



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE ODONTOLOGIA

IARA MATOS LIMA

**MANIFESTAÇÕES BUCAIS RELACIONADAS À SÍNDROME CONGÊNITA
DO ZIKA VÍRUS: REVISÃO DE LITERATURA**

FORTALEZA
2021

IARA MATOS LIMA

MANIFESTAÇÕES BUCAIS RELACIONADAS À SÍNDROME CONGÊNITA DO
ZIKA VÍRUS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Coordenação do Curso de
Odontologia da Universidade Federal do
Ceará como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Área de concentração: Odontopediatria.
Orientador: Prof^a Dra. Patrícia Leal
Dantas Lobo.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L698m Lima, Iara Matos.
Manifestações bucais relacionadas à Síndrome Congênita do Zika Vírus: Revisão de
Literatura / Iara Matos Lima. – 2021.
35 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará,
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2021.
Orientação: Profa. Dra. Patrícia Leal Dantas Lobo.

1. Zika vírus. 2. microcefalia. 3. manifestações bucais. I. Título.

CDD 617.6

IARA MATOS LIMA

MANIFESTAÇÕES BUCAIS RELACIONADAS À SÍNDROME CONGÊNITA DO
ZIKA VÍRUS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado à Coordenação do Curso de
Odontologia da Universidade Federal do
Ceará como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em
Odontologia.

Área de concentração: Odontopediatria.

Orientador: Prof^a Dra. Patrícia Leal
Dantas Lobo.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Patrícia Leal Dantas Lobo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Me. Bianca Palhano Toscano Leite
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Me. Luíza Lassi de Araújo Lopes
Centro Universitário Christus

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor de meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia, ao meu pai Hélio Júnior e à minha mãe Rejane.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Rejane Mórgana Matos Silva, que dedicou a sua vida para que eu estivesse aqui. Que renunciou tanto para que eu tivesse tudo de melhor que ela pudesse oferecer. Obrigada por todos os incentivos e todos os ensinamentos na época da escola, hoje eu enxergo que sem isso, eu não chegaria onde cheguei.

Ao meu pai, Francisco Hélio de Oliveira Lima Júnior, que sempre esteve ao meu lado para aplaudir a menor conquista que fosse. Obrigada por todos os ensinamentos e pelo apoio que você sempre me deu. Hoje eu posso dizer que todas as noites não dormidas devido ao seu trabalho, para que você pudesse ter condições de me proporcionar o melhor possível, não foram em vão.

Ao meu irmão Abraão Matos Lima, que me fez enxergar e amar a odontopediatria. E ao meu irmão Miguel Matos Lima, que nos deixou repentinamente, mas que nos deixou lições muito importantes sobre o amor.

À minha avó, Maria Neurimar Matos Silva, que dedica anos de sua vida às suas filhas e aos seus netos. Obrigada por tudo que você fez e faz por mim. Serei eternamente grata aos seus ensinamentos.

À minha segunda mãe, Maria dos Santos Veras Sousa, que está ao meu lado em todas as situações, me dando forças e segurando a minha mão. Sou muito grata por tudo. Hoje eu também estou aqui graças a você, que sempre me educou e me ajudou nos piores momentos da vida. Obrigada por todas as vezes que você me acolheu como filha.

À minha avó, Ivanda Carneiro, por todo o amor que sempre demonstrou ter.

Aos meus tios e tias, em especial ao meu tio Magno, por todo o orgulho que tiveram em cada passo que trilhei.

Ao meu noivo, Alexson Moreira Lemos, que está ao meu lado nos melhores e piores momentos da vida. Sem seu apoio, tudo teria sido mais difícil. Obrigada pelos esforços que você faz para me ver feliz. Amo muito você.

À minha orientadora, Patrícia Leal Dantas Lobo, a quem tenho como um grande modelo de profissional e de ser humano. O seu amor pelo que faz é incrível.

À minha dupla, que me apoiou e me ajudou a superar momentos críticos da vida universitária.

Por fim, a Deus, pela minha vida, e por me fazer provar do Seu amor nos mínimos detalhes.

RESUMO

Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus, transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Seu contágio se dá diretamente pelas picadas dos mosquitos ou através da transmissão vertical, por via sexual, transfusão sanguínea ou exposição em laboratório. Sua transmissão ocorre predominantemente em áreas subtropicais e tropicais. Isso explica o surto de ZIKV iniciado no ano de 2014, que se espalhou rapidamente pelos países do Pacífico e América do Sul. Nos anos de 2015 e 2016, o ZIKV já estava disseminado em grande parte do país, sobretudo na região Nordeste. Porém, o registro do vírus no país só chamou a atenção a partir do segundo semestre de 2015, depois do nascimento de centenas de bebês com microcefalia. De acordo com estudos atuais, o vírus apresenta neurotropismo e, essa descoberta gerou hipóteses de que outros tecidos com origem embriológica semelhante também poderiam sofrer alterações, como os tecidos orais. Com isso, o objetivo deste trabalho consiste em explanar, através de uma revisão de literatura, as manifestações bucais relacionadas à Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZV), além de, com a evidente necessidade de acompanhamento odontológico, facilitar a prevenção, promoção e reabilitação da saúde desses pacientes. Para tal, foi realizada uma revisão bibliográfica buscando textos publicados entre 2016 e 2021, nas bases de dados PubMed e Periódicos Capes, utilizando-se os seguintes descritores, combinados de dois a dois: “Zika vírus”, “microcefalia” e “manifestações bucais”, assim como os respectivos termos em inglês: “Zika virus”, “microcephaly” e “oral manifestations”. Foram encontrados 765 artigos e, após leitura dos títulos e aplicação dos critérios de inclusão, considerando publicações dos anos de 2016 a 2021, nos idiomas português e inglês e que exploravam as manifestações bucais em crianças que sofreram exposição fetal ao ZIKV, totalizaram-se 50 artigos. Foram lidos os resumos e desconsideradas as duplicidades, totalizando 43 artigos que foram lidos de forma integral. Ademais, foram incluídas duas cartilhas do Ministério da Saúde. Foram excluídos os artigos que fugiam do tema proposto. Com isso, devido ao alto índice de crianças com possíveis manifestações bucais após a infecção materna pelo ZIKV, como modificação na cronologia e sequência de erupção dentária, hipoplasia de esmalte e alterações anatômicas, é provável que essas alterações caracterizem, também, a SCZV. É de extrema importância que os

cirurgiões dentistas estejam capacitados para proporcionar um atendimento de excelência e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Zika vírus; microcefalia; manifestações bucais.

ABSTRACT

Zika Virus (ZIKV) is an arbovirus, transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. Its contagion occurs directly through mosquito bites or through vertical transmission, through sex, blood transfusion or exposure in the laboratory. Its transmission occurs predominantly in subtropical and tropical areas. This explains what about ZIKV started in 2014, which quickly spread to the countries of the Pacific and South America. In the years of 2015 and 2016, ZIKV was already widespread in a large part of the country, especially in the Northeast region. However, the record of the virus in the country only drew attention from the second half of 2015, after the birth of lactating babies with microcephaly. According to current studies, the virus has neurotropism and this discovery led to hypotheses that other tissues with similar embryological origin also undergo changes, such as oral tissues. Thus, the objective of this work is to explain, through a literature review, how oral manifestations related to the Congenital Zika Virus Syndrome (SCZV), in addition to, with the need for dental follow-up, to facilitate the prevention, promotion and rehabilitation of the health of these patients. To this end, a literature review was carried out searching for texts between 2016 and 2021, in the PubMed and Capes Periodicals databases, using the following descriptors, combined in pairs: “Zika vírus”, “microcefalia” and “manifestações bucais”, as well as the respective terms in English: “Zika virus”, “microcephaly” and “oral manifestations”. A total of 765 articles were found and, after reading the titles and applying the inclusion criteria, considering publications from the years 2016 to 2021, in Portuguese and English and that explored oral manifestations in children who suffered fetal exposure to ZIKV, a total of 50 articles. Abstracts were read and duplications were disregarded, totaling 43 articles that were read in full. Furthermore, two brochures from the Ministry of Health were included. Articles that did not follow the proposed theme were excluded. Thus, due to the high rate of children with possible oral manifestations after maternal ZIKV infection, such as changes in the chronology and sequence of tooth eruption, enamel hypoplasia and anatomical changes, it is likely that these changes also characterize an SCZV. It is extremely important that the chosen dental surgeons are able to provide excellent care and consequently improve the quality of life of these patients.

Keywords: Zika virus; microcephaly; oral manifestations.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
3	METODOLOGIA	14
4	REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1	Síndrome congênita do Zika vírus	16
4.2	Microcefalia – definição, etiologia e epidemiologia	17
4.3	Microcefalia e Zika vírus	19
4.4	Associação entre Zika vírus e manifestações bucais	20
4.4.1	<i>Cronologia e sequência de erupção</i>	20
4.4.2	<i>Zika vírus X salivação</i>	22
4.4.3	<i>Zika vírus X hipoplasia</i>	23
4.4.4	<i>Zika vírus X alterações anatômicas</i>	24
5	DISCUSSÃO	27
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
	REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Zika vírus (ZIKV) durante o período gestacional gera uma série de desordens neurológicas, musculoesqueléticas e sensoriais na criança, denominada de Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZV) (GUSMÃO et al., 2020).

O ZIKV é um vírus de RNA de fita simples, pertencente ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae* (HASAN et al., 2019) e pode causar severo comprometimento da estrutura e funcionamento do sistema nervoso central, assim como de outros sistemas do organismo (GUSMÃO et al., 2020).

Da mesma forma que a chikungunya e a dengue, o ZIKV é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti* e há também uma forte suspeita de transmissão através do mosquito *Aedes albopictus* (GARDNER et al., 2017). Além de ser transmitido diretamente pelos mosquitos da espécie *Aedes* (*Stegomyia*), a transmissão do ZIKV também pode ser vertical, durante a gestação ou no momento do parto, por via sexual, por transfusão sanguínea ou exposição em laboratório (LINDSEY et al., 2020). Ademais, o RNA viral foi detectado em diversos fluidos corporais, tais como sêmen e saliva, dentre outros (OSUNA E WHITNEY, 2017).

Quando a mãe é infectada, em aproximadamente 80% dos casos a infecção pelo vírus Zika é assintomática e, quando sintomática, os sinais e sintomas predominantes são erupção macular ou papular, febre, na maioria das vezes de baixo grau, artralgia, fadiga, conjuntivite não purulenta ou hiperemia conjuntival, mialgia e cefaleia, porém os sintomas podem mimetizar os de outras doenças como a chikungunya e a dengue (BARZON et al., 2016).

Após um período de alta infecção, pelo ZIKV em gestantes, começaram a surgir, durante o período de 2015 a outubro de 2019, cerca de 3500 casos de SCZV confirmados, além do aumento considerável de recém-nascidos portadores de microcefalia. Além disso, anomalias neurológicas como ventriculomegalia, microcalcificações, hemisférios cerebrais assimétricos, dentre outros, também estão relacionadas com as infecções pelo vírus Zika na vida intrauterina, mesmo em crianças sem microcefalia (LEÃO et al., 2017; ZORRILLA et al., 2017).

As modificações de desenvolvimento em crianças com SCZV também podem resultar em manifestações bucais, gerando uma morbidade significativa que também pode afetar o bem-estar e a qualidade de vida, como doenças periodontais, má-oclusão, micrognatia, disfagia, alterações no palato, obstrução das vias aéreas,

problemas de fonação e bruxismo (LEITE E VARELIS, 2016; MARINHO et al., 2020). Além disso, alterações no desenvolvimento dentário também podem ocorrer, afetando a maturação do esmalte dentário, resultando em hipoplasia do esmalte, cronologia de erupção dentária modificada e variações na sequência de erupção dentária, aumento da salivação e higienização bucal dificultada, o que deixa a cavidade oral mais suscetível ao aumento da placa bacteriana e cárie (GUSMÃO et al., 2020; SIQUEIRA et al., 2020). Apesar desses achados, ainda existem muitas lacunas na compreensão da SCZV, principalmente sua relação com a saúde bucal do indivíduo (MARINHO et al., 2020). Com isso, o atendimento multiprofissional, tanto na atenção primária quanto na especializada, são de extrema importância (BRASIL, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Relatar as principais manifestações bucais em crianças que sofreram exposição fetal ao vírus Zika, através de um levantamento bibliográfico.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar a presença de alterações bucais relacionadas à formação dentária;
- Observar se há modificação na cronologia e sequência de erupção dentária;
- Analisar a relação entre o ZIKV e o aumento da salivação;
- Observar a ligação entre a dificuldade de higiene bucal em crianças que apresentaram exposição fetal ao ZIKV e o aumento da incidência de cárie dentária e exposição à placa bacteriana;
- Observar a ligação entre SCZV e hipoplasia;
- Observar a ligação entre SCZV e alterações anatômicas bucais.

3 METODOLOGIA

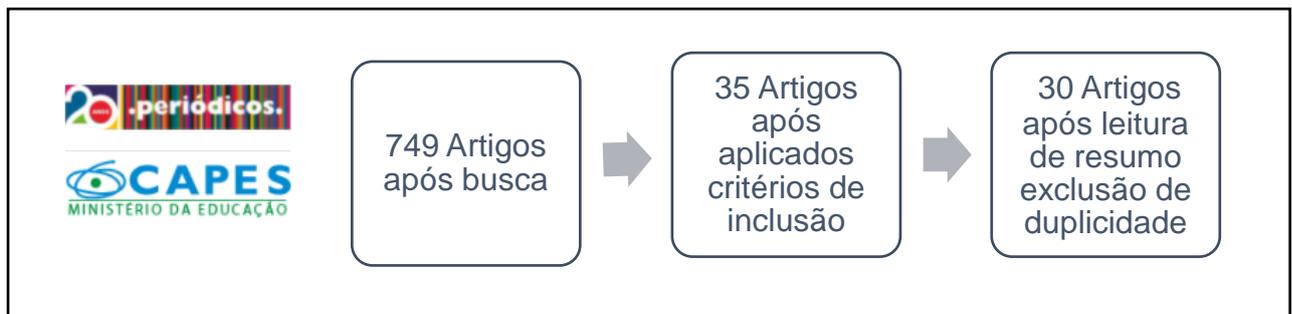
Essa pesquisa é caracterizada por apresentar uma abordagem descritiva a partir de uma revisão de literatura e tem como objetivo elucidar o conhecimento sobre as manifestações bucais relacionadas à crianças que foram expostas ao vírus Zika durante a gestação.

A pesquisa se deu mediante consulta às seguintes bases de dados: PubMed e Periódicos Capes, utilizando-se os seguintes descritores, combinados de dois a dois: “Zika vírus”, “microcefalia” e “manifestações bucais”, assim como os respectivos termos em inglês: “Zika virus”, “microcephaly” e “oral manifestations”. Todos os termos utilizados estão devidamente cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e MeSH.

Como critérios de inclusão, foram consideradas todas as publicações dos anos de 2016 a 2021, veiculadas nos idiomas português e inglês, que explorassem as manifestações bucais em crianças que sofreram exposição fetal ao vírus Zika. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos que não abordassem o tema em questão.

Ao realizar pesquisa em cada base de dados com os descritores citados anteriormente, encontrou-se um total de 765 artigos. Após leitura dos títulos e aplicação dos critérios de inclusão totalizaram-se 50 artigos. Com a leitura dos respectivos resumos e desconsideradas as duplicidades, encontrou-se um total final de 43 artigos que foram lidos de forma integral. Ademais, foram incluídas duas cartilhas do Ministério da Saúde relacionadas ao tema, como ilustra a Figura 1.

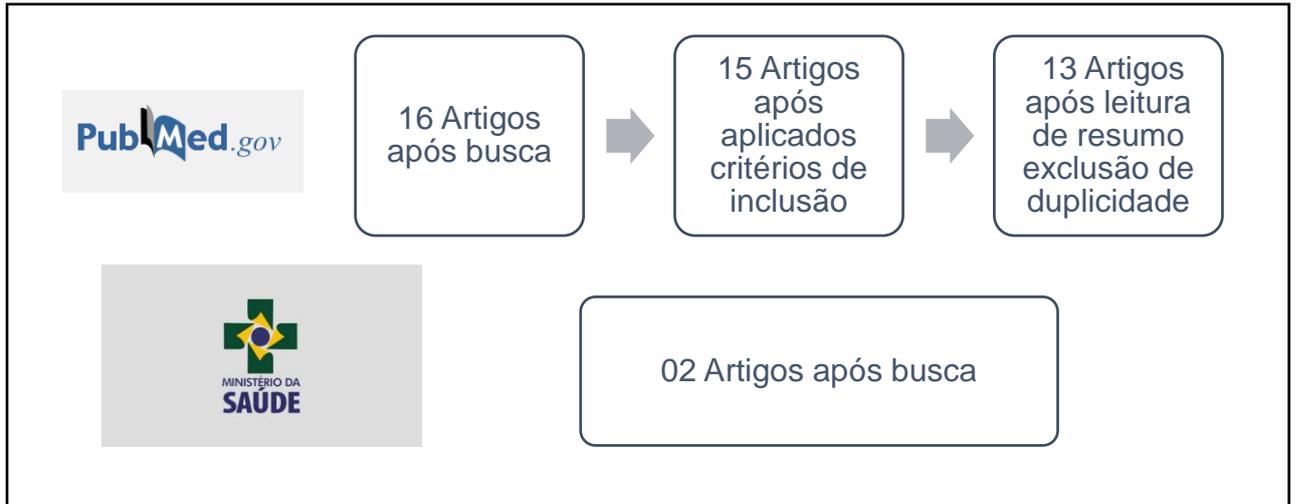
Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados nas bases de dados. (continua)



Fonte: elaborado pelo autor.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados nas bases de dados.

(conclusão)



Fonte: elaborado pelo autor.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Síndrome congênita do Zika vírus

O ZIKV foi detectado pela primeira vez em primatas não humanos em Uganda, em 1947, na floresta de Zika, caracterizando assim o nome do vírus. A ocorrência de evidências sorológicas em humanos só foi descrita a partir de 1951, ocorrendo, até 2013, apenas relatos de epizootias e epidemias restritas à África, sudeste da Ásia e ilhas do Pacífico (GUSMÃO et al., 2020).

A pandemia de ZIKV explodiu no final de 2014, tendo, em março de 2016, 26 países acometidos pelo vírus, incluindo o Brasil, que liderou a lista de países afetados, com cerca de 1,5 milhão de casos (FOCOSI et al., 2016). O primeiro caso de Zika vírus relatado nas Américas foi no Brasil, em março de 2015. A propagação do ZIKV pelo mundo fez com que, em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse “Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional” (PATTERSON et al., 2016).

A dissipação geográfica do vírus acontece quando pessoas infectadas viajam de regiões afetadas para outras onde não há o estabelecimento local da doença, nas quais as espécies de vetores tenham estabelecido populações (GARDNER et al., 2017).

Durante muito tempo, o ZIKV não era conhecido por desencadear doenças graves ou hospitalizações, até ocorrer o surto na Polinésia Francesa em 2013-2014, quando tiveram relatos de complicações neurológicas e autoimunes, como a síndrome de Guillain-Barré (GBS) (PATTERSON et al., 2016).

A SCZV é uma doença com etiologia teratogênica infecciosa. Esse termo tem sido utilizado para descrever as manifestações provocadas pelo ZIKV, morfológicas e funcionais, que são déficit neurológico, anomalias do crânio, cérebro e olhos e contrações das articulações congênitas, sendo a microcefalia o seu achado mais significativo (TAHOTNÁ E BRUCKNEROVÁ, 2018).

O ZIKV foi causador de menos de 20 infecções humanas registradas durante muitos anos. Em 1947, na África, ocorreu o primeiro isolamento do vírus Zika, encontrado no sangue de um macaco *rhesus* (MUSSO E GUBLER, 2016), durante a realização de pesquisas sobre o vírus da febre amarela. Porém, a

existência de evidências sorológicas em humanos só foi documentada no ano de 1952, na Uganda e na República Unida da Tanzânia (FAIZAN et al., 2016).

Somente no ano de 2007 houve o primeiro grande surto de ZIKV, nas ilhas Yap, uma parte dos Estados Federados da Micronésia, caracterizando o início da disseminação além das regiões da África e Ásia. Já em 2013-2014, ocorreu uma grande epidemia de Zika vírus na Polinésia Francesa, possivelmente decorrente de uma união do baixo nível de imunidade ao ZIKV e a elevada densidade de mosquitos vetores na localidade, atingindo cerca de 11% da população (SONG et al., 2017).

Com isso, em outubro de 2014, os primeiros casos suspeitos de ZIKV foram notificados no estado do Rio Grande do Norte, caracterizado como um surto de erupção de procedência desconhecida. Nos anos de 2015 e 2016, o ZIKV já estava disseminado em grande parte do país, sobretudo na região Nordeste. De acordo com estudos, a entrada do vírus Zika no Brasil foi em Pernambuco, durante a Copa das Confederações de 2013, se espalhando para outros estados. Essa prevalência se deve, provavelmente, às más condições socioeconômicas e sanitárias de uma parte considerável da população nordestina (PEITER et al., 2020).

4.2 Microcefalia - definição, etiologia e epidemiologia

O período intrauterino é uma etapa crítica para o crescimento e desenvolvimento dos órgãos e tecidos fetais e os danos sofridos durante esta fase interferem diretamente nesse processo (TRIGUEIRO et al., 2019). Dentre as várias anomalias do neurodesenvolvimento embrionário existentes em mamíferos, encontra-se a microcefalia, que tem como características principais uma redução significativa no tamanho do cérebro e déficit intelectual (WEN et al., 2017). A microcefalia geralmente é definida pelo fato de um nascido vivo apresentar um perímetro cefálico de 2 a 3 DP (desvio-padrão) abaixo da média, consertado para idade e sexo (LOCKWOOD et al., 2016), sendo comumente classificada como microcefalia primária, por ter principalmente causas genéticas, ou microcefalia secundária, que tem causas não genéticas, como infecção ou impedimento da vasculatura cerebral (BOEUF et al., 2016). Esse distúrbio é causado devido à insuficiência na proliferação ou morte de células-tronco neurais ou neurônios, resultando em um córtex cerebral reduzido (KUADKITKAN, 2020). A taxa de

envolvimento fetal é mais alta quando a infecção ocorre durante o primeiro trimestre de gravidez, por conta do alto potencial de diferenciação celular nesta fase (DE OLIVEIRA MELO, 2016; DUARTE et al., 2017).

As consequências da microcefalia dependem de sua etiologia e da idade em que ocorreu o evento, quanto mais cedo acontecer a infecção, mais graves são as anomalias que podem acometer o sistema nervoso central (TRIGUEIRO et al., 2019). De acordo com o estudo realizado por Adachi e colaboradores (2020), bebês com microcefalia apresentaram taxas consideravelmente altas de convulsões, disfagia, alterações em exames neurológicos, morfológicos e oftalmológicos e estudos de neuroimagem anormais. As anormalidades oculares variaram de 69% a 77%, as auditivas de 23% a 33% e calcificações intracerebrais foram relatadas com taxa de 35% a 100%. Segundo Félix e Farias (2019), crianças com microcefalia podem exibir atraso no desenvolvimento e déficits intelectuais, convulsões, limitações físicas e deficiências auditivas e visuais, porém, o desenvolvimento neurológico normal também pode ocorrer.

O Intergrowth (Estudo Internacional de Crescimento Fetal e do Recém-Nascido: Padrões para o Século 21) foi desenvolvido por uma equipe multidisciplinar de mais de 300 pesquisadores e clínicos de 27 instituições em 18 países do mundo, através do Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o século 21 (Intergrowth-21st), tendo como finalidade a determinação de normas internacionais de crescimento e desenvolvimento de recém-nascidos, além de proporcionar novas formas de classificação de bebês prematuros e pequenos para a idade gestacional (BRASIL, 2016).

Com isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou novos critérios para medir o perímetro cefálico e detectar possíveis casos de bebês com microcefalia, sendo, em meninos, a medida igual ou inferior a 31,9 cm e, em meninas, igual ou inferior a 31,5 cm, sendo válidos para crianças nascidas com 37 ou mais semanas de gestação (BRASIL, 2016). Essa medição deve ser realizada 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida, utilizando uma fita métrica inelástica em torno da nuca da criança, posicionada acima das sobrancelhas e orelhas, analisando o valor de acordo com a Tabela do Intergrowth (BRASIL, 2016).

A etiologia da microcefalia é muito complexa e multifatorial, estando relacionada com fatores genéticos e ambientais, como exposição a produtos químicos tóxicos, radiação, anormalidades genéticas, desnutrição grave durante a vida fetal, alguns distúrbios metabólicos ou infecções congênitas, tais como toxoplasmose, rubéola, herpes, sífilis, citomegalovírus e HIV (WANG E LING, 2016). Além disso, a microcefalia também pode originar-se após o nascimento (FÉLIX E FARIAS, 2019).

4.3 Microcefalia e Zika vírus

Estudos apontam que a infecção causada pelo ZIKV durante a gravidez é responsável por danos cerebrais, caracterizados principalmente por diminuição do desenvolvimento cortical e atrofia cerebral. Essa atrofia cerebral pode ser atribuída à interferência na formação e migração neuronal durante a embriogênese cerebral. Além disso, pode-se atribuir a isto outros fatores associados à imunidade e à nutrição materna como interferentes na transmissão vertical do ZIKV, assim como os fatores individuais que interferem no desenvolvimento da placenta, e devem ser mais investigados (DE OLIVEIRA MELO et al., 2016).

De Oliveira Melo e colaboradores (2016) acompanharam 11 pacientes neonatos com infecção congênita pelo vírus Zika e observaram que, embora tenha havido dano variável resultante de lesões cerebrais associadas à infecção congênita por ZIKV, um padrão comum de atrofia cerebral e alterações associadas a distúrbios na migração neuronal puderam ser observados. Alguns pacientes apresentavam atrofia cerebral leve e calcificações e outras más formações mais graves, como ausência do tálamo e lisencefalia.

De acordo com um estudo de Schuler-Faccini e colaboradores (2016), realizado com 35 bebês, 26 mães de crianças nascidas com microcefalia apresentaram erupção cutânea durante o primeiro ou segundo trimestre de gestação e todas elas estiveram em áreas onde o vírus Zika estava presente. Dessa forma, foi sugerida uma possível relação entre o surto de ZIKV na região Nordeste e o aumento acentuado do número de crianças nascidas com microcefalia associada a danos cerebrais geralmente observados em infecções congênitas.

Além disso, de acordo com Leão e colaboradores (2017), o ZIKV anula a neurogênese e sua demonstração no tecido cerebral fetal fortalece a ligação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia. Sendo a microcefalia congênita um defeito raro, com prevalência de nascimento de aproximadamente seis casos por 10.000 nascidos vivos, a associação temporal e geográfica entre a doença pelo ZIKV e os casos de microcefalia no Brasil, tem grande importância.

Além da microcefalia, várias outras alterações são relatadas a partir da infecção congênita pelo ZIKV, como baixo peso ao nascer, desproporcionalidade do rosto, defeitos de deglutição, hipertonia, tremores, convulsões e defeitos auditivos. Além disso, pode haver a manifestação de graves problemas nas articulações e diversas anormalidades oculares (LEÃO et al., 2017).

A microcefalia grave observada na SCZV é um achado mais destrutivo do que o visto em muitas formas genéticas de microcefalia, caracterizado pela morte e necrose maciça de células neuronais. Apesar disso, os bebês podem nascer com características de aparência normal, mas podem desenvolver atrasos no desenvolvimento neurológico e deficiências no decorrer da vida (ZORRILA et al., 2017).

4.4 Associação entre Zika vírus e manifestações bucais

4.4.1 Cronologia e sequência de erupção

A dentição decídua exerce um papel crucial no desenvolvimento infantil, principalmente por estar relacionada à mastigação, fala, respiração, nutrição, qualidade de vida e por assegurar que os dentes permanentes terão um espaço necessário para sua erupção. Durante a vida intrauterina, há o início do desenvolvimento eruptivo e, por volta do 6º mês de vida, os dentes tendem a começar a irromper na cavidade oral. Esse processo termina entre 24 e 30 meses. Porém, fatores como raça, genética, localidade geográfica, sexo, tipo de amamentação e algumas condições sistêmicas podem modificar o processo eruptivo. Ademais, a prematuridade, suplementação nutricional e problemas na gestação, tais como traumas, quedas, doenças maternas, tabagismo, uso exacerbado de álcool e outras drogas também podem influenciar na cronologia de erupção dentária (D'AGOSTINO et al., 2020).

Geralmente, a sequência de erupção se inicia pelos incisivos centrais inferiores, com idade média entre 6 a 12 meses e tem fim após a irrupção dos segundos molares inferiores, com idade média entre 20 e 30 meses. Além disso, a erupção dos dentes decíduos anteriores favorece a irrupção dos demais dentes, sobretudo devido ao espaço criado entre as bordas maxilar e mandibular. Já a erupção dos primeiros molares decíduos permite o primeiro aumento da dimensão vertical de oclusão e conseqüentemente o aumento do terço inferior da face, além de determinar o sentido de oclusão (D'AGOSTINO et al., 2020).

A literatura odontológica carece de estudos sobre o desenvolvimento da dentição decídua em crianças com SCZV. Todavia, de acordo com o conhecimento acumulado até os dias atuais, pode-se correlacionar a SCZV com um retardo na erupção do primeiro dente decíduo, bem como alterações na sequência de irrupção dos elementos dentários e no tônus muscular (hipotonia ou hipertonia), com interferência direta nos reflexos da dinâmica de sucção, deglutição e selamento labial (CAVALCANTI et al., 2017).

O estudo desenvolvido por Cavalcanti e colaboradores (2017) acompanhou 79 crianças de ambos os sexos com diagnóstico de SCZV durante um período de 24 meses. Quanto à erupção dentária destes pacientes, notou-se a exacerbação de alguns sinais e sintomas na fase de erupção dentária, como, por exemplo, irritabilidade. Ao longo do estudo, pouco mais da metade das mães entrevistadas percebeu a ocorrência de elevação da temperatura corporal da criança concomitante ao período de erupção dentária.

No estudo realizado por Del Campo e colaboradores (2017), com 83 bebês portadores de SCZV, nascidos entre julho de 2015 e março de 2016, de 0 a 10 meses de idade, observou-se que todos os indivíduos de 6 a 10 meses de idade ainda não possuíam dentes erupcionados.

Outro estudo de Carvalho e colaboradores (2019) foi realizado no estado do Ceará e dividido em duas fases, um estudo observacional transversal, contando com a participação de 30 crianças portadoras da SCZV e um estudo de caso-controle com 30 crianças não portadoras da SCZV, realizado para obtenção de uma comparação mais efetiva. Levando em consideração o primeiro estudo, cerca de 60% das crianças apresentavam menos de 25 meses de idade e o restante 25 meses ou mais. Os resultados apontaram um retardo de erupção do primeiro dente

decíduo em 18 crianças, considerando esse atraso quando a primeira erupção era após nove meses de idade, além disso, quatro crianças apresentaram alterações na forma e/ou número de dentes, tais como agenesia de incisivos superiores e inferiores decíduos e microdontia e, a mesma quantidade, também apresentou alterações da sequência de erupção dentária, com os primeiros molares decíduos erupcionados antes de todos os incisivos inferiores.

Já Gusmão e colaboradores (2020) observaram que a sequência de erupção de 15 das 32 crianças (46,9%) do estudo foi alterada, e os elementos dentários 52 e 62 não irromperam, os quais segundo a cronologia de Logan e Kronfield, modificada por McCall e Schour, deveriam ter surgido entre os oito e 10 meses de vida.

4.4.2 Zika vírus X salivação

Foram observados vários casos na literatura de salivação excessiva que, embora esteja presente nos sinais e sintomas referentes à erupção dentária, também é visto como efeito colateral de medicamentos utilizados com frequência nos casos de epilepsia, convulsões e alterações de humor, sinais muito presentes em grande parte dos portadores da SCZV (CAVALCANTI et al., 2017).

Além disso, no estudo de Cavalcanti e colaboradores (2019), a salivação e a irritação aumentadas foram os sinais mais comumente relatados, corroborando com achados anteriores presentes na literatura, o que evidencia que as manifestações percebidas em crianças com SCZV são semelhantes às identificadas em crianças que não apresentavam um estado geral de saúde que exigia cuidado especial.

Já Gusmão e colaboradores (2020) constataram que cerca de 91% das crianças referentes ao estudo apresentaram aumento da salivação.

Porém, para De Oliveira e seus colaboradores (2020), crianças que possuem paralisia cerebral e, conseqüentemente, apresentam controle motor oral disfuncional, apresentam presença de excesso de saliva na boca, mas esse fluxo salivar é semelhante ao observado em crianças saudáveis.

4.4.3 Zika vírus X hipoplasia

A hipoplasia de esmalte é um defeito quantitativo, associado principalmente a uma espessura reduzida do esmalte, tendo ocorrência significativa na dentição decídua. Esse defeito ocorre como uma resposta inespecífica a agentes de estresses fisiológicos, interferindo nas células formadoras de esmalte, causando rupturas na matriz e influenciando no ideal desenvolvimento dentário. Sua etiologia está relacionada à exposição pré-natal ao chumbo, anomalias congênitas, tabagismo e falta de cuidados durante a gestação. Além disso, prematuridade, desnutrição crônica ou aguda e infecções bacterianas e virais também podem estar relacionadas (REED et al., 2020).

Em um estudo realizado por Cavalcanti e seus colaboradores (2017), alterações do esmalte, sugestivos de hipoplasia dentária, foram observadas.

Gusmão e colaboradores (2020) puderam observar que nove das 32 crianças acompanhadas no estudo apresentaram alterações permanentes na formação da estrutura do esmalte que levaram à hipoplasia, fortalecendo a relação entre essa característica e distúrbios sistêmicos, genéticos ou ambientais, como infecções congênitas causadas por sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus ou rubéola, as quais possuem significativa interferência na formação da matriz, calcificação e maturação do esmalte (GUSMÃO et al., 2020).

De Oliveira e colaboradores (2020), observaram 45 crianças portadoras de SCZV e 16 apresentaram algum defeito no esmalte dentário. Ademais, foi acrescido que infecções congênitas, como por citomegalovírus podem prejudicar a distribuição de amelogenina, enamelinina e sialoproteína, podendo causar o desenvolvimento de esmalte defeituoso. Porém, os mecanismos através dos quais o ZIKV induz esses defeitos ainda são desconhecidos.

Para Silva e seus colaboradores (2020), em um estudo realizado com 13 crianças com SCZV, quatro apresentaram defeitos no esmalte dentário, tais como opacidade e hipoplasia dental. Os defeitos foram observados principalmente na região vestibular dos incisivos e caninos e na oclusal dos molares superiores. Esses defeitos podem estar associados ao período e à duração da infecção e, no presente estudo, parecem estar mais ligados ao primeiro trimestre de gravidez.

4.4.4 Zika vírus X alterações anatômicas

Algumas alterações anatômicas podem estar presentes em crianças infectadas congenitamente pelo vírus Zika, como micrognatia severa, estreitamento palatino e ausência de frênulo lingual (DEL CAMPO et al., 2017), assim como alguns casos de disfagia (LEAL et al., 2017).

No estudo de Leão e colaboradores (2017), foram observadas crianças com baixo peso ao nascer, pele e couro cabeludo com rarefações, desproporcionalidade facial, defeitos de deglutição, hipertonia, tremores, convulsões e complicações auditivas.

Além disso, casos de dificuldade de deglutição, respiração e tonicidade muscular afetada, como hipotonia e hipertonia, também podem estar associados à SCZV (MARQUES et al., 2017; KOHASHI et al., 2019).

Dessa forma, De Oliveira e seus colaboradores (2020), afirmaram que características como baixo peso ao nascer, respiração oral, dificuldade para engolir, inserção anormal do frênulo labial superior e presença de palato ogival são comumente observadas em crianças com infecção congênita pelo ZIKV.

Gusmão e colaboradores (2020) relataram que somente uma criança das 32 estudadas apresentou anquiloglossia e diminuição do frênulo lingual, enquanto 14 crianças apresentaram estreitamento palatino, o que pode acarretar em uma modificação na posição dos dentes, comprometendo as funções orais, como complicações na coordenação da deglutição. Mesmo sendo observada a dificuldade durante a amamentação e a relação com a anatomia alterada do palato, não houve correlação estatisticamente significativa.

Já em relação à disfagia e presença de palato ogival, foi observada uma correlação significativa no exame clínico das crianças. Ademais, foram identificadas duas crianças que apresentavam dificuldade de selamento labial (GUSMÃO et al., 2020) que, de acordo com o estudo de Leal e colaboradores (2017), a disfagia é um resultado de danos neurológicos corticais e extrapiramidais, que levaram à desorganização da atividade de deglutição voluntária, incluindo disfunção da fase oral com alteração no fechamento labial.

Outra particularidade identificada foi a pigmentação dentária amarelada em três crianças que faziam uso de anticonvulsivante, que possuem como principal efeito colateral em relação à cavidade oral o desenvolvimento de hiperplasia

gengival, condição não observada nas crianças do presente estudo (GUSMÃO et al., 2020).

Com isso, a tabela seguinte apresenta os artigos incluídos, ano de publicação e as alterações encontradas em crianças que apresentaram manifestações condizentes com a SCZV (TABELA 1).

Tabela 1 – Descrição dos artigos de acordo com as alterações provocadas pela SCZV. (continua)

AUTOR	ANO	CARACTERÍSTICAS
Del Campo et al.	2017	Alteração na cronologia de erupção, palato estreito, ausência de frênulo lingual;
Leal et al.	2017	Disfagia;
Leão et al.	2017	Baixo peso ao nascer, pele e couro cabeludo com rarefações, desproporcionalidade facial, defeitos de deglutição, hipertonia/espasticidade, tremores, convulsões e complicações auditivas;
Marques et al.	2017	Alteração na cronologia de erupção dental, dificuldade de deglutição, respiração, tonicidade muscular afetada;
Aguiar et al.	2018	Alteração na cronologia de erupção dental;
Siqueira et al.	2018	Alteração na cronologia de erupção, defeito em esmalte dental, atraso na erupção dental;
Carvalho et al.	2019	Alteração na cronologia e sequência de erupção de dentes decíduos, agenesia de incisivos superiores e inferiores decíduos, microdontia;
Cavalcanti et al	2019	Alteração na cronologia de erupção dental, aumento de salivação, prurido gengival;
Kohashi et al.	2019	Leves desgastes dentários, hipotonia ou hipertonia que ocasiona maior dificuldade na higiene oral do paciente;

Tabela 1 – Descrição dos artigos de acordo com as alterações provocadas pela SCZV. (conclusão)

AUTOR	ANO	CARACTERÍSTICAS
Gusmão et al.	2020	Desproporção facial, retardado na erupção dentária, alterações na sequência de erupção dentária, aumento da salivação e dificuldade de realização de higiene oral, o que pode resultar em maior exposição à placa bacteriana e cárie, hipoplasia de esmalte, alterações na anatomia do palato, anquiloglossia;
De Oliveira et al.	2020	Baixo peso, respiração oral, dificuldade para engolir, salivação excessiva, inserção anormal do frênulo labial superior, palato ogival, defeitos do esmalte dentário, erupção dentária retardada;
Silva et al.	2020	Alterações na cronologia e sequência de erupção, falhas no esmalte dentário;

Fonte: elaborado pelo autor

5 DISCUSSÃO

Com isso, analisando grande parte dos estudos da presente pesquisa, foi observada uma forte evidência relacionando as manifestações bucais e a presença da SCZV, tais como modificação da cronologia e sequência de erupção dentária, hipoplasia de esmalte dentário e algumas alterações anatômicas e musculares, sobretudo relacionadas às modificações na anatomia do palato e presença de hipotonia e hipertonia muscular.

O ZIKV não é o único patógeno associado à microcefalia neonatal. Outros vírus, como citomegalovírus, vírus herpes simplex tipos 1 e 2, vírus varicela-zoster, vírus da imunodeficiência humana e vírus chikungunya, também foram descritos como causadores de malformações congênitas (DE OLIVEIRA MELO et al., 2016; GUSMÃO et al., 2020; CAVALCANTI et al., 2019; WANG E LING, 2016).

De Oliveira Melo e colaboradores (2016) relataram uma variabilidade fenotípica em relação à presença de microcefalia observada, bem como o grau de dano cerebral e estruturas cerebrais afetadas com infecção congênita por ZIKV. Embora a maioria dos bebês estudados apresentasse microcefalia por medida do perímetro cefálico, alguns pacientes tiveram uma medida que era consistente com sua idade gestacional, pois a atrofia cerebral foi compensada por um aumento no tamanho do ventrículo.

Ainda sobre o mesmo estudo, embora tenha havido dano variável resultante de lesões cerebrais associadas à infecção congênita por ZIKV, foi observado um padrão comum de atrofia cerebral e alterações associadas a distúrbios na migração neuronal. Alguns pacientes apresentavam atrofia cerebral leve e calcificações e outros malformações mais graves, como ausência do tálamo e lisencefalia. A infecção causada pelo ZIKV durante a gravidez causou danos cerebrais, caracterizados principalmente por diminuição do desenvolvimento cortical e atrofia. Esta atrofia cerebral pode ser atribuída à interferência na formação e migração neuronal durante a embriogênese cerebral que foi descrita para outras infecções congênitas também associadas a malformações do desenvolvimento cortical (particularmente toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e vírus herpes simplex tipos 1 e 2).

Avaliando-se que o crescimento do crânio está diretamente interligado e é dependente do crescimento facial, supõe-se que a microcefalia também pode causar

deformações faciais, além de distúrbios de funções como fonação, mastigação e deglutição, como a disfagia, resultantes tanto dos problemas estruturais quanto neurológicos (MARQUES et al., 2017; LEAL et al., 2017).

Conforme a literatura, o cérebro, a face, o complexo maxilomandibular e o desenvolvimento dentário podem ser significativamente afetados por diversas síndromes congênitas, pois o crescimento e desenvolvimento craniofacial possuem forte associação com todas as partes crescentes de tecidos duros e moles da face e cavidade oral, sendo o tipo facial um agente que está diretamente relacionado à mastigação, deglutição, respiração e fala. Portanto, a microcefalia ocasionada pelo ZIKV favorece características com desproporção craniofacial, redução do tamanho do crânio e micrognatia, problemas que podem levar ao apinhamento dentário e à anomalias palatais. Outros achados como a hipotonia ou hipertonia muscular que ocorre nos microcéfalos gera um atraso no desenvolvimento neuromotor que incapacita o paciente de realizar seus cuidados bucais e atividades de vida diária (RIBEIRO et al., 2021; KOHASHI et al., 2019; MARQUES et al., 2017; LEÃO et al., 2017).

Além disso, indicadores emergentes apontam para a associação de alterações orais à SCZV, tais como atrasos na erupção e alterações na sequência de dentes decíduos, agenesia, microdontia, defeitos de esmalte, anquiloglossia, inserção anormal ou ausência de frênulo labial, estreitamento palatino e micrognatia (DEL CAMPO et al., 2017; MARQUES et al., 2017; AGUIAR et al., 2018; CARVALHO et al., 2019; DE OLIVEIRA et al., 2020). Estudos brasileiros em conjunto com os mundiais expressam a idade média geral de erupção da dentição decídua em torno de 8,2 a 32 meses de vida, sendo considerada a existência de atraso de erupção após esse período. Ademais, a literatura relata que os incisivos centrais inferiores e os segundos molares são os primeiros e últimos, respectivamente, a erupcionarem na cavidade bucal (AL-BATAYNEH E SHAWWEESH, 2018).

Silva e colaboradores (2020) falam sobre algumas anomalias de desenvolvimento dentário, principalmente as agenesias, mudanças na forma e formação incompleta dos dentes. Com isso, observou-se que anomalias do desenvolvimento dentário estão mais presentes em crianças com distúrbios neurológicos e, infecções durante o período de desenvolvimento dentário, podem

ocasionar em ausências ou danos à estrutura de dentes decíduos e permanentes. O presente estudo avaliou bebês portadores de SCZV por 36 meses, nos quais foram detectados alterações na cronologia e atraso na erupção e falhas quantitativas e qualitativas no esmalte dentário, corroborando com o estudo de Siqueira e colaboradores (2018), sugerindo a possível relação entre os distúrbios citados e a infecção das células progenitoras do sistema neural pelo ZIKV.

Foi comumente relatado na literatura, atrelado ao processo de erupção de dentes decíduos em crianças com SCZV, a presença de sinais como o aumento da salivagem, irritação excessiva e prurido gengival. Porém, tais manifestações também são percebidas em crianças que possuem estado de saúde normal. No entanto, o impacto negativo desses achados no cotidiano de crianças com a síndrome é muito maior, já que bebês com a SCZV apresentam aspectos comportamentais com múltiplas vulnerabilidades, como irritabilidade severa, choro constante e incapacidade de ser acalmado pelo cuidador (CAVALCANTI et al., 2019).

Assim como muitas doenças transmitidas por vetores ainda sem a existência de vacinas, o tratamento contra o ZIKV baseia-se na prevenção e no controle dos vetores passíveis de acarretar infecção cruzada. Ressalta-se, portanto, a importância da prevenção contra picadas de mosquito (particularmente picadas durante o dia) através do uso de repelentes. Outras medidas de prevenção incluem a eliminação de criadouros de mosquitos, evitar viajar para as áreas afetadas, usar camisinha durante relações sexuais e adotar precauções para evitar o risco de transmissão de transfusão de ZIKV, por exemplo, adiando sangue potencial doadores retornando de áreas afetadas (DE OLIVEIRA MELO et al., 2016).

Portanto, a detecção precoce das alterações bucais é essencial para fornecer aos cirurgiões dentistas orientações sobre as medidas preventivas, interceptivas ou corretivas a serem adotadas futuramente, sobretudo para tentar garantir as funções morfofuncionais dos pacientes (RIBEIRO et al., 2021). Ademais, seria possível também evitar tratamentos restauradores extensos para a manutenção da integridade dos elementos dentais (MISHRA E PANDEY, 2016).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos achados do presente estudo, foi possível concluir que crianças que sofreram exposição fetal ao vírus Zika, podem apresentar diversas manifestações orais e dentais, sobretudo retardos na cronologia de erupção do primeiro dente decíduo e alterações da sequência de irrupção dos elementos dentários estão presentes em diversas crianças portadoras da SCZV.

O aumento do fluxo salivar também está presente em crianças portadoras da SCZV, porém não há evidências conclusivas de que esta alteração existe apenas devido à presença da síndrome, já que é um sinal característico da erupção dentária e pode estar atrelado ao efeito colateral de medicamentos frequentemente utilizados por essas crianças.

Crianças portadoras da SCZV, podem possuir hipotonia e hipertonia muscular, gerando um atraso no desenvolvimento neuromotor, o que pode dificultar a realização de seus cuidados bucais e atividades de vida diária, necessitando da presença constante de um cuidador para auxiliá-lo.

Evidências de alterações anatômicas bucais relacionadas à SCZV são comumente observadas em diversos estudos, tais como alterações na anatomia do palato, disfagia, micrognatia, anormalidade ou ausência dos frênulos lingual e labial e dificuldade de selamento labial, podendo acarretar em severos problemas de mastigação, deglutição, respiração e fala.

Com isso, é evidente a necessidade de acompanhamento odontológico a fim de facilitar a prevenção, promoção e reabilitação da saúde desses pacientes.

Porém, ainda há certa escassez acerca deste tema na literatura odontológica, indicando a necessidade de novos estudos, já que não está claro como as alterações craniofaciais e outras alterações observadas podem evoluir e impactar a criança em crescimento nos anos futuros.

Essa escassez de estudos se dá sobretudo à carência de embasamento científico, grupo amostral reduzido, além da complexidade em estabelecer o padrão fenotípico das manifestações bucais em crianças com SCZV. Ademais, por ser uma doença recente, a evolução dessa síndrome durante o crescimento da criança ainda é pouco conhecida.

REFERÊNCIAS

- ADACHI, K. et al. Early clinical infancy outcomes for microcephaly and/or small for gestational age Zika-exposed infants. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 12, p. 2663-2672, 2020.
- 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. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 18, n. 1, p. 3982, 2018.
- AL-BATAYNEH, O.B; SHAWEEESH, A. Clinical duration of eruption of deciduous teeth in Jordanian children: A cross-sectional study. **Archives of oral biology**, v. 90, p. 86-90, 2018.
- BARZON, L. et al. Zika virus: from pathogenesis to disease control. **FEMS microbiology letters**, v. 363, n. 18, p. 202, 2016.
- BOEUF, P. et al. The global threat of Zika virus to pregnancy: epidemiology, clinical perspectives, mechanisms, and impact. **BMC medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika em 2020, até a SE 45. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília. 2020.
- CARVALHO, I.F. et al. Clinical and x-ray oral evaluation in patients with congenital Zika Virus. **Journal of Applied Oral Science**, v. 27, 2019.
- CAVALCANTI, A.L. et al. Desafios do atendimento odontológico para crianças com síndrome congênita de zika portadora de microcefalia. **Odontologia clínica contemporânea**, v. 8, n. 3, pág. 345, 2017.
- CAVALCANTI, A.F.C. et al. Teething symptoms in children with congenital Zika syndrome: A 2-year follow-up. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 29, n. 1, p. 74–78, 2019.
- D'AGOSTINO, E.S. et al. Chronology and sequence of deciduous teeth eruption in children with microcephaly associated to the Zika virus. **Special Care in Dentistry**, v. 40, n. 1, p. 3-9, 2020.
- DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.
- DE OLIVEIRA, A.M.M. et al. Condições bucais e maxilofaciais, aspectos alimentares e estado nutricional de crianças com síndrome do Zika congênita. **Cirurgia oral, medicina oral, patologia oral e radiologia oral**, v. 130, n. 1, pág. 71-77, 2020.
- DE OLIVEIRA MELO, A.S. et al. Congenital Zika Virus infection: beyond neonatal microcephaly. **JAMA neurology**, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, 2016.

DUARTE, G. et al. Zika virus infection in pregnant women and microcephaly. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 5, p. 235-248, 2017.

FAIZAN, M.I. et al. Zika virus-induced microcephaly and its possible molecular mechanism. **Intervirology**, v. 59, n. 3, p. 152-158, 2016.

FÉLIX, V.P.S.R; FARIAS, A.M. Microcefalia e dinâmica familiar: a percepção do pai frente à deficiência do filho. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00220316, 2019.

FOCOSI, D; MAGGI, F; PISTELLO, M. Zika virus: implications for public health. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 2, p. 227-233, 2016.

GARDNER, L; CHEN, N; SARKAR, S. Vector status of Aedes species determines geographical risk of autochthonous Zika virus establishment. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 3, p. e0005487, 2017.

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

HASAN, S. et al. Zika virus: A global public health menace: A comprehensive update. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 9, n. 4, p. 316, 2019.

KOHASHI, B.S.O. et al. Abordagem preventiva e educativa em paciente odontológico com microcefalia associada ao Zika virus: relato de caso. **Arch. Health Invest**, p. 33-38, 2019.

LEAL, M.C. et al. Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital Zika virus infection, Brazil, 2015. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 8, p. 1253, 2017.

LEÃO, J. C. et al. Zika virus: oral healthcare implications. **Oral diseases**, v. 23, n. 1, p. 12-17, 2017.

LEITE, C.N; VARELLIS, M.L.Z. Microcefalia e a odontologia brasileira. **J. Health NPEPS**, p. 297-304, 2016.

LINDSEY, N.P. et al. Postnatally acquired Zika virus disease among children, United States, 2016–2017. **Clinical Infectious Diseases**, v. 70, n. 2, p. 227-231, 2020.

LOCKWOOD, C.J. et al. Vírus Zika e microcefalia. **OB / GYN contemporâneo**, v. 61, n. 2, pág. 6, 2016.

MARQUES, R.S. et al. Achados clínicos faciais em bebês com microcefalia. **Odonto**, v. 25, n. 49, p. 17-27, 2017.

MARINHO, J.V.M. et al. Aspectos clínicos da cavidade oral de pacientes com a síndrome congênita do zika: revisão da literatura. **Diversitas Journal**, v. 5, n. 1, p. 57-65, 2020.

- MISHRA, A; PANDEY, R.K. Molar incisor hypomineralization: an epidemiological study with prevalence and etiological factors in Indian pediatric population. **International journal of clinical pediatric dentistry**, v. 9, n. 2, p. 167, 2016.
- MUSSO, D; GUBLER, D.J. Zika virus. **Revisões de microbiologia clínica**, v. 29, n. 3, pág. 487-524, 2016.
- OSUNA, C.E; WHITNEY, J.B. Nonhuman primate models of Zika virus infection, immunity, and therapeutic development. **The Journal of infectious diseases**, v. 216, n. 10, p. S928-S934, 2017.
- PATTERSON, J; SAMMON, M; GARG, M. Dengue, Zika and chikungunya: emerging arboviruses in the New World. **Western Journal of Emergency Medicine**, v. 17, n. 6, p. 671, 2016.
- PEITER, P.C. et al. Zika epidemic and microcephaly in Brazil: Challenges for access to health care and promotion in three epidemic areas. **Plos one**, v. 15, n. 7, p. e0235010, 2020.
- REED, S.G. et al. Toward preventing enamel hypoplasia: Modeling maternal and neonatal biomarkers of human calcium homeostasis. **Caries research**, v. 54, n. 1, p. 55-67, 2020.
- RIBEIRO, R.A. et al. Desfechos bucais e maxilofaciais em crianças com microcefalia associada à síndrome congênita do Zika. **European Journal of Orthodontics**, v. 43, n. 3, pág. 346-352, 2021.
- SCHULER-FACCINI, L. et al. Possível associação entre infecção pelo vírus Zika e microcefalia - Brasil, 2015. **Relatório semanal de morbidade e mortalidade**, v. 65, n. 3, pág. 59-62, 2016.
- SILVA, M.C.P.M. et al. Dental development in children born to Zikv-infected mothers: a case-based study. **Archives of oral biology**, v. 110, p. 104598, 2020.
- SIQUEIRA, R.M.P; SANTOS, M.T.B.R; CABRAL, G.M.P. Alterations in the primary teeth of children with microcephaly in Northeast Brazil: a comparative study. **International journal of paediatric dentistry**, v. 28, n. 5, p. 523-532, 2018.
- SIQUEIRA, R.M.P. de et al. Dental care for children with Congenital Zika Syndrome. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 68, 2020.
- SONG, B. et al. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of neuroimmunology**, v. 308, p. 50-64, 2017.
- TAHOTNÁ, A; BRUCKNEROVÁ, J; BRUCKNEROVÁ, I. Zika virus infection from a newborn point of view. TORCH or TORZICH?. **Interdisciplinary toxicology**, v. 11, n. 4, p. 241, 2018.

TRIGUEIRO, S.A. et al. Correlação entre circunferência cefálica ao nascimento e alterações oculares em pacientes com microcefalia potencialmente associada à infecção pelo vírus Zika. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 6, pág. 909-913, 2019.

WANG, J; LING, F. Zika virus infection and microcephaly: evidence for a causal link. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 10, p. 1031, 2016.

WEN, Z; SONG, H; MING, G. How does Zika virus cause microcephaly?. **Genes & development**, v. 31, n. 9, p. 849-861, 2017.

ZORRILLA, C.D. et al. Zika virus infection in pregnancy: maternal, fetal, and neonatal considerations. **The Journal of infectious diseases**, v. 216, n. 10, p. S891-S896, 2017.