.** v. 9, n. 11, p. 2487, nov. 2020.

LETIERI, A. D. S.; *et al.* Longitudinal Evaluation of Salivary IgA-S in Children with Early Childhood Caries Before and After Restorative Treatment. **J Clin Pediatr Dent.** v. 43, n. 4, p. 239-243, maio 2019.

LEVINE, D.; *et al.* How does imaging of congenital zika compare with imaging of other torch infections? **Radiology.** v. 285, n. 3, p. 744-761, dez. 2017.

LIN, E.; CALVANO, S. E.; LOWRY, S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery.** v. 127, n. 2, p. 117-126, fev. 2000.

LUM, F. M.; *et al.* Zika Virus Infects Human Fetal Brain Microglia and Induces Inflammation. **Clin Infect Dis.** v. 64, n. 7, p. 914-920, abr. 2017.

LUSTER, A. D. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. **N Engl J Med.** v. 338, n. 7, p. 436-452, fev. 1998.

MACPHERSON, A. J.; *et al.* The immune geography of IgA induction and function. **Mucosal Immunol.** v. 1, n. 1, p. 11–22, jan. 2008.

MAJUMDER, M. S.; *et al.* Estimating a feasible serial interval range for Zika fever. **Bull World Health Organ.** v. 94, n. 2, p. 1-6, fev. 2016. Disponível em: [https://web.archive.org/web/20180602001810id\\_/http://www.who.int/bulletin/online\\_first/16-171009.pdf](https://web.archive.org/web/20180602001810id_/http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171009.pdf). Acesso em: 30 nov. 2021.

MARÍN IC.; *et al.* Síndrome congénito asociado a virus Zika. **Bol venez Infectol** v. 30, p. 72-78, 2019.

MARTINES, R. B.; *et al.* Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **Lancet.** v. 388, n. 10047, p. 898-904, ago. 2016.

MARTINS, M. M.; *et al.* Fetal, neonatal, and infant outcomes associated with maternal Zika virus infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **PloS One.** v. 6, n. 2, p. e0246643, fev. 2021.

MARTINS-FILHO, P. R.; *et al.* Association Between Arthrogryposis and Mortality in Infants With Congenital Zika Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. **Pediatr Neurol.** v. 110, p. 20-24, set. 2020.

MCGROGAN, A.; *et al.* The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. **Neuroepidemiology**. v. 32, n. 2, p. 150-163, dez. 2009.

MEDINA, D. T.; *et al.* Oral manifestations of congenital Zika virus infection in children with microcephaly: 18-month follow-up case series. **Spec Care Dentist**. v. 42, n. 4, p. 343-351, jul. 2022.

MÉNDEZ-SAMPERIO, P.; *et al.* Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin induces CCL5 secretion via the Toll-like receptor 2-NF-kappaB and -Jun N-terminal kinase signaling pathways. **Clin Vaccine Immunol**. v. 15, n. 2, p. 1267-1284, fev. 2008.

MIRANDA-FILHO, D. B.; *et al.* Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. **Am J Public Health**. v. 106, n. 4, p. 598-600, abr. 2016.

MOHER D.; *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**. v. 6, n. 7, p. e1000097, jul. 2009.

MONSE, B.; *et al.* PUFA - An index of clinical consequences of untreated dental caries. **Community Dent Oral Epidemiol**. v. 38, n. 1, p. 77-82, fev. 2010.

MOOLA S.; *et al.* Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. Chapter 7. **The Joanna Briggs Institute**. 2017. Disponível em: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

MOORE, C. A.; *et al.* Congenital Zika Syndrome: Characterizing the Pattern of Anomalies for Pediatric Healthcare Providers. **JAMA Pediatr**. v. 171, n. 3, p. 288-295, mar. 2017.

MOSER, B.; *et al.* Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. **Trends Immunol**. v. 25, n. 2, p. 75-84, fev. 2004.

MURAD M. H.; *et al.* Rating the certainty in evidence in the absence of a single estimate of effect. **Evid Based Med** v. 22, n. 3, p. 85-87, jun. 2017.

MUSSO, D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerg Infect Dis**. v. 21, n. 10, p. 1887, out. 2015a.

MUSSO, D.; *et al.* Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerg Infect Dis**. v. 21, n. 2, p. 359-361, fev. 2015b.

NEVILLE, B. W.; *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 912 p.

OEHLER, E.; *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill**. v. 19, n. 9, p. 20720, mar. 2014.

OLIVEIRA, A. C.; *et al.* Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**; v. 133, n. 4, p. 489.e1-8, abr. 2008a.

OLIVEIRA, A. C.; *et al.* Utilization of oral health care for Down syndrome patients. **Rev Saúde Pública**. v. 42, n. 4, p. 693-699, ago. 2008b.

OLIVEIRA, A. C.; *et al.* Feeding and nonnutritive sucking habits and prevalence of open bite and crossbite in children/adolescents with Down syndrome. **Angle Orthod**. v. 80, n. 4, p. 748-753, jul. 2010.

OLIVEIRA, J. S. *et al.* Intellectual disability and impact on oral health: a paired study. **Spec Care Dentist**, v. 33, n. 6, p. 262-268, nov.-dez. 2013.

OLIVEIRA, W. K.; *et al.* Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v. 65, n. 9, p. 242-247, mar. 2016.

OLIVEIRA MELO, A. S.; *et al.* Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurol**. v. 73, n. 12, p. 1407–1416, dez. 2016.

OLIVEIRA, D. N.; *et al.* Inflammation markers in the saliva of infants born from Zika-infected mothers: exploring potential mechanisms of microcephaly during fetal development. **Sci Rep**. v. 9, n. 1, p. 13606, set. 2019.

OLIVEIRA, A. M. M.; *et al.* Oral and maxillofacial conditions, dietary aspects, and nutritional status of children with congenital Zika syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. v. 130, n. 1, p. 71-77, jul. 2020.

OUZZANI, M.; *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**. v. 5, n. 1, p.210, dez. 2010.

PACIORKOWSKI, A. R.; *et al.* Deletion 16p13.11 uncovers NDE1 mutations on the non-deleted homolog and extends the spectrum of severe microcephaly to include fetal brain disruption. **Am J Med Genet A**. v. 161A, n. 7, p. 1523-1530. jul. 2013

PARADA C, CHAI Y. Mandible and Tongue Development. **Curr Top Dev Biol**. V.115, p. 31-58, 2015.

PARMAR, H.; IBRAHIM, M. Pediatric intracranial infections. **Neuroimaging Clin N Am**. v. 22, n. 4, p. 707-725, nov. 2012.

PAZ, S.; SEMENZA, J. C. El Niño and climate change—contributing factors in the dispersal of Zika virus in the Americas? **Lancet**. v. 387, n. 10020, p. 745, fev. 2016.

PEREIRA, H. V. F. S. *et al.* Neurological outcomes of congenital Zika syndrome in toddlers and preschoolers: a case series. **Lancet Child Adolesc Health**. v. 4, n. 5, p. 378-387, mai. 2020.

PETERSEN, L. R.; *et al.* Zika virus. **N Engl J Med**. v. 374, n. 16, p. 1552-1563, abr. 2016.

POROVIC, S.; *et al.* Oral health of Down syndrome adults in Bosnia and Herzegovina. **Mater Sociomed**. v. 28, n. 6, p. 437-439, dez. 2016.

PRADO, H. V.; *et al.* Assessing a possible vulnerability to dental caries in individuals with rare genetic diseases that affect the skeletal development. **Orphanet J Rare Dis**, v.14, n.1, p.145-152, jun. 2019.

PROUDFOOT, A. E. I. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. **Nat Rev Immunol**. v. 2, n. 5, p. 106-115, fev. 2002.

REGO FILHO, J. F.; SENA, C.; WAJNSZTEJN, R. Burden in caregivers of children with congenital Zika syndrome in Pernambuco, Brazil: analysis and application of the Zarit burden interview scale. **PeerJ**. v. 11, p. e14807, feb. 2023.

REIS-OLIVEIRA, J.; *et al.* Association between management, human resources, and care provided to patients with special healthcare needs in dental specialty centers in Brazil: a cross-sectional study. **Spec Care Dentist**. dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/scd.12811>. Acessado em: 05 abr. 2023. Epub ahead of print.

REZENDE, G.; *et al.* Cariogenic Potential of Sucrose Associated with Maltodextrin on Dental Enamel. **Caries Res**. v. 51, n. 2, p. 129-135, Jan 2017.

RIBEIRO, R. A.; *et al.* Oral and maxillofacial outcomes in children with microcephaly associated with the congenital Zika syndrome. **Eur J Orthod**; v. 43, n. 3, p. 346-352, jun. 2021.

RODRIGUES DOS SANTOS, M. T.; *et al.* Oral conditions in children with cerebral palsy. **J Dent Child (Chic)**. v. 70, n. 1, p. 40-6, jan. 2013.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; BANDEIRA, A. C.; FRANCO-PAREDES, C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**. v. 15, p. 13, mar. 2016.

RUSSELL, K. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection—United States, August 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** [Internet]. 2016. Avaliado de: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533e2.htm>. Acessado em: 20 Dez 2021.

RUSSO, R. C.; GARCIA, C. C.; TEIXEIRA, M. M. Anti-inflammatory drug development: broad or specific chemokine receptor antagonists? **Curr Opin Drug Discov Devel**. v. 13, n. 4, p. 414- 427, jul. 2010.

RUSSO, R. C.; *et al.* The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases. **Expert Rev Clin Immunol**. v. 10, n. 5, p. 593–619, maio 2014.

SADLER, T. W. AND LANGMAN, J. LANGMAN'S MEDICAL EMBRYOLOGY. 12th ed. Philadelphia: **Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins**; 2012.

SAJJADIAN, N.; *et al.* Relationship between birth weight and time of first deciduous tooth eruption in 143 consecutively born infants. **Pediatr Neonatol**. v. 51, n. 4, p.235-7, ago. 2010

SANTIBAÑEZ, J. F.; QUINTANILLA, M.; BERNABEU, C. TGF- $\beta$ /TGF- $\beta$  receptor system and its role in physiological and pathological conditions. **Clin Sci**. v. 121, n. 6, p. 233-251, set. 2011.

SEOW, W. K. Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic science research and clinical management. **Aust Dent J**. v. 59, n. 1, p. 143-154, jun. 2014.

SILVA, T. A.; *et al.* Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. **J Dent Res**. v. 86, n. 4, p. 306-319, abr. 2007.

SILVA, L. R. C.; SOUZA, A. M. Zika virus: what do we know about the viral structure, mechanisms of transmission, and neurological outcomes? **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 49, n. 3, p. 267-273, mai.-jun. 2016.

SILVA, M. C. P. M. D.; *et al.* Dental development in children born to Zikv-infected mothers: a case-based study. **Arch Oral Biol**. v. 110, p. 104598, fev. 2020.

SILVA SOBRINHO, A. R.; *et al.* Orofacial features in children with microcephaly associated with Zika virus: A scoping review. **Oral Dis**. v. 28, n. 4, p. 1022-1028, mai. 2022.

SILVA, L. V. O.; *et al.* Oral alterations in children with microcephaly associated to congenital Zika syndrome: A systematic review and meta-analyses. **Spec Care Dentist**. v. 43, n. 2, p. 184-198, mar. 2023.

SIMEONE, R. M.; *et al.* Possible Zika Virus Infection Among Pregnant Women United States and Territories. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. v. 65, n. 20, p. 514-519, mai. 2016.

SOUSA, A. Q., *et al.* Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection. **Emerg Infect Dis**. v. 23, n. 7, p. 1164-1167, jul. 2017.

SPENCER, A. J.; SZUSTER, F. S.; BRENNAN, D. S. Present and future patterns of practice and workforce needs in oral and maxillofacial surgery. **Aust Dent J**. v. 37, n. 3, p. 222-228, jun. 1992.

- TAPPE, D.; *et al.* Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. **Emerg Infect Dis.** v. 21, n. 5, p. 911–913, mai. 2015.
- TAVARES, K. N. P.; *et al.* Predictors factors of low bone mineral density in dental panoramic radiographs. **Osteopor Phys.** v. 4, n. 1, p. 1000170, mar. 2016.
- TEIXEIRA, M. G.; *et al.* The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. **Am J Public Health.** v. 106, n. 5, p. 601-605, abr. 2016.
- TEIXEIRA, S. A.; *et al.* Assessment of oral hygiene in mentally disabled children. **Rev Odonto Cienc.** v. 30, n. 3, p. 65-70, set. 2015.
- TOMMASI, M. H. M. **Diagnóstico em Patologia Bucal.** 4ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1224 p.
- TUNALI, E.; *et al.* Health of intraoral soft tissues in children with cerebral palsy and associated factors. **Mucosa.** v. 4, n. 2, p. 41-49, jun. 2021.
- VAN DEN BERG, B.; *et al.* Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. **Nat Rev Neurol.** v. 10, n. 8, p. 469-482, ago. 2014.
- VAN DER LINDEN, V.; *et al.* Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **BMJ.**; v. 354, p. i3899, ago. 2016.
- VIG, K. W. L. Nasal obstruction and facial growth: the strength of evidence for clinical assumptions. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** v. 113, n. 98, p. 603-611, jun. 1998.
- VILLAR, J.; *et al.* International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet.** v. 384, p. 857868, set. 2014.
- VINHAES, C. L.; *et al.* Newborns With Zika Virus-Associated Microcephaly Exhibit Marked Systemic Inflammatory Imbalance. **J Infect Dis.** v. 222, n. 4, p. 670-680, jul. 2020.
- VIOLA, A.; LUSTER, A. D. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. **Annu Rev Pharmacol Toxicol.** v. 48, n. 8, p. 171-197, fev. 2008.
- VON ELM, E.; *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Int J Surg.** v. 12, n. 12, p. 1495-1499, dez. 2014.
- WANG SK, KOMATSU Y, MISHINA Y. Potential contribution of neural crest cells to dental enamel formation. **Biochem Biophys Res Commun** v. 415, n. 1, p. 114-119, nov. 2011.



WEAVER, S. C.; *et al.* Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. **Antiviral Res.** v. 130, p. 69-80, jun. 2016.

WIKAN, N.; SMITH, D. R. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. **Lancet Infect Dis.** v. 16, n. 7, p. e119-e126, jul. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Oral Health Surveys:** Basic methods. 5 ed. Geneva: World Health Organization, 2013. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97035/1/9789241548649_eng.pdf?ua=1)>. Acesso em: 30 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Statement on the 1st Meeting of the International Health Regulations** Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <[https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](https://www.who.int/news/item/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations)>. Acesso em 20 dez. 2021.

WU, Z.; *et al.* Association between salivary s-IgA concentration and dental caries: A systematic review and meta-analysis. **Biosci Rep.** v. 40, n. 12, p. BSR20203208, dez. 2020.

YADAV, K.; PRAKASH, S. Dental caries: a microbiological approach. **J Clin Infect Dis Pract.** v. 2, n. 1, p. 1-5, abr. 2017.

ZAMMARCHI, L.; *et al.* Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. **J Clin Virol.** v. 63, p. 32–35, Jan 2015.

ZHANG, J. M.; AN, J. Cytokines, inflammation, and pain. **Int Anesthesiol Clin.** v. 45, n. 2, p. 27-37, 2007.

ZANLUCA, C.; *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** v. 110, n. 4, p. 569-572, Jun 2015.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezada mãe/responsável, você está sendo convidada para uma pesquisa de doutorado sobre a saúde bucal de crianças com microcefalia associada ou não à Síndrome Congênita do Zika (SCZ) e crianças sem microcefalia ou qualquer outra condição especial. O objetivo é aprimorar o conhecimento e as formas de prevenção e tratamento odontológico para as crianças com microcefalia associada ou não à SCZ.

A pesquisa consiste em um exame clínico odontológico do seu filho(a), a realização de uma radiografia panorâmica dele(a) e o preenchimento de um questionário por você. O exame e as informações das crianças com SCZ serão comparados com o exame e informações daqueles sem SCZ. Também será coletada um pouco da saliva do seu filho(a).

As informações sobre você e seu filho(a) só interessam a vocês. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome e o nome do seu filho(a). O preenchimento do questionário ocorrerá em uma das salas de atendimento. O tempo previsto para esse momento tem uma duração aproximada de 15 minutos.

Os possíveis riscos da pesquisa são aqueles considerados mínimos, não acarretando danos físicos ou mentais para você ou para seu(sua) filho(a).

Você pode, a qualquer hora, desistir de fazer parte dessa pesquisa ou se recusar a responder qualquer pergunta caso se sinta constrangido em responder. Seu filho pode, a qualquer hora, desistir de ser examinado. Caso você ou ele(a) desistam de participar, vocês não sofrerão nenhum tipo de prejuízo.

O exame e a radiografia dos dentes da criança podem gerar um desconforto mínimo, como a criança ficar um pouco cansada ou chorar. Mas, ela não sentirá nenhuma dor. Caso seu filho(a) demonstre cansaço ou fique choroso, você pode optar, a qualquer momento, por finalizar sua participação e da criança, na pesquisa. Além disso, a pesquisadora se dedicará a conversar com a criança no intuito de apoiá-la e confortá-la.

O exame será realizado com um espelho clínico, sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). Será realizado em uma das salas de atendimento e vai durar cerca de 15 minutos. A dentista usará luvas descartáveis, avental descartável, gorro, protetor facial tipo *faceshield* e máscara modelo N95 ou PFF2. A coleta de saliva será feita com um rolinho de algodão preso por fio dental, para evitar engasgos da criança. A radiografia será feita no setor de radiologia, localizado ao lado da clínica de atendimento.

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Visando minimizar ao máximo o risco do exame radiográfico, serão utilizadas baixas doses de radiação, respeitando-se todas as medidas de segurança. Em dosagens altas, o risco desse exame pode envolver a ocorrência do câncer e problemas genéticos associados à exposição radiográfica. Você deve ficar ciente que o benefício do exame radiográfico irá superar o risco envolvido no procedimento. Os resultados do exame ajudarão no diagnóstico, plano de tratamento e cuidados com a cavidade bucal da criança. A proteção do seu filho(a) será feita com o uso de avental e colar de chumbo. Como acompanhante da criança, você também deverá usar os equipamentos de proteção.

Para participar do estudo você não terá nenhum custo financeiro e não receberá vantagem financeira. Caso seja constatada necessidade de tratamento odontológico na criança, você será alertada e orientada sobre as providências a serem tomadas. Se for identificado e comprovado algum dano proveniente da pesquisa, você e a criança terão garantido o direito à indenização.

A pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos para você ou para seu(sua) filho(a). Esses benefícios se referem as informações obtidas por meio da pesquisa, que poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos/técnicas/tecnologia, que possibilitarão diminuir os problemas existentes em relação aos dentes, gengiva e aos ossos da face dos indivíduos com microcefalia associada ou não Zika vírus.

As informações coletadas são específicas para esta pesquisa. Os resultados serão divulgados por meio de artigos científicos e apresentações orais e escritas em congressos de saúde. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com a pesquisadora responsável por um período de 5 (cinco) anos na sala 3414 da Faculdade de Odontologia da UFMG. Após esse tempo serão destruídos.

Esse termo de consentimento foi impresso em duas vias originais: uma delas será arquivada pela pesquisadora responsável, na sala 3414 da Faculdade de Odontologia da UFMG. A outra via será entregue a você.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG. Contando com sua colaboração, desde já agradecemos.

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_, após ler e entender o objetivo da pesquisa descrita, concordo em responder os questionários propostos para a pesquisa e autorizo a realização do exame dos dentes do meu (minha) filho (a) \_\_\_\_\_ (nome da criança), bem como a radiografia dos dentes dele(a).

---

Assinatura da mãe/responsável

---

Assinatura do pesquisador

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores:

**Leni Verônica de Oliveira Silva (31-98921-2044);**

**Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel: 31-3409-2442/2448).**

Você também poderá entrar em contato com o COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha.

Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 3409-4592.

## APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (Crianças de 6 a 8 anos de idade)

Oi! Queremos te convidar para participar de uma pesquisa sobre a saúde bucal das crianças. Com a pesquisa poderemos ajudar os dentistas a conhecerem e melhorarem as formas de cuidado das crianças. Na pesquisa iremos examinar os seus dentes, pegaremos um pouquinho da sua saliva com um algodão e faremos uma radiografia da sua boca, que é como tirar um retrato dos seus dentes. A sua mãe/responsável ficará com você o tempo todo. Ela também vai participar da pesquisa. Ela irá responder um questionário.



Criança sendo examinada pelo dentista



Criança fazendo a radiografia dos dentes

As informações sobre você só interessam para você e para sua mãe/responsável. Nos resultados da pesquisa ninguém saberá o seu nome. Não tem problema se você, ou sua mãe, desistirem de participar da pesquisa.

Para examinar os seus dentes, a dentista usará um espelho de boca, uma sonda, gaze e algodão (todos esterilizados). A dentista precisará de mais ou menos 15 minutos para examinar os seus dentes.



Espelho de boca



Sonda



Gaze



Algodão

O exame dos dentes e da saliva, e a radiografia podem te deixar um pouco cansado. Mas, você não vai sentir nenhuma dor e nem se machucará quando a dentista estiver te examinando ou tirando a radiografia. Ela é uma dentista que está acostumada a atender crianças. Lembrem-se, sua mãe estará com você o tempo todo.

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_ Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Você não é obrigado a deixar que a dentista te examine até o o exame chegar ao fim. Se você quiser desistir de ser examinado ou quiser desistir de tirar a radiografia, a dentista irá parar o exame assim que você pedir.

Para participar desta pesquisa você e sua mãe não pagarão nada. Se observarmos algum problema nos seus dentes, você e sua mãe serão avisados.

A pesquisa poderá ou não trazer benefícios diretos para você. Esses benefícios se referem as informações obtidas por meio da pesquisa, poderão ser importantes para a descoberta de novos tratamentos e técnicas. São informações que irão ajudar a diminuir os problemas que podem existir nos dentes e na gengiva das crianças.

As informações que conseguirmos com você e sua mãe serão usadas apenas para essa pesquisa. Elas serão divulgadas em artigos científicos e apresentadas em congressos de saúde.

Para você participar desta pesquisa sua mãe também precisará assinar um documento.

Essa pesquisa está autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG (Minas Gerais). Contando com sua colaboração. Muito obrigada pela colaboração.

Eu, \_\_\_\_\_,  
após ler e entender o objetivo dessa pesquisa, concordo em deixar a dentista examinar os meus dentes e fazer a radiografia.

---

Assinatura da criança (ou impressão digital)

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura da testemunha  
(indicada no caso da criança não ser capaz de ler e/ou compreender e/ou assinar o TALE)

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com os pesquisadores:

**Leni Verônica de Oliveira Silva (31-98921-2044);**  
**Ana Cristina Borges de Oliveira (Tel: 31-3409-2442/2448).**

Você também poderá entrar em contato com o COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha.  
Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 3409-4592.

## APÊNDICE C – Questionário Para a Mãe/Responsável

### IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA

**DATA:**

**Nome da criança:**

**Sexo:** ( ) Masc. ( ) Fem.

**Idade:**

**Data nascimento:**

**Cor da pele:** ( ) branca ( ) preta ( ) parda ( ) amarela ( ) indígena

**Endereço residencial:**

**Telefone:**

**Naturalidade:**

**Nome da mãe/responsável:**

**Profissão:**

**Responsável pelo paciente:** ( ) mãe ( ) pai ( ) avó ( ) outra pessoa \_\_\_\_\_

**1. Qual a renda total familiar?**

- 0 ( ) < 1 salário mínimo      3 ( ) 3 salários mínimos      5 ( ) 5 salários mínimos  
 1 ( ) 1 salário mínimo      4 ( ) 4 salários mínimos      6 ( ) ≥ 6 salários mínimos  
 2 ( ) 2 salários mínimos

**2. Até que série você estudou (ou estuda)?**

- 0 ( ) Analfabeto / Primário incompleto (Ensino fundam. I incompleto)  
 1 ( ) Primário completo (4ª série) / Ginásio incompleto [Ensino fundam. I completo (5º ano) / Ensino fundam. II incompleto]  
 2 ( ) Ginásio completo (8ª série) / Colegial incompleto [Ensino fundam. II completo (9º ano) / Ensino médio incompleto]  
 3 ( ) Colegial completo (2º grau) / Superior incompleto (Ensino médio completo)  
 4 ( ) Superior completo

**3. Você (mãe) teve alguma doença, problema de saúde ou acidente durante a gravidez do seu filho que participa da pesquisa?**

- 0 ( ) Sim    1 ( ) Não

**Se sim, o que aconteceu?** \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA MÉDICA DA CRIANÇA**

**4. Qual o tipo de deficiência, síndrome, ou condição especial a criança possui?**

\_\_\_\_\_

**5. Ele (a) faz uso de aspirador de saliva / ou respirador?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, qual?** \_\_\_\_\_

**6. Ele (a) faz uso de sonda (nasogástrica, vesical, gastrointestinal)?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, qual?** \_\_\_\_\_

**7. A criança tem diabetes, cardiopatia congênita, sopro cardíaco ou lesão cardíaca por febre reumática?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, qual e desde quando?** \_\_\_\_\_

**8. A criança tem alergia a algum produto ou medicamento?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, qual?** \_\_\_\_\_

**9. A criança já fez alguma cirurgia?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, por que e há quanto tempo?** \_\_\_\_\_

**10. A criança precisa fazer antibioticoterapia profilática para receber atendimento odontológico?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**11. Ele (a) faz uso (de rotina) de algum medicamento / vitamina?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, qual (is)?** \_\_\_\_\_



**12. Ele (a) já precisou tomar ( ) sedativos/calmanantes ou ( ) anestesia geral para receber atendimento médico, odontológico ou realizar exames médicos (sangue, eletro, outros)?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, qual (is) sedativo(s)/calmante(s)?** \_\_\_\_\_

**Houve alguma alteração/complicação durante ou após o procedimento realizado?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, o que aconteceu?** \_\_\_\_\_

**13. Ele (a) foi diagnosticado com a COVID-19?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, quando (mês/ano)?** \_\_\_\_\_

**Se sim, precisou ser internado devido a doença?** \_\_\_\_\_

**14. Ele (a) foi vacinado contra a COVID-19?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, tomou as duas doses?**

( ) Sim ( ) Não ( ) Não sei

**Se sim, quando (mês/ano)?** \_\_\_\_\_

**15. Alguma outra informação relacionada à saúde da criança (ou da família), que você julga importante relatar?**

---

---

---

**HISTÓRIA ODONTOLÓGICA DA CRIANÇA**

**16. Qual o motivo da consulta odontológica?**

---

**17. Quem te orientou a procurar atendimento odontológico para ele (a) aqui na Faculdade de Odontologia da UFMG?**

---

**18. Ele (a) já foi ao dentista anteriormente?**

Sim  Não  Não sei

**Se sim, há quanto tempo?**

≤ 6 meses  ≥ 7 meses a um ano  > um ano  Não sei

**19. Ele (a) já teve dor de dente?**

Sim  Não  Não sei

**20. Algum dentista já se recusou a atendê-lo?**

Sim  Não  Não sei  Nunca foi ao dentista

**Se sim, por que?** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE D – Ficha Clínica

### FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA

<b>1) Selamento labial</b>	0 ( ) Presente	1 ( ) Ausente
<b>2) Defeitos de desenvolvimento de esmalte</b>	0 ( ) Presente 0 ( ) decíduos 1 ( ) permanentes 2 ( ) Ambas  Dente (s): _____ 0 ( ) opacidade demarcada 1 ( ) opacidade difusa 2 ( ) hipoplasia 3 ( ) outros defeitos _____ 4 ( ) opacidade demarcada e difusa 5 ( ) opacidade demarcada e hipoplasia 6 ( ) opacidade difusa e hipoplasia 7 ( ) todas as três alterações (demarcada + difusa + hipoplasia)	1 ( ) Ausente
<b>3) Anomalias dentárias</b>	0 ( ) Presente 0 ( ) Dente conóide    3 ( ) Dente fusionado 1 ( ) Ausência clínica    4 ( ) outra: _____ 2 ( ) Giroversão	1 ( ) Ausente

### EXAME OCLUSAL

<b>4) Dentição</b>	0 ( ) Decídua	1 ( ) Mista
<b>5) Overjet</b>	0 ( ) Normal    1 ( ) Aumentado    2 ( ) Topo a topo	3 ( ) Mordida cruzada anterior    9 ( ) Sem informação
<b>6) Overbite</b>	0 ( ) Normal    1 ( ) Mordida Reduzida    2 ( ) Mordida aberta anterior	3 ( ) Mordida profunda    9 ( ) Sem informação
<b>7) Mordida cruzada posterior</b>	0 ( ) Presente 0 ( ) Unilateral    1 ( ) Bilateral	1 ( ) Ausente    9 ( ) Sem informação

### RESULTADO FINAL

#### 8) Má oclusão

0 ( ) Presente                      1 ( ) Ausente

<b>9) Classificação do tipo de arcada (Classificação Baume)</b>	0 ( ) Tipo I	1 ( ) Tipo II	2 ( ) Mista	9 ( ) Sem informação
<b>10) Classificação de oclusão (Canino decíduo)</b>	0 ( ) Classe I	1 ( ) Classe II	2 ( ) Classe III	9 ( ) Sem informação

### ÍNDICE DE HIGIENE ORAL SIMPLIFICADO (IHOS)

Presença de placa / cálculo dental					
Superfície vestibular	Código		Superfície lingual	Código	
	Placa	Cálculo		Placa	Cálculo
Dente 11 / 51			Dente 36 / 75		
Dente 31/ 71					
Dente 16 / 55					
Dente 26 / 65			Dente 46 / 85		

TOTAL 1 (T1): \_\_\_\_\_

TOTAL 2 (T2): \_\_\_\_\_

**RESULTADO FINAL (T1 + T2):** \_\_\_\_\_  
 (soma dos códigos de cada dente dividida pelo total de dentes examinados)

0(    ) 0 a 1 / Satisfatória

1(    ) 1,1 a 2 / Regular

2 (    ) 2,1 a 3 / Deficiente

3 (    ) a partir de 3,1 / Muito ruim

#### Critérios diagnósticos e códigos usados no ÍHOS.

Critérios para placa	Código	Critérios para cálculo dental	Código
Inexistência de placa	0	Inexistência de cálculo	0
Pouca placa (< de 1/3)	1	Pouco cálculo (< de 1/3)	1
Placa cobrindo + que 1/3 e - de 2/3	2	Cálculo cobrindo + de 1/3 e - de 2/3	2
Placa cobrindo + de 2/3	3	Cálculo cobrindo + de 2/3	3
Dente índice e substituto inexistentes	X	Dente índice e substituto inexistentes	X

### EXPERIÊNCIA DE CÁRIE

		55	54	53	52	51		61	62	63	64	65		
17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41		31	32	33	34	35	36	37
		85	84	83	82	81		71	72	73	74	75		

CÁRIE cavitada (C) \_\_\_\_ EXTRAÍDO (P / e) \_\_\_\_ RESTAURADO (O) \_\_\_\_

AUSENTE (A) \_\_\_\_

HÍGIDO (H) \_\_\_\_

**ALTERAÇÃO DE MUCOSA**

( ) Presente ( ) Ausente

Se presente, qual descreva a lesão e, se possível, as hipóteses diagnósticas?

---



---



---

Termos para caracterização de lesões de mucosa bucal.

<b>Lesão fundamental</b>	<b>Definição</b>
Mancha ou mácula	Área focal de alteração de coloração, que não é elevada ou deprimida em relação aos tecidos circunjacentes.
Placa	Lesão ligeiramente elevada que apresenta superfície plana.
Petéquia	Área de hemorragia puntiforme e circular de até 1 cm de diâmetro.
Equimose	Área de hemorragia maior que 1cm de diâmetro.
Erosão	Lesão superficial, muitas vezes originando-se secundariamente à ruptura de uma vesícula ou bolha, que é caracterizada por perda parcial ou total do epitélio de superfície.
Úlcera ou ulceração	Lesão caracterizada pela perda do epitélio de superfície e frequentemente parte do tecido conjuntivo subjacente. Em geral, aparece deprimida ou escavada.
Vesícula	Bolha superficial, com 5 mm ou menos de diâmetro, frequentemente preenchida por um líquido claro.
Bolha	Vesícula grande, com mais de 5 mm de diâmetro.
Pústula	Vesícula ou bolha preenchida por exsudato purulento.
Pápula	Lesão sólida e elevada, com menos de 5 mm de diâmetro.
Nódulo	Lesão sólida e elevada com mais de 5 mm e menos de 2 cm de diâmetro.
Tumor	Lesão sólida e elevada com diâmetro superior a 2 cm.
Cisto	Cavidade patológica revestida por epitélio, muitas vezes preenchida por material líquido ou semissólido.
Séssil	Descrição de lesão na qual a base é a região mais larga da lesão.
Pediculada	Descrição de lesão na qual a base é mais estreita que a parte mais larga da lesão.

----- // -----

**ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** CONDIÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS DIAGNOSTICADAS COM A SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA: aspectos psicossociais associados

**Pesquisador:** Ana Cristina Borges de Oliveira

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 38990120.0.0000.5149

**Instituição Proponente:** PRO REITORIA DE PESQUISA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.770.174

**Apresentação do Projeto:**

A microcefalia é uma doença do desenvolvimento neural caracterizada pelo subdesenvolvimento do encéfalo com consequente redução das dimensões do crânio e da face. Recentemente, após um surto de infecção por Zika vírus (ZIKV), essa condição surgiu associada a outros distúrbios neurológicos, oftalmológicos e auditivos caracterizando esse conjunto de alterações como uma síndrome denominada Síndrome Congênita do Zika (SCZ). Diante de tantos cuidados demandados pelo filho, familiares das crianças acometidas pela SCZ podem desenvolver um alto nível de estresse, comprometendo assim a qualidade de vida de toda a família. Este estudo objetiva comparar a condição bucal de crianças com SCZ, com microcefalia não associada ao SCZ e normotípicas; e fatores biopsicossociais associados. Será desenvolvido um estudo transversal com uma amostra de conveniência composta por mães/filhos, com até 7 anos de idade, divididos em três grupos: crianças diagnosticadas com SCZ, crianças com microcefalia não associada à SCZ e crianças normotípicas. Serão convidadas a participar da pesquisa as mães de crianças diagnosticadas com microcefalia associada ou não à SCZ atendidas pela disciplina "Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência" da Faculdade de Odontologia da UFMG (FAO-UFMG) (5 crianças com SCZ e 11 crianças com microcefalia não associada a SCZ). As crianças normotípicas serão selecionadas no mesmo local. Elas normalmente estão presentes com os acompanhantes de pacientes nas salas de espera da clínica. As mães que concordarem em

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.770.174

participar do estudo com os filhos deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As crianças de seis e sete anos que não apresentam deficiência intelectual deverão assinar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. A coleta de dados será realizada na clínica da disciplina e no Setor de Radiologia da FAOUFG. Os dados serão obtidos por meio de exame bucal das crianças, que serão examinadas sob luz artificial, na cadeira odontológica ou na posição joelho-joelho. Por meio de radiografia panorâmica, será realizado o exame radiográfico das crianças para investigar alterações maxilomandibulares. As mães deverão responder um questionário estruturado abordando questões socioeconômicas, individuais e comportamentais sobre o filho (a). Também responderão um instrumento que mensura a resiliência (Escala de Resiliência), um instrumento que mede a autoeficácia (General Perceived Self-Efficacy Scale-GPSS) e um instrumento que mensura o impacto de condições bucais na QVRSB das crianças e familiares [versão brasileira do Early Childhood Oral Health Impact Scale (ECHOIS)]. Durante o exame bucal das crianças serão investigadas as seguintes condições: tipo de respiração (nasal/bucal), experiência de cárie dentária (ceod/ CPOD), qualidade da higiene bucal (Índice de Higiene Oral Simplificado), alterações de mucosa (condições inflamatórias, fistula, lesões), presença de má oclusão (alterações verticais e/ou transversais de oclusão), anomalias dentárias e defeito de desenvolvimento de esmalte. Será coletada saliva das mães e das crianças para realização de análises microbiológicas e ensaio imunoenzimático. O exame clínico será realizado por uma pesquisadora, que será calibrada por meio de treinamento teórico e calibração prática. Será realizado um estudo piloto previamente ao estudo principal. Os dados serão analisados por meio do software Statistical Package for Social Science - SPSS® (versão 26.0), sendo realizadas análises univariada, bivariada e multivariada ( $p < 0,05$ ). Espera-se encontrar diferença nas condições bucais e no impacto dos fatores biopsicossociais entre os grupos de crianças com SCZ, crianças com microcefalia não associada à SCZ e crianças normotípicas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Comparar a condição bucal de crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas, e fatores psicossociais associados.

Objetivo Secundário:

- Identificar as características individuais e socioeconômicas das crianças com SCZ, normotípicas e com microcefalia não associada à SCZ.

- Comparar a experiência de cárie dentária entre crianças com SCZ, com microcefalia não

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE**Telefone:** (31)3409-4592**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.770.174

associada à SCZ e normotípicas.

- Comparar a qualidade de higiene bucal das crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar a prevalência de má oclusão, alterações dentárias e defeito de desenvolvimento de esmalte (DDE) entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar a sequência de erupção entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar a prevalência de alterações de mucosa entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Comparar, por meio de radiografias panorâmicas, a prevalência de alterações maxilo-mandibulares entre crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Verificar se a condição bucal das crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas influencia na resiliência das mães.
- Verificar se a condição bucal das crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas influencia na autoeficácia geral percebida das mães.
- Analisar, na perspectiva das mães, o impacto da condição bucal na QVRSB das crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas e respectivos familiares.
- Avaliar os níveis salivares de Streptococcus mutans e Lactobacillus da cavidade bucal de crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Avaliar ansiedade, depressão, estresse e cortisol salivar das mães de crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.
- Avaliar e comparar os níveis salivares de marcadores inflamatórios em amostras de saliva de crianças com SCZ, com microcefalia não associada à SCZ e normotípicas.

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

Riscos:

O tempo estimado para as mães responderem os questionários é de cerca de 20 minutos. Poderá ocorrer desconforto emocional, pelo conteúdo pessoal dos questionários, sem acarretar necessidade de nenhum tipo de tratamento e/ou atendimento. Caso alguma mãe se sinta emocionalmente desconfortável, a pesquisadora se dedicará a conversar e escutar a participante no intuito de apoiá-la e confortá-la. O exame e a radiografia dos dentes da criança terão duração aproximada de 15 minutos. Eles poderão gerar um desconforto mínimo na criança, deixando-a um pouco cansada ou chorosa. Mas, ela não sentirá nenhuma dor. Caso a criança demonstre cansaço ou fique chorosa, a mãe pode optar, a qualquer momento, por finalizar a participação do filho

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br



Continuação do Parecer: 4.770.174

e/ou dela, na pesquisa. Além disso, a pesquisadora se dedicará a conversar com a criança no intuito de apoiá-la e confortá-la. Visando minimizar ao máximo o risco do exame radiográfico, serão utilizadas baixas doses de radiação, respeitando-se todas as medidas de segurança. Em dosagens altas, o risco desse exame pode envolver a ocorrência do câncer e problemas genéticos associados à exposição radiográfica. O responsável pela criança deverá ser informado que o benefício do exame radiográfico supera o risco envolvido no procedimento. Os resultados do exame ajudarão no diagnóstico, plano de tratamento e cuidados com a cavidade bucal da criança. A proteção da criança e do acompanhante será feita com o uso de avental e colar de chumbo. A coleta de saliva para as análises laboratoriais poderá gerar um mínimo desconforto para as mães e crianças que poderão solicitar o encerramento da coleta e conseqüente não participação nesta etapa. A fim de minimizar essa situação, as mães receberão explicação detalhada de todo o processo de coleta da saliva, bem como da finalidade dessas análises serem realizadas. Ressalta-se que, para evitar episódios de engasgos com os rolinhos de algodão pelas crianças, os rolinhos estarão presos a um fio dental, controlado pela pesquisadora e colocados em um local da cavidade bucal menos incômodo possível para os participantes.

**Benefícios:**

A participação no estudo se configura como um benefício indireto, visto que o resultado final poderá ser um importante aliado para prover melhorias efetivas no estado de saúde bucal dessa parcela da população e acesso ao cuidado odontológico com melhora na qualidade de vida e orientar trabalhos e projetos dos setores públicos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para a Odontologia em Saúde Pública. Término previsto para 15/06/2023. Trata-se do projeto de pesquisa de uma tese de doutorado, e foi aprovado pelo Colegiado de pós-graduação em Odontologia em 15 de julho de 2020 e pelo departamento em 21 de julho de 2020. Os instrumentos de coleta de dados foram apresentados nos anexos do projeto detalhado.

Foi anexado o Termo de Consentimento do uso de banco de imagens do Serviço de Radiologia Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais e a anuência da Coordenadora da disciplina "Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência". Foi também anexada a anuência do Laboratório de Interação Microorganismo-Hospedeiro do Departamento de Microbiologia do ICB/UFMG concorda com a utilização do espaço para cultura de micro-organismos para a execução de parte do projeto.

A amostra consistirá de crianças dos 3 a 7 anos, com microcefalia associada ao SCZ, com

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.770.174

microcefalia não associada à SCZ, e crianças normotípicas, além das mães dessas crianças.

Foram descritas as medidas a serem tomadas para minimizar o desconforto emocional da mãe em função da coleta de conteúdo pessoal dos questionários, além do desconforto da criança que poderá ficar cansada ou chorosa durante o exame e a radiografia dos dentes; foi anexado TALE e TCLE. Os riscos da radiação foram descritos nos riscos da pesquisa e no TCLE e foi complementado o termo de consentimento.

As novas solicitações do CEP foram atendidas: como foi acrescentada mais uma etapa na metodologia do estudo, onde será coletada saliva da mãe e da criança para posterior análise microbiológica e ensaio imunoenzimático, foi acrescentado adequadamente o termo de constituição de biorrepositório, uma vez que será realizada coleta de saliva, que será armazenada até realização das análises previstas. Foi incluído no termo de consentimento a coleta de saliva.

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

Este parecer foi elaborado com base nos seguintes documentos anexados à Plataforma Brasil:

- Informações Básicas do Projeto;
- Carta-resposta às diligências;
- Parecer consubstanciado aprovado pelo departamento e pelo colegiado de pós-graduação em odontologia da FAO-UFMG;
- Termo de constituição de biorrepositório;
- Termo de consentimento do uso de banco de imagens, assinado pela Coordenadora do Serviço de Radiologia Odontológica Faculdade de Odontologia da UFMG;
- Anuência da Coordenadora da disciplina "Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência";
- Anuência do Laboratório de Interação Microrganismo-Hospedeiro do Departamento de Microbiologia do ICB/UFMG;
- TCLE;
- TALE;
- Projeto Detalhado / Brochura Investigador;
- Folha de Rosto.

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa "CONDIÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS DIAGNOSTICADAS COM A SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA: aspectos psicossociais associados" da pesquisadora responsável Profª Drª Ana Cristina Borges de Oliveira.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.770.174

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

Projeto de pesquisa aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1644106.pdf	25/05/2021 20:26:59		Aceito
Outros	Carta_Resposta_parecer.pdf	25/05/2021 20:20:05	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	25/05/2021 20:13:23	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	25/05/2021 20:13:13	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_SCZ.pdf	25/05/2021 20:12:54	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Biorrepositorio.pdf	25/05/2021 20:11:12	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_ICB.pdf	12/04/2021 13:39:39	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Outros	Aprovacao_Dept_Pos_Grad.pdf	07/10/2020 22:22:26	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_Radiologia_UFMG.pdf	07/10/2020 22:20:37	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e	Autorizacao_Disciplina.pdf	07/10/2020 22:19:44	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.770.174

Infraestrutura	Autorizacao_Disciplina.pdf	07/10/2020 22:19:44	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_CEP.pdf	07/10/2020 22:16:04	Ana Cristina Borges de Oliveira	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 11 de Junho de 2021

---

**Assinado por:**  
**Crissia Carem Paiva Fontainha**  
**(Coordenador(a))**

## ANEXO B – Termo de Autorização da Disciplina “Atenção Odontológica para Crianças e Adolescentes com Deficiência” da FAO-UFMG



Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Odontologia  
Departamento de Odontologia Social e Preventiva  
e-mail:odonto-osp@ufmg.br Telefone: (31) 3409-2442

Belo Horizonte, 10 de fevereiro de 2020.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG

Venho, por meio desta, informar que a aluna do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG, Leni Verônica de Oliveira Silva, está autorizada a realizar a coleta de dados da pesquisa “*Condição clínica e radiográfica da cavidade bucal de crianças diagnosticadas com a Síndrome Congênita do Zika: aspectos psicossociais associados*” durante as atividades da disciplina de graduação “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência.

Ressalto, no entanto, que para a realização da coleta de dados o projeto de pesquisa em questão deverá estar aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e deverá seguir todas as prerrogativas exigidas pelo COEP.

A handwritten signature in blue ink that reads 'Ana Cristina Borges de Oliveira'.

Ana Cristina Borges de Oliveira  
Profa. Associada  
Departamento de Odontologia Social e Preventiva da FO-UFMG  
Coordenadora da disciplina “Atenção odontológica para crianças e adolescentes com deficiência”

**ANEXO C – Termo de autorização do Laboratório de Patologia Bucal  
Experimental do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas  
da FAO/UFMG**



**Universidade Federal de Minas Gerais  
Faculdade de Odontologia  
Laboratório de Patologia Bucal Experimental**

Belo Horizonte, 05 de dezembro de 2021

**CARTA DE ANUENCIA**

O Laboratório de Patologia Bucal Experimental do Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas da FAO/UFMG concorda com a utilização do espaço para armazenamento e análises de amostras de saliva para a execução de parte do projeto "CONDIÇÃO CLÍNICA E RADIOGRÁFICA DA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS DIAGNOSTICADAS COM A SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA: aspectos psicossociais associados", coordenado pela Profa. ANA CRISTINA BORGES DE OLIVEIRA do Departamento de Odontologia Social e Preventiva da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Atenciosamente,

*Tarcília A. Silva*

---

Professora Dr<sup>a</sup>. Tarcília Aparecida Silva  
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas

## PRODUÇÃO INTELECTUAL

### Artigos publicados em periódicos

**SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; ABREU, L. G.; SOUZA, S. C. O. M.; *et al.* Demographic and Clinicopathologic Features of Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Carcinoma: a Brazilian Multicentre Study. *Head Neck Pathol.* v. 14, n. 4, p. 1-10, 2020. (Qualis A2)

AIRES, A. V.; KATO, C. N. A. O.; **SILVA, L. V. O.**; ANDRADE, R. S.; *et al.* Lingual Lymphangioma Ablation with High Power Diode Laser: A Case Report. *J Lasers Med Sci.*, v. 11, n. 2, p. 234-237, 2020. (Qualis A3)

MEIRELLES, D. P.; COUTO, A. M.; **SILVA, L. V. O.**; ABREU, L. G.; *et al.* Oral lymphatic malformations: A multicenter study of 208 cases and literature review. *Head Neck.* v. 43, n. 11, p. 3562-3571, 2021. (Qualis A1)

PASSOS, J. B.; COELHO, L. V.; DE ARRUDA, J. A. A.; **SILVA, L. V. O.**; *et al.* Oral myiasis: Analysis of cases reported in the English literature from 1990 to 2020. *Spec Care Dentist.* v. 41, n. 1, p. 20-31, 2021. (Qualis B1)

ABRANTES, T. C.; **SILVA, L. V. O.**; BARRA, S. G.; ABRAHAO, A. C.; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G. Phleboliths of the Head and Neck Region – A case report. *Ann Maxillofac Surg.* v. 12, n. 2, p. 231-233, 2022. (Qualis B1)

**SILVA, L. V. O.**; HERMONT, A. P.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Oral alterations in children with microcephaly associated to congenital Zika syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Spec Care Dentist.* v. 43, n. 2, p.184-198, 2023. (Qualis B1)

DE ARRUDA, J. A. A.; **SILVA, L. V. O.**; KATO, C. N. A. O.; PINHEIRO, J. J. V.; ABREU, L. G.; SILVA, T. A.; FERREIRA, M. V. L.; SOUZA, L. N.; MESQUITA, R. A. Management of oral leukoplakia with an 808-nm high-power diode laser: a single-center experience. *Lasers Med Sci.* v. 38, n. 141, p. 1-8, 2023. <https://doi.org/10.1007/s10103-023-03806-1>. (Qualis A2)

### Artigos submetidos

**SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; HASHIZUME, L. N.; ABREU, M. H. N. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Oral conditions of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome: cross-sectional study. *Braz Oral Res.* Artigo sob 2ª revisão do periódico em 13 de junho de 2023. (Qualis A2)

HEIMLICH, F. V.; KATO, C. N. A. O.; DE ARRUDA, J. A. A.; **SILVA, L. V. O.**; SOUZA, L. N.; FERREIRA, M. V. L.; PINHEIRO, J. J. V.; SILVA, T. A.; ABREU, L. G.; MESQUITA, R. A. Experience with 808-nm diode laser in the treatment of oral vascular anomalies: a case series. *Braz Oral Res.* Artigo submetido no periódico em 13 de junho de 2023. (Qualis A2)

### Artigos em andamento

**SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; OLIVEIRA, S. R.; SILVA, T. A.; ABREU, M. H. N. G.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Immunological condition of the oral cavity of children with microcephaly associated with congenital Zika syndrome. Artigo a ser submetido em Julho de 2023 no periódico *Archives of Oral Biology*. (Qualis A1)

CASTRO, W. H.; FELIX, F. A.; GUIMARÃES, L. M.; **SILVA, L. V. O.**; GOMES, C. C.; GOMEZ, R. S. Current diagnosis of non-ossifying fibroma of the mandible: pathological spectrum of a case report and literature overview. Artigo a ser submetido no periódico *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology and Oral radiology*. (Qualis A3)

FELIX, F. A.; **SILVA, L. V. O.**; ABREU, L. G.; DE SOUSA, S. F. Oral and maxillofacial lesions in patients with Virchowian Hanseniasis: A systematic review and meta-analysis. Artigo a ser submetido no periódico *Oral Diseases*. (Qualis A2)

### Resumos publicados em anais de eventos científicos

KATO, C. N. A. O.; AIRES, A. V.; **SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; SILVA, T. A.; MESQUITA, R. A. Photocoagulation with Diode Laser for an Oral Vascular Anomaly in a patient on anticoagulant therapy. In: 44º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral/ XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal/ XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2020, Rio de Janeiro. Nova Iorque: Elsevier, 2020. v. 129. p. e19.

**SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; SCHUCH, L. F.; DA COSTA, A. A. S.; FONSECA, F. P.; MESQUITA, R. A. Acquired Oral Syphilis: Report of 2 cases and Review of the Literature. In: 44º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral/ XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal/ XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2020, Rio de Janeiro. Nova Iorque: Elsevier, 2020. v. 129. p. e29.

PASSOS, J. B.; DE ARRUDA, J. A. A.; **SILVA, L. V. O.**; CASTRO, W. H.; BAIRES, F. E. C.; FONSECA, F. P.; MESQUITA, R. A. Nasopalatine Duct Cyst: A Case Report. In: 44º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral/ XV Reunión de la



Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal/ XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2020, Rio de Janeiro. Nova Iorque: Elsevier, 2020. v. 129. p. e55.

ABREU, P. T. R.; OLIVEIRA, S. R.; **SILVA, L. V. O.**; CRUZ, A. F.; MESQUITA, R. A.; SILVA, T. A.; FONSECA, F. P. Neurofibromatosis Type I (Von Recklinghausen Disease of the Skin): Case report. In: 44<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral/ XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal/ XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2020, Rio de Janeiro. Nova Iorque: Elsevier, 2020. v. 129. p. e85.

**SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; SCHUCH, L. F.; MONTEIRO, J. L. G. C.; SOBRAL, A. P. V.; MESQUITA, R. A. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: A Brazilian Collaborative Study of 4 cases. In: 44<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral/ XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal/ XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2020, Rio de Janeiro. Nova Iorque: Elsevier, 2020. v. 129. p. e144.

SCHUCH, L. F.; **SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; TARQUINIO, S. B. C.; AGUIAR, M. C. F.; VASCONCELOS, A. C. U. Focal Osteoporotic Marrow Defect: Multicenter Study and a Systematic Review. In: 44<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral/ XV Reunión de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal/ XII Congresso Brasileiro de Câncer Bucal, 2020, Rio de Janeiro. Nova Iorque: Elsevier, 2020. v. 129. p. e145.

**SILVA, L. V. O.**; ARRUDA, J. A. A.; ROMANACH, M. J.; NONAKA, C. F. W.; MARTINS, M. D.; GOMES, A. P. N.; TRIERVEILER, M.; MESQUITA, R. A. Aspectos demográficos e clínicopatológicos das queilites actínicas na população brasileira: um estudo multicêntrico. In: 36<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2019, Campinas. Brazilian Oral Research, 2019. v. 33. p. 49.

**SILVA, L. V. O.**; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G.; PORDEUS, I. A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Análise Radiográfica das Condições Dentárias e Maxilomandibulares em Indivíduos com Mucopolissacaridoses: um estudo comparativo. In: 37<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2020. Brazilian Oral Research, 2020. v. 34. p. 238.

**SILVA, L. V. O.**; HERMONT, A. P.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Alterações Orais e Maxilofaciais em Crianças com Microcefalia associada à Síndrome Congênita do Zika: Revisão Sistemática e Meta-análise. In: 38<sup>a</sup> Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2021, São Paulo. Brazilian Oral Research, 2021. v. 35. p. 57.

ABRANTES, T. C.; **SILVA, L. V. O.**; BARRA, S. G.; ABRAHAO, A. C.; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G. Flebólitos da Região da Cabeça e Pescoço: uma Revisão

Sistemática. In: 38ª Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2021, São Paulo. Brazilian Oral Research, 2021. v. 35. p. 522.

MEIRELLES, D. P.; COUTO, A. M.; **SILVA, L. V. O.**; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G.; AGUIAR, M. C. F. Benign Tumors of The Peripheral Nerve Sheath: A Retrospective Study from an Oral and Maxillofacial Pathology Service. In: 46º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral, 2021. Online. Nova Iorque: Elsevier, 2022. v. 134, n. 3, p. e194.

### **Apresentação de trabalho em eventos científicos**

SENA, L. S. B.; COUTO, A. M.; **SILVA, L. V. O.**; MEIRELLES, D. P.; MESQUITA, R. A.; AGUIAR, M. C. F.; NONAKA, C. F. W. Lesões orais relacionadas ao HPV em Indivíduos Adultos: Estudo retrospectivo de 567 casos. 3º Fórum Científico e Tecnológico em Odontologia de Juiz de Fora, 2020.

COUTO, A. M.; SENA, L. S. B.; **SILVA, L. V. O.**; MEIRELLES, D. P.; MESQUITA, R. A.; NONAKA, C. F. W.; AGUIAR, M. C. F. Lesões orais relacionadas ao HPV na população pediátrica: Estudo retrospectivo de 66 anos. 3º Fórum Científico e Tecnológico em Odontologia de Juiz de Fora, 2020.

MEIRELLES, D. P.; COUTO, A. M.; **SILVA, L. V. O.**; MESQUITA, R. A.; AGUIAR, M. C. F. Malformações linfáticas orais: Estudo descritivo retrospectivo. 3º Fórum Científico e Tecnológico em Odontologia de Juiz de Fora, 2020.

**SILVA, L. V. O.**; MEIRELLES, D. P.; COUTO, A. M.; ABREU, L. G.; MESQUITA, R. A.; AGUIAR, M. C. F. Tumores benignos da bainha do nervo periférico em região maxilofacial: Um estudo descritivo retrospectivo. 3º Fórum Científico e Tecnológico em Odontologia de Juiz de Fora, 2020.

**SILVA, L. V. O.**; CARNEIRO, N. C. R.; ABREU, L. G.; PORDEUS, I. A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Análise Radiográfica das Condições Dentárias e Maxilomandibulares em Indivíduos com Mucopolissacaridoses: um estudo comparativo. 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2020.

MEIRELLES, D. P.; COUTO, A. M.; **SILVA, L. V. O.**; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G.; AGUIAR, M. C. F. Benign Tumors of the Peripheral Nerve Sheath: A Retrospective Study from an Oral and Maxillofacial Pathology Service. 46º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral, 2021.

**SILVA, L. V. O.**; HERMONT, A. P.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Crianças com Microcefalia associada à Síndrome Congênita do Zika: Revisão Sistemática das Alterações Orais e Maxilofaciais. 38ª Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2021.

ABRANTES, T. C.; **SILVA, L. V. O.**; BARRA, S. G.; ABRAHAO, A. C.; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G. Flebólitos da Região da Cabeça e Pescoço: uma Revisão Sistemática. 38ª Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 2021.

MEIRELLES, D. P.; COUTO, A. M.; **SILVA, L. V. O.**; MESQUITA, R. A.; ABREU, L. G.; AGUIAR, M. C. F. Malformações linfáticas orais: Revisão da Literatura acerca das Principais Características Demográficas e Clínicas. XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2021.

**SILVA, L. V. O.**; HERMONT, A. P.; MARTINS, C. C.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Alterações Orais e Maxilofaciais em Crianças com Microcefalia associada à Síndrome Congênita do Zika: Revisão Sistemática e Meta-análise. XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2021.

**SILVA, L. V. O.**; DE ARRUDA, J. A. A.; SILVA, T. A.; BORGES-OLIVEIRA, A. C. Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with Prenatal Maternal Sars-Cov-2: A Report of Oral Manifestations. 47º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral, 2022.

### **Participação em eventos**

36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. 2019.

Webinar: ODONTOLOGIA PARA PACIENTES COM NECESSIDADES ESPECIAIS EM TEMPOS DE PANDEMIA. 2020.

Conferência Correlação Clínico-patológica de Lesões Bucais da Jornada Nacional Online de Estomatologia da Liga Acadêmica de Estomatologia da Universidade Federal do Paraná. 2020.

Conferência Laser e Terapia fotodinâmica no Atendimento do Paciente Oncológico da Jornada Nacional Online de Estomatologia da Liga Acadêmica de Estomatologia da Universidade Federal do Paraná. 2020.

I Webinar Inovações do tratamento clínico à bioengenharia de tecidos nas malformações congênitas. 2020.

I Reunião Online de Odontologia e COVID-19. 2020.

Impacto da Pandemia na Pesquisa Odontológica. 2020.

I Encontro Online de Diagnóstico Oral e Maxilofacial. 2020.

I Congresso Online de Medicina de Emergência contra o COVID-19 (COMECC19). 2020.

Desmistificando as Análises de Dados em Revisão Sistemática. 2020.

Controle de Infecção na Prática Odontológica Frente aos Desafios da COVID-19. 2020.

3º Fórum Científico e Tecnológico em Odontologia de Juiz de Fora.

37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica.

XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. 2021.

II Encontro Científico Online de Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais. 2021.

I Fórum Latino Americano em Prevenção Primária de Câncer na América Latina e Caribe. 2021.

38ª Reunião Anual Virtual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. 2021.

46º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral. 2021.

I Simpósio de Odontologia Hospitalar, Oncologia e Prótese Buco-Maxilo-Facial da FAO-UFMG. 2021.

Palestra “Manejo Odontológico de Pacientes com Necessidades Especiais: Desmistificando o atendimento clínico”. FAO-UFMG. 2021.

47º Congresso Brasileiro de Estomatologia e Patologia Oral, 2022.

II Simpósio de Odontologia Hospitalar, Oncologia e Prótese Buco-Maxilo-Facial da FAO-UFMG. 2022.

### **Participação em cursos**

Curso “Câncer Bucal” do Programa de Educação Continuada do Portal Educação (Carga horária: 80h).

Curso “Teleeducação e Telediagnóstico em Estomatologia e Patologia Oral: Como estão as Evidências Científicas?”. 37ª Reunião Anual da SBPqO 2020.

I Curso de Biossegurança na Prática Odontológica no Contexto da Pandemia COVID-19 promovido pela Faculdade de Odontologia da UFMG no período de 10 de Dezembro de 2020 a 10 de Janeiro de 2021, perfazendo carga horária de 20 horas.

I Curso de Extensão “Técnicas Laboratoriais para Pesquisa e Diagnóstico” promovido pela Faculdade de Odontologia da UFMG no período de 24 a 27 de Agosto de 2021, perfazendo carga horária de 12 horas.

I Curso de Atualização em Estomatologia: Patologia de Glândulas Salivares promovido pela Faculdade de Odontologia da UFMG no período de 07 de Março de 2020 a 25 de Abril de 2023, perfazendo carga horária de 20 horas.

### **Participação em Bancas de Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC)**

**SILVA, L. V. O;** MOSCONI, C.; SANTOS, R. G. Participação em banca de Adny Castelo Tavares e Priscilla Brandão Rodrigues. Utilização De Tomografia Computadorizada De Feixe Cônico Em Planejamento Cirurgico De Exodontia De Terceiros Molares Em Íntimo Contato Com O Nervo Alveolar Inferior. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia Bacharelado) – Centro Universitário União de Goyazes.

**SILVA, L. V. O;** MOSCONI, C.; SANTOS, R. G. Participação em banca de Gabriella Mendes Vieira e Mayara Karla Galvão Diniz Gomes. Enucleação Cirúrgica De Cisto Dentígero De Grandes Proporções Associado A Primeiro Pré-Molar Inferior Incluso: Relato De Caso. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia Bacharelado) – Centro Universitário União de Goyazes.

### **Avaliação de trabalhos científicos em eventos**

Membro da Comissão Avaliadora de trabalhos submetidos por alunos de Graduação – XXIX Semana de Iniciação Científica da UFMG. Outubro. 2020. Plataforma Teams®.

Membro da Comissão de Avaliação de trabalhos submetidos por alunos de Graduação – XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG. Junho. 2021. Plataforma Teams®.

Membro da Comissão de Avaliação de trabalhos de alunos de Graduação – XV Encontro Científico da Faculdade de Odontologia da UFMG. Junho. 2021. Plataforma Teams®.

### **Membro de corpo editorial**

Frontiers in Dental Medicine, 2022 – atual.

### **Revisor de periódico**

Parecerista ad-hoc. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, 2020.  
Parecerista ad-hoc. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2020  
Parecerista ad-hoc. *Revista Odontologia Clínico-científica do CRO-PE*, 2020 – 2021.  
Parecerista ad-hoc. *Brazilian Oral Research*, 2020-2021.  
Parecerista ad-hoc. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2021.  
Parecerista ad-hoc. *Clinical Case Reports*, 2022.  
Parecerista ad-hoc. *Oral Diseases*, 2021 – atual.

### **Atuação Docente**

#### Graduação

2019/ 2º semestre – Atuação na Clínica de Estomatologia (45h).

Palestra “Câncer de lábio: como prevenir?” no I Simpósio de Câncer Bucal da Faculdade ALFA UNIPAC (Teófilo Otoni – MG) no dia 09 de Junho de 2021. Plataforma Youtube®

Aula “Queilite actínica e carcinoma de células escamosas de lábio: um estudo multicêntrico” para a Liga Acadêmica de Estomatopatologia da Faculdade de Odontologia de Pernambuco (LAEP – FOP/UPE) no dia 02 de Agosto de 2022.

Aula “Zika e o contínuo impacto na sociedade” para a Liga Acadêmica de Diagnóstico Bucal (LIAD) do Centro Universitário UniGoyazes no dia 27 de Outubro de 2022.

2022/ 2º semestre – Monitoria Voluntária na disciplina “OSP 039 - Atenção odontológica para crianças e adolescentes” (30 h).

## Extensão

Rede Científica Odonto Brasil – RECOB – REDEODONTOCOVID

Projeto de extensão da Faculdade de Odontologia da USP – São Paulo

Coordenação: Prof<sup>a</sup> Karem Lopez Ortega

Grupo de professores universitários de todo o Brasil que se uniram, construindo uma rede cujo objetivo foi divulgar, pela rede social Instagram, através de postagens regulares bem elaboradas e com linguagem acessível, informações baseadas em evidências científicas sobre a COVID-19 para profissionais de odontologia, sanando dúvidas referentes ao tema, para que ele possa aplicar o conhecimento científico na sua atuação clínica, bem como ser também um disseminador de informações sobre prevenção dessa doença. 2021/ 2022.