



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERESA PAULA DE LIMA GUSMÃO

PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ORAIS EM CRIANÇAS PORTADORAS DA
SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

Recife
2017

Teresa Paula de Lima Gusmão

Prevalência das Alterações Orais e Craniofaciais em crianças portadoras da
Síndrome Congênita do Zika vírus

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, com área de concentração em Clínica Integrada.

Orientador: Prof. Jair Carneiro Leão, PhD

Co-Orientadora: Profa. Dra. Andreza Barkokebas Santos de Faria

Recife

2017

Catálogo na fonte:
bibliotecário: Aécio Oberdam, CRB4:1895

G982p 61 Gusmão, Teresa Paula de Lima.
Prevalência das alterações orais e craniofaciais em crianças portadoras da síndrome congênita do zika vírus / Teresa Paula de Lima Gusmão. – Recife: o autor, 2017.
61 f.; il.; 30 cm.

Orientador: Jair Carneiro Leão.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em Odontologia.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Zika vírus. 2. Manifestações orais. 3. Epidemiologia. I. Leão, Jair Carneiro. (orientador). II. Título.

617.6 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 209)

TERESA PAULA DE LIMA GUSMÃO

**PREVALÊNCIA DAS ALTERAÇÕES ORAIS E CRANIOFACIAIS EM CRIANÇAS
PORTADORAS DA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, com área de concentração em Clínica Integrada

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 20 de Dezembro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. (a) Dr. (a) Alessandra Tavares de Albuquerque Carvalho

Prof. (a) Dr. (a) Fabiana Moura da Motta Silveira

Prof. (a) Dr. (o) Igor Henrique Moraes Silva

A minha família que sempre está presente em todos os momentos da minha vida e a minha segunda família, Estomatologia/UFPE que tanto contribuíram na minha vida acadêmica e na conclusão deste trabalho, dedico com muito amor as próximas linhas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Pernambuco, na pessoa do Reitor Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado, pela oportunidade realizar minha graduação e mestrado na Instituição.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, na pessoa de Prof.^a Alessandra Carvalho agradeço a oportunidade de fazer parte deste corpo discente.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro na forma de bolsa do mestrado.

A meu orientador, Prof. Jair Carneiro Leão, por todas as palavras que me instruíram além da vida acadêmica, por todo carinho e cuidado, sempre me estimulando a ser melhor e a buscar conhecimento. Um mestre, um pai e um amigo! Gratidão eterna.

À minha Co-orientadora, Prof.^a Andreza Barkokebas pelo conhecimento compartilhado, pelo carinho e tranquilidade, pela paciência quanto aos meus questionamentos e disponibilidade de corrigir e contribuir com o trabalho.

À Policlínica Lessa de Andrade, especialmente ao Prof. Dr. Igor Henrique Moraes Silva, por acreditar na realização do projeto.

À Dra. Katia Santos e toda equipe multiprofissional do Núcleo de Desenvolvimento Infantil da Policlínica Lessa de Andrade, pelo carinho, acolhimento e ajuda na busca ativa dos pacientes.

Às mães e crianças que aceitaram participar espontaneamente da pesquisa, muito obrigada pela disponibilidade.

Agradeço a Deus, por ser bom o tempo todo e me presentear com o dom da vida; por conceder coragem para acreditar, força para não desistir e conforto nas horas difíceis.

Aos meus pais, José Augusto Gusmão e Nádia Gusmão, pelo amor incondicional, sempre me incentivando a lutar pelos meus sonhos, apoiando minhas decisões e ensinando os verdadeiros valores da vida, sendo exemplos de dignidade, honestidade, coragem e perseverança. E aos meus irmãos Juliana Gusmão, Reginaldo Gusmão e Maria Luísa Gusmão, pelo incentivo, pelo amor e apoio de sempre.

Às minhas avós, Adalgiza Lima e Sílvia Gusmão, que são exemplos de mulheres batalhadoras e exemplos de vida. À minha tia, Cândida Araújo, pela paciência ao escutar minhas vitórias e lamúrias durante esse processo. À toda minha família, pelo carinho, alegria e união. Amo vocês!

Ao meu noivo, Vinícius Fernandes, pelo companheirismo, paciência e apoio durante todo o tempo do mestrado! Obrigada, amor da vida!

Ao grupo de Estomatologia UFPE e todos que o compõe: Prof. Jair Leão, Profa. Alessandra Carvalho, Prof. Luiz Gueiros, Adriana Machado, Igor Silva, Andreza Barkokebas, Samantha Cardoso e todos os alunos que tive o prazer de conviver desde 2010. Um grupo unido, com excelência profissional e, além de tudo, que se tornaram verdadeiros amigos. Poder fazer parte deste grupo é pra mim uma honra e alegria imensas.

Ao meu grande amigo, Anivaldo Antunes Junior, um presente da minha graduação para a vida, um irmão de coração. Agradeço pela amizade e parceria de sempre.

Aos meus amigos do mestrado, com quem tive o prazer de conviver todo esse tempo, trocar conhecimentos e boas risadas. Uma turma com quem vivi grandes emoções e muito animada. Foi um prazer conviver com vocês esses dois anos.

RESUMO

A Síndrome congênita do Zika (SCZ) é uma doença rara, sazonal, congênita caracterizada pelo comprometimento neurológico e motor do paciente, podendo apresentar alterações na cavidade oral. Com o objetivo de descrever as alterações orais e craniofaciais presentes nas crianças portadoras de SCZ, foi realizado um estudo transversal, utilizando-se um questionário estruturado, dados do prontuário médico e avaliação clínica em crianças portadoras de SCZ. Foram avaliadas 32 crianças, sendo a maioria do sexo masculino (56,3%), com idade variando entre 13 e 25 meses e média da idade de 22 meses (DP=2,71). Foi observado ainda que a maioria dos pacientes (59,4%) apresenta uma baixa renda familiar, correspondente a um salário mínimo, e a maioria das mães possuem baixa escolaridade. Foi observado uma variedade de alterações neurológicas, contudo, todas as crianças apresentaram calcificações intracranianas e média de perímetro cefálico de 29,43 (DP=1,42). Quanto às dificuldades funcionais, 12 crianças (37,5%) não conseguiram realizar o aleitamento materno e 24 crianças (75%) apresentavam disfagia, não sendo estatisticamente significativa a relação da disfagia com o aleitamento ($p=0,67$). Foi observado palato ogival em 14 crianças (43,7%) e sua correlação com a disfagia também não foi estatisticamente significativa ($p=0,09$). Em relação às alterações orais, em 15 crianças (46,9%) foi observado um retardo na cronologia de erupção, onde 7 crianças (21,9%) não apresentaram erupção do incisivo lateral superior esquerdo ($p=0,0002$) e direito ($p=0,002$) até o momento da análise. Adicionalmente, foram identificadas 03 crianças com pigmentação dentária amarelada nos dentes erupcionados após o início do uso de fenobarbital. Foi encontrada hipoplasia de esmalte em 9 crianças (28,1%) e apenas uma outra criança foi diagnosticada com anquiloglossia. Baseado nos achados do presente estudo é possível concluir que a SCZ que hipoplasia de esmalte, modificação na anatomia do palato, retardo na cronologia de erupção dentária e anquiloglossia, são encontrados em crianças acometidas por SCZ.

PALAVRAS-CHAVE: Zika vírus. Manifestações orais. Epidemiologia.

ABSTRACT

A Zika congenital syndrome (SCZ) is a rare, seasonal, congenital disease characterized by the patient's neurological and motor impairment, and may appear in the oral cavity. Aiming to describe the oral and craniofacial present in children with SCZ, conducted in a cross - sectional study, using a structured questionnaire, medical record data and clinical evaluation in children with SCZ. A total of 32 children were evaluated, the majority being male (56.3%), aged between 13 and 25 months and mean age at 22 months (SD = 2.71). It was also observed that the majority of patients (59.4%) had a low family income, corresponding to a minimum wage, and the majority of mothers had low educational level. A variety of neurological abnormalities were observed; however, all children had intracranial calcifications and a mean cephalic perimeter of 29.43 (SD = 1.42). As for functional difficulties, 12 children (37.5%) were unable to breastfeed and 24 (75%) had dysphagia, and dysphagia and lactation were not statistically significant ($p = 0.67$). The oval palate was observed in 14 children (43.7%) and their correlation with dysphagia was also not statistically significant ($p = 0.09$). In relation to oral implantation, a delay in the chronology of eruption was observed in 15 children (46.9%), where 7 children (21.9%) did not present eruption of the left upper lateral incisor ($p = 0.0002$) and right ($p = 0.002$) until the moment of analysis. Additionally, 03 children with yellowish dental pigmentation were identified in erupted teeth after the onset of phenobarbital use. Enamel hypoplasia was found in 9 children (28.1%) and only one other child diagnosed with ankyloglossia. Based on the findings of the present study it is possible to conclude that it is SCZ that enamel hypoplasia, modification in the anatomy of the palate, delay in chronology of dental eruption and ankyloglossia were found in children with SCZ.

Key words: Zika virus. Oral manifestations. Epidemiology

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas numa amostra de 12 crianças com Síndrome Congênita do Zika.

Tabela 2: Alterações neurológicas e motoras identificadas numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika. 13

Tabela 3: Dificuldades funcionais orofaciais encontrada numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika. 13

Tabela 4: Alterações orais identificadas numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika. 14

Tabela 5: Relação da disfagia com amamentação e anatomia do palato numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika. 14

Tabela 6: Associação da cronologia de erupção dentária com a 15
retardo na erupção dentária dos elementos dentários 52 e
62 numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do
Zika.

LISTA DE ABREVIACÕES

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	Desvio Padrão
IBM SPSS	IBM Statistical Package of Social Science
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PE	Pernambuco
SCZ	Síndrome Congênita do Zika
SM	Salário Mínimo
SNC	Sistema Nervoso Central
STORCH	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
ZIKV	Vírus Zika

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	ARBOVIROSES	12
1.2	VÍRUS ZIKA	12
1.3	EPIDEMIOLOGIA.....	13
1.4	MICROCEFALIA	13
1.5	SÍNDROME CONGÊNITA ZIKA.....	14
1.6	ALTERAÇÕES ORAIS E CRANIOFACIAIS POR ZIKV	15
2	METODOLOGIA	16
2.1	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	16
2.2	DESENHO DO ESTUDO	16
2.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	16
2.4	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	16
2.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
3	RESULTADOS.....	19
3.1	ARTIGO – ALTERAÇÕES BUCAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA ZIKA.....	19
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	42
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO.....	44
	ANEXO A – LISTA DE FIGURAS	47
	ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	49
	ANEXO C – NORMAS DA REVISTA	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 ARBOVIROSES

Atualmente, as Arboviroses são constantes e importantes ameaças em regiões tropicais, devido às rápidas mudanças climáticas; desmatamentos; migração populacional; ocupação desordenada de áreas urbanas e precariedade das condições sanitárias, que favorecem a amplificação e transmissão viral.⁽¹¹⁾ Os Arbovírus (*Arthropod-borne virus*) são vírus que apresentam parte de seu ciclo de replicação ocorrendo em insetos, e que podem ser transmitidos ao homem através da picada de artrópodes hematófagos.⁽¹²⁾ Os arbovírus que causam doenças em humanos são membros de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae*. Sendo o Brasil um país de clima tropical, torna-se um local adequado para a existência do vetor e, portanto, para a ocorrência de arboviroses.⁽¹³⁾

No Brasil, em 2015 e 2016, houve um aumento da incidência das doenças provenientes dos arbovírus da dengue, chikungunya e Zika (ZIKV), passando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a caracterizar tais doenças como um problema de saúde pública, principalmente em virtude da associação da infecção pelo ZIKV com o aumento da ocorrência de microcefalia e Síndrome de Guillain-Barre.⁽⁹⁾

1.2 VÍRUS ZIKA

O ZIKV é um vírus de RNA de cadeia simples, com um genoma de polaridade positiva, de aproximadamente 11kb, da família *Flaviviridae*. Foi isolado pela primeira vez em primatas, e não em humanos, em Uganda, na floresta Zika e no ano de 1947, o que originou sua denominação.⁽¹³⁾

Foram encontradas, entre 1951 e 2013, algumas evidências sorológicas em humanos, provenientes do registro de epizootias e pequenas epidemias, ocorridas em países da África, Ásia e Oceania.⁽¹⁴⁾

Apenas no ano de 2014, o ZIKV foi identificado na América, num território do Chile, chamado Ilha de Páscoa, durante um surto onde foi evidenciada a transmissão perinatal do vírus, em dois casos de mães e recém-nascidos. No

mesmo surto, foi detectado o ZIKV na saliva de uma criança em investigação, utilizando-se a saliva como uma alternativa para a detecção de ZIKV na fase aguda da doença, através de reação em cadeia polimerase em tempo real (RT-PCR).⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

O ZIKV é transmitido para os humanos através da picada de um mosquito da espécie *Aedes* (Ae.), principalmente pelo (Ae.) *Aegypti*. Entretanto, aparentemente o ZIKV apresenta um potencial de transmissão menos usual, que ainda está sendo estudado e que pode ocorrer por transfusão sanguínea, sexual, salivar, transplacentária ou perinatal, posto que o genoma viral pôde ser detectado em amostras de sangue, sêmen, urina e na saliva.^(13,14,19, 20,21) Também é sabido que os vírus da família *flaviviridae* podem provocar comprometimento da estrutura e do funcionamento de áreas do Sistema Nervoso Central (SNC).⁽¹⁹⁾

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Entre 2015 e 2016, foram registrados 211.487 casos prováveis de febre ocasionada pelo ZIKV no Brasil⁽²²⁾. Neste mesmo período, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o surto de infecção por ZIKV era uma Emergência de Saúde Pública de interesse internacional, emitindo recomendações para conter tal epidemia.⁽⁹⁾

Foram notificados ainda, entre 2015 e 2017, 14.258 casos de microcefalia, dos quais 3.063 continuam em investigação e 2.869 foram confirmados, utilizando-se critérios clínico-epidemiológicos ou laboratorial.⁽²³⁾ A associação entre o ZIKV e a microcefalia vem sendo comprovada por achados científicos, em virtude da presença de proteínas virais em tecido placentário e detecção de material genético do ZIKV em amostras de líquido amniótico por ensaio clínico.⁽²⁴⁾

1.4 MICROCEFALIA

A microcefalia é uma condição neurológica, onde o cérebro se apresenta de forma subdesenvolvida e as fontanelas se fecham com prematuridade, resultando no nascimento dos bebês com crânio de tamanho reduzido para a sua idade, aproximadamente 31,9 cm para meninos e 31,5 para meninas, podendo apresentar ainda problemas no seu desenvolvimento.⁽²⁵⁾

Possui etiologia multifatorial, podendo ser congênita, adquirida por infecções maternas associados ao que clinicamente é conhecido como síndrome STORCH (sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, rubéola e agora a associação com o zika vírus), por exposição a substâncias tóxicas como as drogas ilícitas, por fatores que interrompem o desenvolvimento cerebral normal ou carência nutricional na mãe. (26, 27)

1.5 SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA

A síndrome congênita do Zika é um conjunto de sinais e sintomas presentes desde o nascimento e que vai além da microcefalia, com sequelas de gravidade variáveis. O ZIKV leva à infecção congênita através da transmissão vertical e prejudica o cérebro em desenvolvimento, interferindo na multiplicação e migração das células do SNC, na aceleração da apoptose, alterando as características do nervo central de formação de mielina do SNC e desorganização da sinapses entre os neurônios. (4, 28,29)

Isso porque o SNC é altamente suscetível a infecções durante todo o período gestacional e, quando ocorridas estas infecções na fase embrionária, pode resultar em malformações fetais. (8,13) Foi evidenciado ainda que o ZIKV pode provocar a morte neuronal por dano direto ou através da ativação de respostas imunológicas dos hospedeiros infectados, levando a uma neuronofagia, que seria a destruição dos neurônios por ações fagocitárias. Estes eventos podem ser responsáveis pelas alterações neurológicas encontradas em neonatos das regiões com elevada presença de ZIKV. (7,8)

A SCZ apresenta alterações neurológicas como calcificações intracranianas, malformações corticais, hipoplasia de ventriculomegalia, cerebelar e tronco encefálico, e ainda deformidades características de ossos cranianos, dentre as quais a microcefalia, convulsões epiléticas, déficits neurosensoriais, retardo neuropsicomotor com espasticidade, hiperexcitabilidade, reflexos primitivos exacerbados e disfagia. (4,7,8,30) As alterações motoras e cognitivas podem afetar o processo de amamentação, de deglutição, da mastigação, variando de acordo com o grau de acometimento cerebral. (31)

1.6 ALTERAÇÕES ORAIS E CRANIOFACIAS POR ZIKV

Poucos estudos descrevem as alterações orais ocasionadas pelo ZIKV. Na infecção aguda de ZIKV foi detectado RNA viral na saliva, em teoria, infecção e replicação em células endoteliais da gengiva e oral, no qual o vírus infectaria e se propagaria em fibroblastos antes de atingir os queratinócitos epiteliais, que explicaria a hiperemia local e petequias observadas. ⁽³²⁾ Ainda na fase aguda da infecção, também foi observado ulcerações orais. ⁽³³⁾

As alterações de desenvolvimento dos recém-nascidos com SCZ podem repercutir sobre aspectos que abrangem a formação dentária, interferindo na maturação do esmalte dentário. O esmalte dentário é um tecido altamente mineralizado, formado a partir dos ameloblastos que são células sensíveis a alterações metabólicas, como uma infecção viral que pode dificultar a deposição de esmalte e ocasionar manchas brancas, dentes amarelados, rachaduras ou depressões que são denominados hipoplasias do esmalte adquirida por causa sistêmica. ⁽³⁴⁾ Não está claro como as alterações craniofaciais e outros observados podem evoluir e afetar a criança em crescimento nos próximos anos. ⁽³³⁾

As alterações orais e craniofaciais descritas na literatura são desproporção facial, retardo na erupção dentária e 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 dentária decorrentes dessas alterações. ^(33,34)

Diante disso, o presente estudo traz a proposição de descrever as principais alterações orais identificadas em pacientes infectados pelo ZIKV, a fim de que haja maior efetividade nas condutas terapêuticas em crianças portadoras do Zika vírus, contribuindo assim com um acompanhamento multiprofissional destas crianças.

2 METODOLOGIA

2.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS-UFPE), respeitando os aspectos éticos e legais vigentes, de acordo com a Resolução 466/2012, sob CAAE 65841717.3.0000.5208, parecer 2.001.363 (Anexo A). Os responsáveis pelas crianças foram convidados a ler e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao Responsável do menor (TCLE) (Apêndice A).

2.2 DESENHO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal, em população composta por crianças com Síndrome da Infecção Congênita pelo ZIKV e acompanhadas pelo Núcleo de Desenvolvimento Infantil da Policlínica Lessa de Andrade, Recife/PE. O período da realização de coleta dos dados foi de maio a agosto de 2017. A amostra não probabilística compreendeu 32 pacientes, sendo cada um deles analisado uma única vez durante o estudo e sem qualquer tratamento prévio realizado.

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídas no estudo crianças com diagnóstico de síndrome congênita do zika, comprovado por exames sorológicos e de imagem. Foram excluídas do estudo as crianças com microcefalia causada por síndrome de STORCH, ou seja, em virtude do acometimento de sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes pela mãe.

2.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foram coletados dados primários, através da aplicação de um questionário estruturado aos responsáveis pelas crianças, para obtenção dos dados sociodemográficos e comportamentais. Também dados secundários foram obtidos

através do prontuário médico da criança no serviço, tais como: perímetro cefálico, alterações neurológicas, alterações auditivas e oftálmicas, ocorrência de crises epiléticas, deformidades nos punhos e joelhos, etc. Foram colhidos ainda dados relativos à funcionalidade da criança para amamentação e deglutição.

Os pacientes foram submetidos a exame clínico extra bucal e intra-bucal, utilizando apenas espátulas abaixadoras de língua e uma lanterna para observação de alterações no desenvolvimento da região oral e maxilofacial. Foi realizado registro dos dentes (quando presentes), das alterações na cronologia e sequência de erupção dentária, bem como das alterações dos tecidos moles e periodontais, com a finalidade de descrever as principais alterações encontradas.

Como critério para avaliação da erupção dos dentes decíduos, um dente foi considerado irrompido quando qualquer porção da coroa dentária se apresentasse visível na cavidade bucal. Nesta condição, anotou-se os números dos dentes presentes na data do exame, conforme a nomenclatura dentária pelo sistema da Federação Dentária Internacional (FDI), que padronizou o sistema de dois dígitos, no qual o primeiro dígito indica o quadrante e o segundo dígito indica o dente dentro do quadrante. A sequência e cronologia de erupção teve como base a cronologia de Logan e Kronfield, modificada por McCall e Schour, que tem como tempo de referência para erupção dos incisivos centrais decíduos, o período compreendido entre os 6 e 8 meses de idade; para os incisivos laterais decíduos, o período entre 8 e 10 meses de idade; para os primeiros molares decíduos, o período entre 12 e 16 meses de idade; para os caninos decíduos, o período correspondente aos 20 meses de idade; e para os segundo molares decíduos, o período entre 20 e 24 meses de idade. ⁽³⁵⁾

Foram analisados exames de imagem previamente realizadas na rotina do serviço, bem como foram descritas as alterações relevantes encontradas. Ao identificar a necessidade de intervenção odontológica, os pacientes foram encaminhados para o Centro de Especialidade Odontológico da Policlínica Lessa de Andrade, para realização dos procedimentos necessários.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta os dados, as informações obtidas foram utilizadas para a construção de um banco de dados, utilizando-se o *software* Microsoft Excel. Os

dados foram expressos com a utilização dos critérios de média, desvio-padrão e distribuições de frequências absolutas e relativas. Foi realizada uma análise estatística, através dos testes de Exato de Fisher e de Qui-quadrado. Os níveis de significância e intervalo de confiança adotados foram de 5%. O *software* utilizado para tanto foi o Statistical Package of Social Science (SPSS) 20.0.

3 RESULTADOS

Os resultados desse trabalho serão apresentados na forma de artigo científico o qual será submetido à revista Oral Diseases a qual apresenta Qualis A2 na classificação CAPES para a área de Odontologia.

3.1 ARTIGO - ALTERAÇÕES BUCAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

Teresa Paula de Lima Gusmão¹, Andreza Barkokebas Santos de Faria², Jair Carneiro Leão³

1 Mestranda. Programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brasil

2 Secretária Executiva de Regulação em Saúde da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, Pernambuco, Brasil

3 Professor Titular. Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Brasil

Resumo

Objetivo: descrever as alterações bucais e craniofaciais em crianças portadoras de Síndrome congênita do Zika.

Métodos: trata-se de um estudo transversal, cujo instrumento de pesquisa foi um questionário estruturado, associado à utilização dos dados do prontuário médico e realização de exame clínico extra e intraoral.

Resultados: Foram avaliadas 32 crianças, sendo a maioria do sexo masculino (56,3%) com idade variando entre 13 e 25 meses e média da idade de 22 meses (DP=2,71). Foi observado que os pacientes apresentam uma baixa renda familiar, correspondente a um salário mínimo (59,4%) e a maioria das mães tem baixa escolaridade. Foi observada uma variedade de alterações neurológicas, porém, todas as crianças apresentaram calcificações intracranianas e a média do perímetro cefálico foi de 29,43 (DP=1,42). Quanto às dificuldades funcionais, 12 crianças (37,5%) não conseguiram realizar o aleitamento materno e 24 crianças (75%) apresentaram disfagia, não sendo estatisticamente significativa a relação entre a disfagia e o aleitamento ($p=0,67$). Foi observado palato ogival em 14 crianças (43,7%) e sua correlação com a disfagia também não foi estatisticamente significativa ($p=0,09$). Em relação às alterações bucais, em 15 crianças (46,9%) foi observado retardo na cronologia de erupção, das quais 7 crianças (21,9%) não apresentaram erupção do incisivo lateral superior esquerdo ($p=0,0002$) e direito ($p=0,002$), até o momento da análise. Adicionalmente, foram identificadas 03 crianças com pigmentação dentária amarelada, quanto aos dentes erupcionados após o início do uso de fenobarbital. A hipoplasia de esmalte foi encontrada em 9 crianças (28,1%) e uma outra criança foi diagnosticada com anquiloglossia.

Conclusão: retardo na cronologia de erupção, anquiloglossia, palato ogival, hipoplasia do esmalte são fatores encontrados em crianças acometidas por SCZ.

Introdução

A infecção ocasionada pelo vírus Zika (ZIKV), teve uma elevada incidência em 2015 e foi associada ao aumento da síndrome de Guillain-Barre e à transmissão vertical, ocasionando microcefalia em crianças cujas mães tiveram infecção aguda durante a gestação (Broutet et al., 2016; Marrs et al., 2016). Devido a essas associações, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que o surto de ZIKV no Brasil se tratava de uma Emergência de Saúde Pública de interesse internacional e emitiu recomendações para conter a epidemia (Musso & Cao-Lormeau, 2015; PAOH, 2016).

O ZIKV é um vírus de RNA de cadeia simples com um genoma de polaridade positiva, de aproximadamente 11kb, da família *Flaviviridae*, e pode causar comprometimento da estrutura e do funcionamento de áreas do Sistema Nervoso Central (SNC) (Rodriguez-Morales et al., 2016). É transmitido a humanos através da picada de mosquitos da espécie *Aedes* (Ae.), principalmente por (Ae.) *Aegypti*. Entretanto, apresenta um potencial de transmissão menos usual, que ainda está sendo estudado, a exemplo da possibilidade de transmissão por meio de transfusão sanguínea, sexual, salivar, transplacentária e perinatal, uma vez que foi realizada a detecção do genoma viral em amostras de sangue, sêmen, urina e na saliva (Foy et al., 2011; Cao-Lormeau et al., 2016; Rodriguez-Morales et al., 2016; Krause et al., 2017).

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em primatas e não em humanos em Uganda, na floresta Zika em 1947, razão de sua denominação. Entre 1951 a 2013, foram notificadas evidências sorológicas em humanos, através de epizootias e pequenas epidemias em países da África, Ásia e Oceania. Somente em 2014 é que o ZIKV foi identificado na América, mais especificamente na Ilha de Páscoa, um território do Chile (Broutet et al., 2016; Cao-Lormeau et al., 2016). Durante este surto foi evidenciada a transmissão perinatal do vírus em dois casos de mães e recém-nascidos e foi detectado o ZIKV na saliva de criança em investigação, utilizando-se a saliva como uma alternativa para a detecção de ZIKV na fase aguda da doença através de reação em cadeia polimerase em tempo real (RT-PCR) (Besnard et al., 2014; Mlakar et al., 2016; Leão et al., 2017).

A associação entre o ZIKV e a microcefalia vem sendo comprovada através achados científicos, com a presença de proteínas virais em tecido placentário e a

detecção de material genético do ZIKV em amostras de líquido amniótico por reação em cadeia polimerase em tempo real (Mlakar et al., 2016). A microcefalia é uma condição neurológica em que o cérebro é subdesenvolvido e as fontanelas se fecham com prematuridade, resultando no nascimento de bebês com crânio de tamanho reduzido para a sua idade, aproximadamente 31,9cm para os meninos e 31,5cm para as meninas, o que pode acarretar problemas no seu desenvolvimento (Ashwal et al., 2009; Harris, 2015; Linden et al., 2016, WHO, 2016). Possui etiologia multifatorial, podendo ser congênita adquirida por infecções maternas, associadas ao que clinicamente é conhecido como síndrome STORCH (sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, rubéola e agora a associação com o zika vírus), ou por exposição a substâncias tóxicas, como drogas ilícitas e fatores que interrompem o desenvolvimento cerebral normal, ou ainda por carência nutricional da mãe (Ashwal et al., 2009; Passemard et al., 2013; Nunes et al., 2016).

A síndrome congênita do Zika é um conjunto de sinais e sintomas presentes desde o nascimento, e que vai além da microcefalia, com sequelas de gravidade variáveis, posto que o ZIKV leva à infecção congênita através da transmissão vertical e prejudica o cérebro em desenvolvimento, interferindo na multiplicação e migração das células do SNC, causando a aceleração da apoptose, alterando as características do nervo central de formação de mielina do SNC e desorganizando da sinapses entre os neurônios (Melo et al., 2016; Eikmann et al., 2016).

O SNC é altamente suscetível a infecções durante todo o período gestacional e, quando isto ocorre na fase embrionária, pode resultar em malformações no bebê (Krause et al., 2017; Saad et al., 2017). Foi evidenciado ainda que o ZIKV pode provocar a morte neuronal por dano direto ou através da ativação de respostas imunológicas dos hospedeiros infectados, levando a uma neuronofagia, ou seja, a destruição dos neurônios por ações fagocitárias. Estes eventos podem ser responsáveis pelas alterações neurológicas encontradas em neonatos das regiões com elevada presença de ZIKV (Van der Linde et al., 2016; Krause et al., 2017).

Em Pernambuco, entre 2015 e 2017, foram notificados 2.403 casos de microcefalia, entre recém nascidos, nanimorto, abortamento ou feto, dos quais 438 casos foram confirmados como Síndrome Congênita ZIKV e 335 casos permanecem em investigação (Secretária de Saúde de Pernambuco, 2017).

A SCZ também é caracterizada por alterações neurológicas relevantes, como calcificações intracranianas, malformações corticais, hipoplasia de ventriculomegalia,

cerebelar e tronco encefálico, e ainda deformidades características de ossos cranianos, incluindo a microcefalia, convulsões epiléticas, déficits neurosensoriais, retardo neuropsicomotor com espasticidade, hiperexcitabilidade, reflexos primitivos exacerbados e disfagia. (Melo et al., 2016; Saad et al., 2017). As alterações motoras e cognitivas podem afetar também o processo de amamentação, de deglutição e da mastigação, variando de acordo com o grau de acometimento cerebral (Leal et al., 2017).

As alterações de desenvolvimento na SCZ também podem repercutir sobre aspectos que abrangem a formação dentária, interferindo na maturação do esmalte dentário, ocasionando hipoplasias do esmalte, retardo na erupção dentária e 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 dentária, em virtude dessas alterações (Leal et al., 2017; Cavalcanti, 2017).

Diante disso, o presente estudo traz a proposição de descrever as principais alterações bucais e craniofaciais para que haja maior efetividade nas condutas terapêuticas em crianças portadoras do Zika vírus, contribuindo assim com o acompanhamento multiprofissional destas crianças.

Material e Métodos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP-CCS/UFPE) sob CAAE 65841717.3.0000.5208, Parecer 2.001.363. Todos os indivíduos foram analisados mediante consentimento expresso com a coleta dos dados, conforme assinatura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ao Responsável do menor (TCLE).

Foi realizado um estudo transversal, em população composta por crianças com síndrome da infecção congênita pelo ZIKV e acompanhadas pelo Núcleo de Desenvolvimento Infantil da Policlínica Lessa de Andrade, Recife/PE. O período da realização de coleta dos dados ocorreu entre maio e agosto de 2017. A amostra não probabilística compreendeu 32 pacientes, que foram avaliados uma única vez durante este estudo e sem a realização de qualquer tratamento prévio.

Como critérios de elegibilidade, foram incluídas no estudo as crianças com diagnóstico de síndrome congênita do zika, comprovado por exames sorológicos e de imagem, ficando excluídas do estudo as crianças com microcefalia causada por síndrome de TORCH: sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes.

Foram coletados dados primários, através da aplicação de um questionário estruturado aos responsáveis pelas crianças para obtenção de dados sócio demográficos e comportamentais, bem como dados secundários foram obtidos através do prontuário médico da criança no serviço, tais como: perímetro cefálico, alterações neurológicas, alterações auditivas e oftálmicas, crises epiléticas, deformidades nos punhos e joelhos. Foram colhidos ainda dados relativos à funcionalidade da criança para amamentação e deglutição.

Os pacientes foram submetidos ao exame clínico extra e intra-bucal, utilizando-se apenas espátulas abaixadoras de língua e uma lanterna para observação de alterações desenvolvimento da região oral e maxilofacial, com o registro dos dentes (quando presentes), verificando-se as alterações na cronologia e sequência de erupção dentária e alterações dos tecidos moles e periodontais, com a finalidade de descrever as principais alterações encontradas.

Como critério para avaliação da erupção dos dentes decíduos, um dente foi considerado irrompido quando qualquer porção da coroa dentária se apresentasse visível na cavidade bucal (Lysell et al., 1962). Nesta condição, anotou-se os números dos dentes presentes, na data do exame, conforme a nomenclatura dentária pelo sistema da Federação Dentária Internacional (FDI), que padronizou o sistema de dois dígitos, no qual o primeiro indica o quadrante e o segundo, o dente dentro do quadrante. A sequência e cronologia de erupção teve como base a cronologia de Logan e Kronfield, modificada por McCall e Schour, que tem como tempo de referência para erupção dos incisivos centrais decíduos o período compreendido entre os 6 e 8 meses de idade; para os incisivos laterais decíduos, o período entre 8 e 10 meses de idade; para os primeiros molares decíduos, o período entre 12 e 16 meses de idade; para os caninos decíduos, o período correspondente aos 20 meses de idade; e para os segundo molares decíduos, o período entre 20 e 24 meses de idade.⁽³⁴⁾

Foram analisados também, exames de imagem previamente realizados na rotina do serviço e foram relatadas as alterações relevantes encontradas. Ao identificar a necessidade de intervenção odontológica, os pacientes foram

encaminhados para o Centro de Especialidade Odontológico da Policlínica Lessa de Andrade, para realização dos procedimentos necessários.

Após a coleta os dados, as informações obtidas foram utilizadas para a construção de um banco de dados, utilizando-se o *software* Microsoft Excel. Os dados foram expressos com a utilização dos critérios de média, desvio-padrão e distribuições de frequências absolutas e relativas. Foi realizada uma análise estatística, através dos testes de Exato de Fisher e de Qui-quadrado. Os níveis de significância e intervalo de confiança adotados foram de 5%. O *software* utilizado para tanto foi o Statistical Package of Social Science (SPSS) 20.0.

Resultados

Foram estudadas 32 crianças, diagnosticadas com Síndrome Congênita do Zika, sendo 18 crianças (56,3%) do sexo masculino e 14 (43,8%) do sexo feminino. Foi observada uma média de idade de 22 meses (DP 2,71), sendo a idade mínima de 13 meses e a máxima de 25 meses. Todas as crianças eram residentes no Recife, em acompanhamento no Núcleo de Desenvolvimento Infantil da Policlínica Lessa de Andrade. Em relação aos dados sócio demográficos, foi identificado que 87,6% das mães possuíam ensino fundamental e médio, enquanto 59,4% apresentavam renda familiar de até um salário mínimo (tabela 1).

Tabela 1: Características sociodemográficas numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika.

Variáveis	Casos n= 32 (%)
Escolaridade da mãe	
Ensino fundamental	14 (43,8)
Ensino médio	14 (43,8)
Ensino superior	2 (6,3)
Pós-graduação	2 (6,3)
Renda familiar (Salário mínimo)	
≤ 1 SM	19 (59,4)
Até 2 SM	7 (21,9)
2 – 4 SM	6 (18,8)

Em relação ao perímetro cefálico, foi identificada uma média de 29,43 (DP 1,47), correspondendo o menor perímetro cefálico identificado a 26cm e 32cm.

As alterações neurológicas e motoras identificadas estão descritas na tabela 2.

Tabela 2: Alterações neurológicas e motoras identificadas numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika.

Variáveis	Casos n= 32 (%)
Alterações Neurológicas	
Calcificações intracranianas	32 (100)
Encefalopatia	9 (28,1)
Ventriculomegalia	8 (25)
Lisencefalia	3 (9,4)
Hidrocefalia	3 (9,4)
Crises Epilépticas	22 (68,8)
Alterações auditivas	8 (25)
Alterações visuais	27 (84,4)
Espasmos	22 (68,8)
Rigidez	21 (65,6)
Deformidades de punho e joelhos	6 (18,7)

Quanto às dificuldades funcionais orofaciais, foram identificadas dificuldades durante a amamentação e deglutição, com necessidade de suporte alimentar (tabela 3).

Tabela 3: Dificuldades funcionais orofaciais encontrada numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika.

Variáveis	Casos n= 32 (%)
Amamentação	
Aleitamento materno	20 (62,5)
Aleitamento artificial	12 (37,5)
Disfagia	24 (75)
Uso de espessante	9 (28,1)
Uso de Sonda Nasogástrica	8 (25)

As principais alterações orais encontradas estão descritas na tabela 4. Adicionalmente, foi observada 01 criança com anquiloglossia e 02 com dificuldades de vedamento labial.

Tabela 4: Alterações orais identificadas numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika.

Variáveis	Casos n= 32 (%)
Cronologia de erupção dentária	
Padrão	17 (53,1)
Alterada	15 (46,9)
Formato do Palato	
Normal	18 (56,3)
Ogival	14 (43,7)
Hipoplasia do esmalte	
Sim	9 (28,1)
Não	23 (71,9)
Pigmentação dentária amarelada	
Sim	3 (9,4)
Não	29 (90,6)

Correlacionando a disfagia com o formato do palato, não houve significância no resultado obtido ($p=0,09$), bem como não houve correlação estatisticamente significativa entre a amamentação e a disfagia ($p=0,67$) (tabela 5).

Tabela 5: Relação da disfagia com amamentação e anatomia do palato numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika.

		Disfagia		Valor de p
		Presente	Ausente	
Formato do palato	Normal	16 (50%)	8 (25%)	0,09
	Atrésico	2 (6,25%)	6 (18,75%)	
Lactação	Lactação materna	14 (43,75%)	6 (18,75%)	0,67
	Não conseguiu amamentar	10 (31,25%)	2 (6,25%)	

* Nível de significância de 5%.

** Exato de Fisher

Algumas crianças apresentaram alterações na sequência de erupção dentária, bem como foi observado um retardo na erupção dos incisivos laterais superiores, dado este que foi estatisticamente significante, mas com um intervalo de confiança muito extenso.

Tabela 6: Associação da cronologia de erupção dentária com a retardo na erupção dentária dos elementos dentários 52 e 62 numa amostra de crianças com Síndrome Congênita do Zika.

Cronologia de Erupção	Elementos dentários			
	52		62	
	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Normal	17 (53,1%)	0 (0%)	17 (53,1%)	0 (0%)
Alterada	6 (18,75%)	9 (28,2%)	8 (25%)	7 (21,8%)
Valor de p	0,002		0,0002	
OR (IC95%)	30 (1,571-607)		51 (2,58- 1011)	

*Diferença significativa ao nível de 5%.

**Teste Exato de Fisher;

Discussão

No nordeste brasileiro, foi verificado o maior número de casos do surto microcefalia causado pela SCZ, dando-se grande destaque ao estado de Pernambuco, onde o número de casos confirmados correspondeu a 438, ou sejam, 22,6% de todos os casos registrados nos 27 estados do Brasil até novembro de 2017. Na capital, Recife, foram identificados 68 casos confirmados de crianças com SCZ e 44 casos ainda em investigação até novembro de 2017 (Secretaria de Saúde de Pernambuco, 2017). O presente estudo compreendeu a coleta de dados e análise de 32 crianças com diagnóstico de SCZ confirmado, que estiveram em acompanhamento multiprofissional na policlínica Lessa de Andrade, todas residentes na cidade de Recife-PE.

Foi observado que 59,4% das famílias possuíam baixa renda familiar, apresentando renda máxima mensal de até um salário mínimo. Também foi identificado um, baixo grau de escolaridade materna, demonstrando, dessa forma, vulnerabilidade social em que as famílias estão inseridas. Esse achados corroboram com os estudos de Marinho et al. 2016, que descreveram a prevalência de casos de microcefalia no Brasil no período de 2000-2015, sendo observado um aumento

inesperado de casos de microcefalia no ano de 2015, especialmente em mães com idade entre 24 e 40 anos, negras ou pardas, e com menos de 11 anos de estudo.

Estes dados também estão demonstrados no Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), que descreve o impacto social e econômico que o ZIKV, assim como outras doenças, causam de forma muito mais intensa em populações de baixa renda, posto que se tratam de pessoas que possuem menos acesso à água tratada, saneamento e instrução acerca de cuidados de saúde cotidianos, além de existir uma maior densidade habitacional por domicílio. Todos esses fatores facilitam a proliferação do vetor e, consequentemente, a população fica mais vulnerável (PNDU, 2017).

No presente estudo, as calcificações intracranianas foram observadas em todos os pacientes e também são relatadas em recém-nascidos com microcefalia resultante de infecções por STORCH (Souza et al., 2017), apresentando-se de forma mais severa na SCZ, juntamente com outras alterações neurológicas, como malformações corticais severas, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, hipodensidade anormal da substância branca e artrogripose (França et al., 2016; Saad et al., 2017; Souza et al., 2017; Werner et al., 2017).

Outras alterações neurológicas, a exemplo da encefalopatia, ventriculomegalia, da lisencefalia e hidrocefalia, assim como a média do perímetro cefálico do presente estudo, correspondente a 29,4 (DP= 1,47), vem a corroborar com os achados de Melo et al., 2016, que descreveram dentre as alterações neurológicas encontradas e relacionadas à SCZ a microcefalia, diminuição do volume cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, lisencefalia, hidrocefalia e artrogripose.

As crises epiléticas, rigidez e espasmos, são sintomas presentes na SCZ. Segundo Goldstein & Slomski 2008, a epilepsia também está presente em outras infecções congênitas, cerca de 40% na toxoplasmose e bem menos frequente na infecção congênita por citomegalovírus e herpes. No presente estudo a maioria das crianças apresentavam estes sintomas, corroborando com Alves et al., 2016 que realizou um estudo coorte mostrando que crianças com SCZ apresentaram elevada incidência de crises epiléticas de aparecimento precoce, sendo o espasmo o tipo de crise mais observado.

Adicionalmente a falta de coordenação da deglutição, juntamente com anomalias anatômicas orofaciais, sensibilidade do trato respiratório superior e

alterações na função motora do tubo digestivo superior, podem ser as principais causas da disfagia em lactantes com SCZ, segundo Van der Linden et al., 2016 e Leal et al., 2017. No presente estudo, a maioria das crianças apresentaram disfagia (75%) necessitando de uso de espessante na alimentação ou uso de sonda nasogástrica. Além disso, a literatura relata que a anatomia alterada do palato causa dificuldades na coordenação da deglutição, e os problemas ocorrem tanto pelo envolvimento muscular como por anormalidades em ossos e articulações (Matsou & Palmer, 2008; Heckathorn et al, 2016). Com relação a dificuldade durante a amamentação e a relação com a anatomia alterada do palato, no entanto, não houve correlação significativa, no presente estudo.

Apesar de não ter havido alterações neurológicas e motoras identificadas nas crianças com SCZ correlação estatisticamente significativa, no presente estudo, entre a disfagia e presença de palato ogival, essas dificuldades foram identificadas durante o exame clínico das crianças.

Foram, ainda, identificadas duas crianças com dificuldades de vedamento labial, corroborando os estudos de Leal et al., 2017 que descreveram uma série de casos onde a disfagia parece ser o 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.

No que concerne à cronologia da erupção dentária e a sequência de erupção alterada em 15 crianças (46,9%), nas quais os elementos dentários 52 e 62 (incisivos laterais superiores direito e esquerdo, respectivamente) ainda não haviam erupcionado. Com base na cronologia de Logan e Kronfield, modificada por McCall e Schour, tais dentes deveriam ter erupcionado quando a criança estivesse com idade variando entre 8 a 10 meses de idade, o que não ocorreu nos casos analisados.

Del Campo et al., 2017 relataram que, em alguns casos, foram observados micrognatia severa, estreitamento palatino e frênulo lingual ausente. No presente estudo, apenas uma criança apresentava anquiloglossia e diminuição do frênulo lingual, enquanto 14 crianças apresentaram estreitamento palatino, o que pode ocasionar uma alteração na posição dos dentes, comprometendo as funções orais.

Em relação ao desenvolvimento de gemas dentárias, os distúrbios sistêmicos, genéticos ou ambientais, como infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, rubéola) interferem de maneira importante na formação da matriz, calcificação e maturação do esmalte, como mostrou Jaskoll et

al., 2008 & Seow, 2014. As alterações ocorridas na formação do esmalte permanecem em sua estrutura, originando a hipoplasia do esmalte alterações estas observadas em 09 crianças avaliadas.

Outros achados identificados nesse estudo, foram as pigmentações dentárias de coloração amarelada em três crianças que faziam uso de medicamento anticonvulsivante, cujo principal efeito colateral em relação à cavidade oral consiste no desenvolvimento de hiperplasia gengival, condição esta que não foi identificada nos pacientes do presente estudo.

Conclusão

Baseado nos achados do presente estudo foi possível concluir que os pacientes com a SCZ pode apresentar de alterações orais, como o retardo na cronologia de erupção, hipoplasia de esmalte, alterações na anatomia do palato e anquiloglossia, necessitando, assim, de, um acompanhamento odontológico voltado à prevenção, promoção e reabilitação da saúde desses pacientes

Referências (Artigo científico)

- Ashwal S., Michelson D., Plawner L., Dobyns WB. (2009). Practice Parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Neurology*, 73 (11), 887-897. doi:[10.1212/WNL.0b013e3181b783f7](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b783f7).
- Bhat M., Nelson KB., Cummins SK., Grether JK. (1992). Prevalence of developmental enamel defects in children with cerebral palsy. *J Oral Pathol Med*, 21(6), 241-244. doi: 10.1111/j.1600-0714.1992.tb01003.x.
- Besnard M., Lastère S., Teissier A., Cao-Lormeau VM., Musso D. (2014). Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*, 19 (13), 20751. doi:[10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751).
- Broutet N., Krauer F., Riesen M., Khalakdina A., Almiron M., Aldighieri S., Espinal M., Low N., Dye C. (2016). Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *The New England Journal of Medicine*, 374, 1506-1509. doi: 10.1056/NEJMp1602708.

- Campos, GS., Bandeira, AC., & Sardi, SI. (2015). Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Infectious Diseases*, 21(10), 1885-6. doi:[10.3201/eid2110.150847](https://doi.org/10.3201/eid2110.150847).
- Cao-Lormeau VM., Blake A., Mons S., Lastere S., Roche C., Vanhomwegen J. et al. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*, 387 (10027): 1531-1539. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
- Calvet G., Aguiar R., Melo ASO., Sampaio SA., Filippis I., Fabri A. et al. (2016) Detection and sequencing of Zika vírus from amniotic fluid of fetuses with microcefaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*, 16, 653-660. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
- Chimelli L. & Avaad-Portinari. (2017). Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. *Childs Nerv Syst*, online, nov, 1-5. doi: 10.1007/s00381-017-3651-3.
- Costa FS.,Silveira ER., Pinto GS., Nascimento GG., Thomson WM., Demarco FF.(2010). Developmental defects of enamel and dental caries in the primary dentition: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Int*, 52 (2), 279-283. doi: 10.1111 / j.1442-200X.2009.02965.x.
- Del Campo M., Feitosa IM., Ribeiro EM., Horovitz DD., Pessoa AL., França GV. (2017). The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A*, 173 (4), 841-857. doi: 10.1002/ajmg.a.38170.
- De Souza AS., de Oliveira-Szjenfeld PS., de Oliveira Melo AS. et al. (2017). Imaging findings in congenital Zika virus infection syndrome: na update. *Childs Nerv Syst*, 1-9. doi: 10.1007/s00381-017-3637-1.
- Eikmann SH., Carvalho MDCG., Ramos RCF., Rocha MAW., Linden VVD. (2016). Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cadernos de Saúde Pública*, 32(7), e00047716. doi: 10.1590/0102-311X00047716.
- Faye O., Faye O., Dupressoir A., Weidmann M., Ndiaye M., Alpha Sall A. (2008). One-step RT-PCT for detection of Zika virus. *J Clin Virol*, 43(1), 96-101. doi: 10.1016/j.jcv.2008.05.005.
- Faye, O., Faye, O., Diallo, D., Diallo, M., Weidmann, M., & Sall, A. A. (2013). Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. *Virology Journal*, 10, 311. doi:10.1186/1743-422X-10-311.
- França GVA., Schuler-Faccini L., Oliveira WK., Henriques CMP., Carmo HE., Pedi DV. et al. (2016). Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first

1501 livebirths with complete investigation. *The lancet*, 388, 10047,891-89. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3).

Ghanim, A., Elfrink, M., Weerheijm, K., Mariño, R., & Manton, D. (2015). A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 16(3), 235–246. doi: 10.1007/s40368-015-0178-8.

Gurbuz T. & Tan H. (2010). Oral health status in epileptic children. *Pediatric Int*, 52 (2), 279-283. 10.1111/j.1442-200X.2009.02965.x.

Harris, S. R. (2015). Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Canadian Family Physician*, 61(8), 680–684.

Heckathorn DE., Spever R., Taylor J., Cordier R. (2016). Systematic Review: non-instrumental swallowing and feeding assessments in Pediatrics. *Dysphagia*, 31(1), 1-23. doi: 10.1007/s00455-015-9667-5. Epub 2015 Nov 25.

Jaskoll, T., Abichaker, G., Jangaard, N., Bringas, P., & Melnick, M. (2008). Cytomegalovirus inhibition of embryonic mouse tooth development: A model of the human amelogenesis imperfecta phenocopy. *Archives of Oral Biology*, 53(5), 405–415. doi: 10.1016/j.archoralbio.2007.11.014.

Krause, K. K., Azouz, F., Shin, O. S., & Kumar, M. (2017). Understanding the Pathogenesis of Zika Virus Infection Using Animal Models. *Immune Network*, 17(5), 287–297. doi: [10.4110/in.2017.17.5.287](https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.287).

Korchagina & D'iakova. (1997). Dental enamel hypoplasia in children with combined congenital and hereditary defects in the development of the CNS and the locomotor system infantile cerebral palsy, spinal cord hernias and myopathies. *Stomatologija (Mosk)*, 76 (4), 60-64.

Leal MC, van der Linden V, Bezerra TP, de Valois L, Borges ACG, Antunes MMC. et al. (2017). Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*, 23(8),1253-1259. doi: 10.3201/eid2308.170354.

Leão JC, Gueiros LA, Lodi G, Robinson NA, Scully C. (2017). Zika vírus: oral healthcare implications. *Oral Dis*, 23(1):12-17. doi: 10.1111/odi.12512.

Li C, Xu D, Ye Q, et al.(2016). Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell*, 19:120-6. Doi: [10.1016/j.stem.2016.10.017](https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.10.017).

Lysell L., Magnusson B., Thilander B. (1962).Time and order of eruption of the primary teeth. *Odontol Revy*. 1962;13:217-34.

- Marinho F., Araújo VEM., Porto DL., Ferreira HL., Coelho MRS., Lecca RCR. (2016). Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiol. Serv. Saude*, 25(4):701-712. doi: 10.5123/S1679-49742016000400004.
- Marrs, C., Olson, G., Saade, G., Hankins, G., Wen, T., Patel, J., & Weaver, S. (2016). Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. *American Journal of Perinatology*, 33(7), 625–639. <http://doi.org/10.1055/s-0036-1580089>.
- Marquezan MC., Ventura CV., Sheffield JS., Golden WC., Omiadze R., Belfort R., May W. (2017). Ocular effects of Zika virus-a review. *Sury Ophthalmol*, S0039-6257(17)30002-4. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.06.001.
- Melo AS., Aguiar RS., Amorim MM., Arruda MB, Melo FO., Ribeiro ST. et al. (2016). Congenital Zika Virus infection: beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurol*, 73 (12), 1407-1416. doi: 10.1001 / jamaneurol.2016.3720.
- Milgrom P., Riedy CA., Weinstein P., Tanner AC., Manibusan L., Bruss J. (2000). Dental caries and its relationship to bacterial infection, hypoplasia, diet, and oral hygiene in 6-to36-month-old children. *Community Dent Oral Epidemiol*, 28(4):295-306.
- Mrakar J, Korva M, Tul N et al (2016) Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*, 374:951–958. 10.1056/NEJMoa1600651.
- Matsuo, K., & Palmer, J. B. (2008). Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing – Normal and Abnormal. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 19(4), 691–707. <http://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.06.001>
- Musso D., Cao-Lormeau VM., Gubler D. J. (2015). Zika vírus: following the path of dengue and chikungunya? *The lancet*, 386 (9990), 243-244. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61273-9.
- F., P. G., & Falcão, M. C. (2014). Eruption chronology of the first deciduous teeth in children born prematurely with birth weight less than 1500g. *Revista Paulista de Pediatria*, 32(1), 17–23. <http://doi.org/10.1590/S0103-05822014000100004>.
- Nunes ML., Carlini CR., Marinowic D., Neto FK., Fiori HH., Scotta C., Zanella LA., Soder., Costa CJ. (2016). Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *Jorn Pediat*, 92 (93), 230-240.

- Pacifici GM. (2016). Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: effects, metabolismo and pharmacokinetics. *Current Pediatric Reviews*, 12 (1). doi: [10.2174/15733971111666151026223914](https://doi.org/10.2174/15733971111666151026223914).
- Pan American Health Organization (PAHO)/ World Health Organization (WHO). Epidemiological Alert Zika virus infection. 2015, may.
- Passemard S., Kaindl AM., Verloes A. (2013). Microcephaly BV Elsevier (Ed.), Handbook of clinical neurology, pediatric neurology part I, 129-141.
- Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento (PNUD). (2017). Uma Avaliação do Impacto Socioeconômico do Vírus Zika na América Latina e Caribe: Brasil, Colômbia e Suriname como estudos de caso Abril 2017.
- Rodriguez-Morales AJ., Bandeira AC., Paredes CF. (2016). The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15:13. doi: 10.1186/s12941-016-0128-2.
- Saad T., Penna e Costa AA., de Góes FV., de FreitasM., de Almeida JV., de Santa Ignêz LJ. (2017). Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. *Childs Nerv Syst*, 1-6. doi: 10.1007/s00381-017-3634-4.
- Secretária de Saúde de Pernambuco. (2017). Informe epidemiológico. Informe Técnico 21 – Síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika.
- Seow WK. (2014). Developmental defects of enamel and dentine: challenges for basic Science research and clinical management. *Aust Dent J*, 59 (1), 143-154. doi: 10.1111/adj.12104.
- Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. (2017). Boletim epidemiológico. 48 (24).
- Van der Linden, V., Filho, E. L. R., Lins, O. G., Van der Linden, A., Aragão, M. de F. V. V., Brainer-Lima, A. M., ... Ramos, R. C. (2016). Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *The BMJ*, 354, i3899. doi: 10.1136/bmj.i3899.
- Ventura LO., Lawrence L., Ventura CV., Dutton GN., Marinho P., Ferro PF. et al. (2017). Response to correction of refractive erros and hypoaccommodation in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS*, S1091-8531(17)30289-6. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.07.206.
- Werner H., Daltro P., Fazecas T., Zare Mehrjardi M., Araujo Junior E. (2017). Neuroimaging findings of congenital Toxoplasmosis, Cytomegalovirus, and Zika virus

infections: a comparison of three cases. *J Obstet Gynaecol Can*, S1701-2163 (17) 30317-1. doi: 10.1016 / j.jogc.2017.05.013.

World Health Organization. (2016). Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; (WHO/ZIKV/MOC/16.3).

Zhang LL., Zeng LN., Li YP. (2011). Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*, 13 (4): 349-65.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações bucais nas crianças portadoras de SCZ devem ser diagnosticadas precocemente para que os projetos terapêuticos singulares instituídos de forma adequada e reduzindo, assim, as chances de maiores, comprometimentos futuros.

Baseado nos achados do presente estudo é possível concluir que existem alterações orais nas crianças acometidos por SCZ, necessitando de cuidados multiprofissionais de saúde ao longo da vida, no qual o cirurgião dentista deve fazer parte desta equipe realizando promoção e prevenção em saúde nessas crianças, proporcionando uma melhor qualidade de vida. Estudos adicionais a longo prazo são necessários com o objetivo de melhor compreender essa condição e contribuindo no acompanhamento multiprofissional destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Paixão ES et al. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. **AJPH**, Vol 106, No. 4, 2016.
2. Campos, GS., Bandeira, AC., & Sardi, SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Infectious Diseases**, 21(10), 1885-6, 2015.
3. Pan American Health Organization (PAHO)/ World Health Organization (WHO). Epidemiological Alert Zika virus infection. Maio, 2015.
4. Melo AS., Aguiar RS., Amorim MM., Arruda MB, Melo FO., Ribeiro ST. et al. Congenital Zika Virus infection: beyond neonatal microcephaly. **JAMA Neurol**, 73 (12), 1407-1416, 2016.
5. Secretária de Saúde de Pernambuco. Informe epidemiológico. Informe Técnico 21 – Síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika, 2017.
6. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. 48 (29), 2017.
7. Van der Linden, V., Filho, E. L. R., Lins, O. G., Van der Linden, A., Aragão, M. de F. V. V., Brainer-Lima, A. M., ... Ramos, R. C. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **The BMJ**, 354, 2016.
8. Saad T., Penna e Costa AA., de Góes FV., de Freitas M., de Almeida JV., Santa Ignêz LJ. Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. **Childs Nerv Syst**, 1-6, 2017.
9. Lopes, N., Nozawa, C., Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saúde**, 5(3), 55-64, 2014.
10. HADINEGORO, S. R. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. **The new England Journal of medicine**, n.373, p. 1195-206, 2015.

11. MUSSO, D.; CAO-LORMEAU, V. M.; GUBLER, D. J. Zika vírus: following the path of dengue and chikungunya? **The lancet**, v. 386, n. 9990, p. 243-244, 2015.
12. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Paredes CF. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15:13, 2016.
13. Broutet N et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. **The New England Journal of Medicine**, 2016.
14. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014 . **Euro Surveill**, 19(13), 2014.
15. Marrs C et al. Zika Virus and Pregnancy Marrs et al. Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. **American Journal of Perinatology**, fev, 2016.
16. Faye et al. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. **Virology Journal**, 10:311, 2013.
17. Cao-Lormeau VM et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, fev, 2016.
18. Krause, K. K., Azouz, F., Shin, O. S., & Kumar, M. Understanding the Pathogenesis of Zika Virus Infection Using Animal Models. **Immune Network**, 17(5), 287–297, 2017.
19. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg Infect Dis**, 17:880–2, 2011.
20. Imperato JP. The Convergence of a Virus, Mosquitoes, and Human Travel in Globalizing the Zika Epidemic. **Journal Community Health**. March 2016.

21. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico. 48 (28), 2017.
22. Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika virus associated with microcephaly. **N Engl J Med**, 374:951–958, 2016.
23. Calvet G., Aguiar R., Melo ASO., Sampaio SA., Filippis I., Fabri A. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**, 16, 653-660, 2016.
24. Harris, SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. **Canadian Family Physician**, 61(8), 680–684, 2015.
25. Ashwal S., Michelson D., Plawner L., Dobyns WB. Practice Parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). **Neurology**, 73 (11), 2009.
26. Passemard S., Kaindl AM., Verloes A. Microcephaly BV Elsevier (Ed.), Handbook of clinical neurology, **pediatric neurology part I**, 129-141, 2013.
27. Garcez PP, Loiola EC, Costa RM, Higa LM, Trindade P, Tanuri A et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science** 352:816–818, 2016.
28. Eikmann SH., Carvalho MDCG., Ramos RCF., Rocha MAW., Linden VVD. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. **Cadernos de Saúde Pública**, 32(7), e00047716, 2016.
29. Nunes ML., Carlini CR., Marinowic D., Neto FK., Fiori HH., Scotta C., Zanella LA., Soder., Costa CJ. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jorn Pediat**, 92, 230-240, 2016.
30. 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.** 23(8),1253-1259, 2017.

31. Brasil P, Calvet GA, Souza RV, Siqueira AM. Exanthema associated with Zika virus infection. **The Lancet Infectious Diseases** Volume 16, Issue 7, July, 2016.
32. Leão JC, Gueiros LA, Lodi G, Robinson NA, Scully C. Zika vírus: oral healthcare implications. **Oral Dis.** 23(1):12-17, 2017.
33. Cavalcanti, Alessandro Leite. "Challenges of Dental Care for Children with Microcephaly Carrying Zika Congenital Syndrome." **Contemporary Clinical Dentistry** 8.3 (2017): 345–346. *PMC*. Web. 17 Dec. 2017.
34. Lysell L., Magnusson B., Thilander B. Time and order of eruption of the primary teeth. **Odontol Revy.** 1962;13:217-34, 1962.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo De Consentimento Livre e Esclarecido – Grupos de Estudo **(PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELO MENOR DE 18 ANOS - Resolução 466/12)**

Solicitamos a sua autorização para convidar o(a) seu/sua filho(a) _____ {ou menor que está sob sua responsabilidade} para participar, como voluntário (a), da pesquisa **ALTERAÇÕES BUCAIS E CRANIOFACIAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**. Esta pesquisa é da responsabilidade do (a) pesquisador (a) Teresa Paula de Lima Gusmão, Rua Edson Alvares n 200, apto 1408, Casa Forte, CEP 52061450, e-mail tpgusmao@gmail.com, telefone (81) 996725574 para contato do pesquisador responsável, inclusive para ligações a cobrar. Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Andreza Barkokebas Santos de Faria Telefone (81) 21267508, e-mail andrezabarkokebas@hotmail.com e está sob a orientação de: Prof. Dr. Jair Carneiro Leão, PhD Telefone: (81) 21268342, e-mail jleao@ufpe.br.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde que o (a) menor faça parte do estudo pedimos que rubricue as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização nem para o (a) Sr.(a) nem para o/a voluntário/aque está sob sua responsabilidade, bem como será possível ao/a Sr. (a) retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- O objetivo deste trabalho é descrever as principais alterações bucais e craniofaciais para que haja maior resolutividade nas condutas terapêuticas em crianças portadoras do Zika vírus. Será realizada a análise dos prontuários médicos e aplicados aos responsáveis das crianças um questionário estruturado, com o intuito de coletar dados referentes a características sócio demográficas como sexo, idade, cor da pele, além de perguntas sobre a saúde geral do paciente. E será realizado um exame clínico odontológico nas crianças.
- A participação do sujeito da pesquisa será uma única vez, onde será feita a coleta de dados e o exame clínico odontológico.
- As crianças serão examinadas e os responsáveis responderão o questionário, nos dias de consulta do Ambulatório para crianças com Síndrome congênita do Zika da Policlínica Lessa de Andrade, Recife-Pernambuco.
- Ao paciente submetido à pesquisa, poderá ocorrer o risco de constrangimento ao responder o questionário, o pesquisador tentará amenizar o constrangimento, realizando o questionário em local mais reservado. E o exame clínico odontológico na criança é simples e não invasivo.
- Os participantes desta pesquisa receberão orientações sobre higiene bucal, além de orientações para prevenção e tratamento odontológico, sendo encaminhados ao serviço de pacientes com necessidades especiais da Policlínica Lessa de Andrade. E os achados dessa pesquisa podem contribuir muito aperfeiçoando as estratégias de prevenção, promoção e recuperação da saúde para a população, implicando assim em maior qualidade de vida para os pacientes.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa, entrevistas, ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade da pesquisadora, no endereço Rua Edson Alvares 200, apt 1408, Casa Forte- Recife/PE Cep: 52061450, pelo período de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ele/ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dele/a na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

Teresa Paula de Lima Gusmão
(Pesquisadora)

CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DO/A VOLUNTÁRIO

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, responsável por _____, autorizo a sua participação no estudo **ALTERAÇÕES BUCAIS E CRANIOFACIAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**, como voluntário(a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo (a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dele (a). Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento para mim ou para o (a) menor em questão.

Local e data _____

Assinatura do (da) responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO

ALTERAÇÕES BUCAIS E CRANIOFACIAIS EM CRIANÇAS PORTADORAS DA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

ANAMNESE:

Nome:		Ficha Nº:	
Nome da mãe:			
Data de nascimento:		Idade:	
Endereço:			
Bairro:	Cidade:	Estado:	
Nacionalidade:	Naturalidade:		
CEP:	Telefones:		
Cor: 1.Branca 2.Parda 3.Negra4. Amarela5. Indígena			
Renda Familiar:= salários mínimos			
Escolaridade dos pais ou responsáveis:			
Perímetro cefálico:			
Alterações neurológicas presentes: () sim () não Quais:			
Alteração auditiva: () sim () não Alterações visuais: () sim () não			
Crises epiléticas: () sim () não			
Alterações musculares: () sim () não			
Deformidades nos punhose joelhos: () sim () não			
Faz uso de alguma medicação?			
Apresenta alergia medicamentosa?() sim () não			
Em amamentação: () sim () não			
Dificuldade de deglutição: () sim () não			
Realizou teste da língua: () sim () não Alguma alteração: () sim () não () língua fissurada () atrofia () macroglossia Necessita de frenectomia lingual: () sim () não			
Oclusão: Baume: tipo I () tipo II () misto () Mordida aberta: () sim () não			
Realizou tomografia computadorizada de rotina: () sim () não Quais alterações presentes:			
Realização higiene oral () sim () não		Quantas vezes ao dia: () 01. () 02. () 03 ou mais	

Utiliza: () escova dentária () Fio dental () creme dental () enxaguatório bucal

	História médica	SIM	NÃO	DETALHES
SCV	Doença do coração, Hipertensão, Angina, Cirurgia cardíaca, Febre reumática, Hemorragia, Anti-coagulante, Anemia			
SR	Asma, Bronquite, Tuberculose			
GU	Problema renal, DST (sífilis, herpes, HPV), Gravidez, Menstruação, Pílula			
GI	Hepatite, Crohn, Colite Ulcerativa, Úlcera			
SNC	Visão, Audição, AVC, Parkinson, Problema psiquiátrico, Epilepsia			
END	Diabetes, Tireóide			
Outros	Doença de pele, Outras condições não mencionadas			

EXAME FÍSICO EXTRA-ORAL

Normal

- () ATM_____
- () Tecido da Face_____
- () Olhos_____
- () Lábios _____
- () Outros _____

Normal

- () Linfonodos_____
- () Tireóide_____
- () Glândulas Salivares_____

EXAME FÍSICO INTRA-ORAL

Normal

- () Lábios_____
- () Mucosa Jugal_____
- () Palato_____

Normal

- () Língua_____
- () Assoalho Bucal_____
- () Gengiva_____

1. CPO-D/ceo-d

Formulário (parcial) de exame em saúde bucal da OMS (adaptado)

–	–	–	55	54	53	52	51	61	62	63	64	65	–	–	–
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
–	–	–	85	84	83	82	81	71	72	73	74	75	–	–	–

1.	C	P	O	CPO	HIG	c	e	o	ceo	tp

Dentes Permanentes	Elemento de ponte ou coroa especial ra	Dentes Decíduos

Dentes Permanentes	Estado dos dentes	Dentes Decíduos
0	Sadio	A
1	Cariado	B
2	Restaurado, com cárie	C
3	Restaurado, sem cárie	D
4	Extraído, como resultado de cárie	E
5	Extraído, por qualquer outra razão	–
6	Selante	F
7	Elemento de ponte ou coroa especial	G
8	Dente não erupcionado	–
9	Não informado / Dente excluído	–

Fonte: WHO, 1997 (adaptado)

Higiene bucal: () satisfatória

() insatisfatória

Locais de acúmulo de placa visível: _____

LESAO () Sim () Não

Localização _____

Cor: _____ Superfície: _____

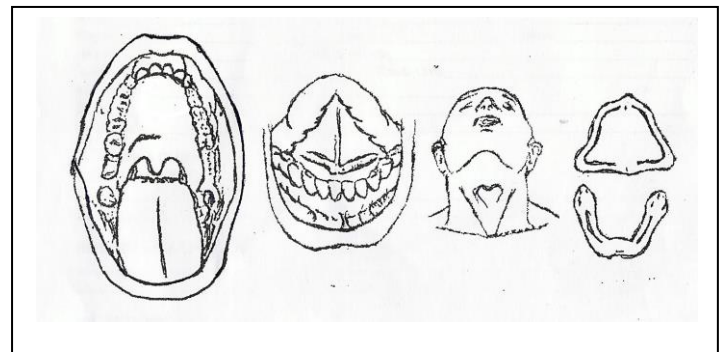
Consistência: _____ Tamanho: _____

Tempo de evolução: _____ Sintomatologia: _____

() Macular () Nodular () Sessil () Vesículo-bolhosa

() Papular (até 5mm) () Papilar () Pedunculada () Ulcerada

Descrição do Caso (mais detalhes)



ANEXO A – LISTA DE FIGURAS



Figura 1: Alteração na cronologia e sequência de erupção em SCZ.



Figura 2: Hipoplasia de esmalte em SCZ.



Figura 3: Hipoplasia de esmalte e alteração na cronologia de erupção em SCZ.

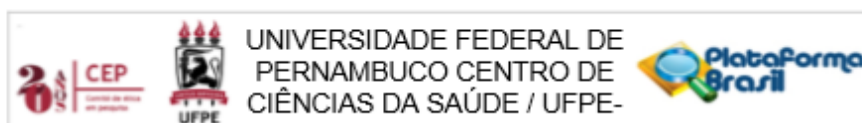


Figura 4: palato ogival em SCZ



Figura 5: pigmentação amarelada em SCZ.

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES BUCAIS E CRANIOFACIAIS EM CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

Pesquisador: TERESA GUSMÃO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65841717.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.001.383

Apresentação do Projeto:

O Ministério da Saúde do Brasil foi pioneiro ao reconhecer a implicação do vírus Zika na ocorrência do surto de microcefalia, uma associação inédita na literatura científica. A posição do Ministério da Saúde, em novembro de 2015, foi subsidiada por informações da vigilância epidemiológica nacional e pela identificação deste vírus em amostras de bebês com malformações. É relevante principalmente pela associação da infecção aguda do vírus Zika com o aumento da incidência de microcefalia em crianças nascidas de mulheres com suspeita de infecção ZIKV durante a gravidez.

Objetivo da Pesquisa:

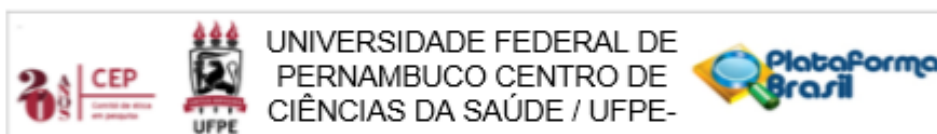
Objetivo Primário:

Descrever as principais alterações bucais e craniofaciais em crianças com síndrome da infecção congênita pelo ZIKV.

Objetivo Secundário:

Descrever as condições sociodemográficas dos pacientes; Identificar as dificuldades funcionais tais como: amamentação, fala, mastigação e deglutição destas crianças; Descrever as principais alterações craniofaciais e bucais tais como: perímetro cefálico, micrognatias, alterações neurológicas, auditivas, oftálmicas, alterações de desenvolvimento dentário, alterações no sistema estomatognático, presença de lesões orais;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 2.001.382

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Ao paciente submetido à pesquisa, poderá ocorrer o risco de constrangimento ao responder o questionário, o pesquisador tentará amenizar o constrangimento, realizando o questionário em local mais reservado. E o exame clínico odontológico na criança é simples e não invasivo.

Benefícios:

Os participantes desta pesquisa receberão orientações sobre higiene bucal, além de orientações para prevenção e tratamento odontológico, sendo encaminhados ao serviço de pacientes com necessidades especiais da Policlínica Lessa de Andrade. E os achados dessa pesquisa podem contribuir muito aperfeiçoando as estratégias de prevenção, promoção e recuperação da saúde para a população, implicando assim em maior qualidade de vida para os pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O Ministério da Saúde do Brasil foi pioneiro ao reconhecer a implicação do vírus Zika na ocorrência do surto de microcefalia, uma associação inédita na literatura científica. A posição do Ministério da Saúde, em novembro de 2015, foi subsidiada por informações da vigilância epidemiológica nacional e pela identificação deste vírus em amostras de bebês com malformações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepocs@ufpe.br

ANEXO C – NORMAS DA REVISTA

Oral Diseases

1. GENERAL

The editors encourage submissions of original articles, review articles, reports of meetings, book reviews and correspondence in the form of letters to the editor. *Oral Diseases* does not accept case reports. Please read the instructions below carefully for details on the submission of manuscripts, the journal's requirements and standards as well as information concerning the procedure after a manuscript has been accepted for publication in *Oral Diseases*. Authors are encouraged to visit Wiley-Blackwell Author Services for further information on the preparation and submission of articles and figures.

Avoiding allegations of plagiarism

The journal to which you are submitting your manuscript employs text matching software (iThenticate) to ensure against plagiarism. By submitting your manuscript to this journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism against previously published work. Authors should consider whether their manuscript may raise concerns via iThenticate, which will signal whether a paper is likely in any way to be plagiarized in a formal sense. iThenticate will also, however, signal whether a paper may be plagiarized by repeating work of the submitting authors and thus be regarded as duplicate or redundant publication. Experience shows that, on occasion, large sections of submitted manuscripts can be close to verbatim in word choice from that seen in other papers from the authors' group. This has nothing to do with simple repetition of names/affiliations, but does involve common (not necessarily "standard") phrases that are more appropriately referenced instead of repeating. Alternatively, they can be rephrased differently. Previously published results, including numerical information and figures or images, should be labeled to make it clear where they were previously reported. Papers that present new analyses of results that have already been published (for example, subgroup analyses) should identify the primary data source, and include a full reference to the related primary publications. *Oral Diseases* will review and publish accepted manuscripts that report data included in conference proceedings in abstract form. In such cases, authors must be clear to readers that part of all of the manuscript's data have already been published in abstract form by so indicating using a footnote to the title that states the conference proceedings in which the relevant abstract was published. For full guidance on text matching and plagiarism, please refer to Section 3 ('Research Integrity') of Wiley's Ethics Guidelines at <https://authorservices.wiley.com/ethics-guidelines/index.html>.

2. ETHICAL GUIDELINES

Oral Diseases adheres to the ethical guidelines given below for publication and research.

2.1. Authorship and Acknowledgements

Authorship: *Oral Diseases* adheres to the International Standards for Authors published by the Committee on Publication Ethics (COPE). All authors named on a paper should agree to be named on the paper, and all authors so named should agree to the submission of the paper to *Oral Diseases* and approve the submitted and accepted versions of the publication. Any change to the

author list should be approved by all authors, including any author who has been removed from the list.

Oral Diseases also adheres to the definition of authorship set up by The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). According to the ICMJE authorship criteria should be based on 1) substantial contributions to conception and design of, or acquisition of data or analysis and interpretation of data, 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content and 3) final approval of the version to be published. Authors should meet conditions 1, 2 and 3.

It is a requirement that the corresponding author submit a short description of each individual's contribution to the research and its publication. Upon submission of a manuscript all co-authors should also be registered with a correct e-mail addresses. If any of the e-mail addresses supplied are incorrect, the corresponding author will be contacted by the Journal Administrator.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as authors but who contributed to the research. Authors must acknowledge any assistance that they have received (e.g. provision of writing assistance, literature searching, data analysis, administrative support, supply of materials). If/how this assistance was funded should be described and included with other funding information. "Acknowledgements" should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors. Where people are acknowledged, a covering letter demonstrating their consent must be provided.

2.2. Ethical Approvals

Human Subjects: Experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version 2002) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included.

Photographs of People: *Oral Diseases* follows current HIPAA guidelines for the protection of patient/subject privacy. If an individual pictured in a digital image or photograph can be identified, his or her permission is required to publish the image. The corresponding author must either submit a letter signed by the patient authorizing *Oral Diseases* to publish the image/photo, or complete the 'Standard Release Form for photographic consent' available at the top of this page or by clicking the "instructions and Forms" link on the ScholarOne Manuscripts submission site. The approval must be received by the Editorial Office prior to final acceptance of the manuscript for publication. Otherwise, the image/photo must be altered such that the individual cannot be identified (black bars over eyes, tattoos, scars, etc.). *Oral Diseases* will not publish patient photographs that will in any way allow the patient to be identified, unless the patient has given their express consent.

Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used.

Animal Study: When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities

Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

2.3 Clinical Trials

Clinical Trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist and flowchart should also be included in the submission material. Clinical trials can be registered in any free, public clinical trials registry such as <http://www.clinicaltrials.gov> or <http://isrctn.org/>. A list of further registries is available at <http://www.who.int/ictip/network/primary/en/>. As stated in an editorial published in *Oral Diseases* (12:217-218, 2006), all manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website. The clinical trial registration number and name of the trial register will be published with the paper.

2.4 DNA Sequences and Crystallographic Structure Determinations

Papers reporting protein or DNA sequences and crystallographic structure determinations will not be accepted without a Genbank or Brookhaven accession number, respectively. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

2.5 Conflict of Interest and Source of Funding

All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Authors are also required to disclose any possible conflict of interest. These include financial (for example patent, ownership, stock ownership, consultancies, speaker's fee). Information on sources of funding and any potential conflict of interest should be disclosed at submission under the heading "Acknowledgements".

2.6 Appeal of Decision

The decision on a paper is final and cannot be appealed.

2.7 Permissions

If all or parts of previously published illustrations are used, permission must be obtained from the copyright holder concerned. It is the author's responsibility to obtain these in writing and provide copies to the Publishers.

2.8 Copyright and OnlineOpen

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper. The corresponding author MUST submit the CTA as it is a requirement for publication.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below: [CTA Terms and Conditions http://exchanges.wiley.com/authors/copyright-and-permissions](http://exchanges.wiley.com/authors/copyright-and-permissions) 333.html.

Online Open

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html>. Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website at: https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp. Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):
Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial – No Derivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://exchanges.wiley.com/authors/copyright-andpermissions_333.html and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements.

For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

Additionally, authors are themselves responsible for obtaining permission to reproduce copyright material from other sources.

3. MANUSCRIPT SUBMISSION PROCEDURE

Oral Diseases only accepts online submission of manuscripts. Manuscripts should be submitted at the online submission site: <http://mc.manuscriptcentral.com/odi>. Complete instructions for submitting a manuscript are available at the site upon creating an account. Assistance for submitting papers can be sought with the editorial assistant Lisa Walton at: odiedoffice@wiley.com

Upon successful submission, the journal administrator will check that all parts of the submission have been completed correctly. If any necessary part is missing or if the manuscript does not fulfil the requirements as specified below, the corresponding author will be asked either to adjust the submission according to specified instructions or to submit their paper to another journal.

3.1. Getting Started

Launch your web browser (supported browsers include Internet Explorer 5.5 or higher, Safari 1.2.4, or Firefox 1.0.4 or higher) and go to the journal's online Submission Site: <http://mc.manuscriptcentral.com/odi>

- Log-in or, if you are a new user click on 'register here'.
- If you are registering as a new user.
 - After clicking on 'register here', enter your name and e-mail information and click 'Next'. Your e-mail information is very important.
 - Enter your institution and address information as appropriate, and then click 'Next.'
 - Enter a user ID and password of your choice (we recommend using your e-mail address as your user ID), and then select your areas of expertise. Click 'Finish'.
- If you are registered as user, but have forgotten your log in details, enter your e-mail address under 'Password Help'. The system will send you an automatic user ID and a new temporary password.
- Log-in and select 'Corresponding Author Centre'.

3.2. Submitting Your Manuscript

After you have logged into your 'Corresponding Author Centre', submit your manuscript by clicking the submission link under 'Author Resources'.

- Enter data and answer questions as appropriate. You may copy and paste directly from your manuscript and you may upload your pre-prepared covering letter.
- Click the 'Next' button on each screen to save your work and advance to the next screen.
- You are required to register all of your co-authors with a functioning e-mail address. If the e-mail address is incorrect, you will be contacted by the journal administrator.
- You are required to upload your files: Click on the 'Browse' button and locate the file on your computer. Select the designation of each file in the drop down next to the Browse button. When you have selected all files you wish to upload, click the 'Upload Files' button.
- Review your submission (in HTML and PDF format) before completing your submission by sending it to the Journal. Click the 'Submit' button when you are finished reviewing.

3.3. Manuscript Files Accepted

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc/.docx) or Rich Text Format (.rft) files (not write-protected) plus separate figure files. GIF, JPEG, PICT or Bitmap files are acceptable for submission, but only high-resolution TIF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to HTML and PDF on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, acknowledgements, tables, and figure legends, but no embedded figures. In the text file, please reference figures as for instance 'Figure 1', 'Figure 2' etc to match the tag name you choose for individual figure files uploaded. Manuscripts should be formatted as described in the Author Guidelines below.

3.4. Blinded Review

All manuscripts submitted to *Oral Diseases* will be reviewed by two experts in the field. *Oral Diseases* uses single blinded review. The names of the reviewers will thus not be disclosed to the author submitting a paper.

3.5. Suggest a Reviewer

Oral Diseases attempts to keep the review process as short as possible to enable rapid publication of new scientific data. In order to facilitate this process, you must suggest the names and current e-mail addresses of from 2-4 potential reviewers whom you consider capable of reviewing your manuscript in an unbiased way.

3.6. Suspension of Submission Mid-way in the Submission Process

You may suspend a submission at any phase before clicking the 'Submit' button and save it to submit later. The manuscript can then be located under 'Unsubmitted Manuscripts' and you can click on 'Continue Submission' to continue your submission when you choose to.

3.7. E-mail Confirmation of Submission

After submission you will receive an e-mail to confirm receipt of your manuscript. If you do not receive the confirmation e-mail after 24 hours, please check your e-mail address carefully in the system. If the e-mail address is correct please contact your IT department. The error may be caused by some sort of spam filtering on your e-mail server. Also, the e-mails should be received if the IT department adds our e-mail server (uranus.scholarone.com) to their whitelist.

3.8. Manuscript Status

The average time from submission to first decision for manuscripts submitted to *Oral Diseases* is 20 days. You can access ScholarOne Manuscripts (formerly known as Manuscript Central) any time to check your 'Author Centre' for the status of your manuscript. The Journal will inform you by e-mail once a decision has been made.

3.9. Submission of Revised Manuscripts

To upload a revised manuscript, locate your manuscript under 'Manuscripts with Decisions' and click on 'Submit a Revision'. Please remember to delete any old files uploaded when you upload your revised manuscript.

4. MANUSCRIPT TYPES ACCEPTED

Original Research Articles: Manuscripts reporting laboratory investigations, well-designed and controlled clinical research, and analytical epidemiology are invited. Studies related to aetiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment are all of interest, but all papers must be based on rigorous hypothesis-driven research. Areas of interest include autoimmune, endocrine, genetic, infectious, metabolic and mucosal diseases; cancer and pre-cancerous conditions; chemosensory, developmental, geriatric and motor disorders, pain and wound healing. Randomised trials must adhere to the [CONSORT guidelines](#), and a [CONSORT checklist](#) and [flowchart](#) must be submitted with such papers. Please also refer to the notes under section 2.3 above. Observational studies must adhere to the [STROBE guidelines](#), and a [STROBE checklist](#) must be submitted with such papers. Diagnostic accuracy studies must adhere to the [STARD guidelines](#), and a [STARD checklist](#) must be submitted with such papers.

Review Papers: *Oral Diseases* commissions review papers and also welcomes uninvited reviews. Systematic reviews with or without meta-analyses must adhere to the [PRISMA guidelines](#), and a [PRISMA checklist](#) and [flowchart](#) must be submitted with such papers.

Letters to the Editors: Letters, if of broad interest, are encouraged. They may deal with material in papers published in *Oral Diseases* or they may raise new issues, but should have important implications. Only one letter may be submitted by any single author or group of authors on any one published paper.

Case Reports: *Oral Diseases* does not accept case reports and instead recommends that authors submit to [Clinical Case Reports](#) an open access journal published by Wiley.

Meeting Reports: Will be considered by the editors for publication only if they are of wide and significant interest.

Invited Concise Reviews: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only, and consist of around 2500-2750 words, with a maximum of one table or image and 25 references.

Invited Medical Reviews: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only, and consist of around 2500-2750 words, with a maximum of one table or image and 25 references.

Invited Commentaries: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only.

Invited Editorials: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only.

Invited Book Reviews: These may be submitted by invitation of the Senior Editors only.

5. MANUSCRIPT FORMAT AND STRUCTURE

5.1. Page Charge

Articles exceeding 6 published pages, including title page, abstract, references, table/figure legends and tables and figures, are subject to a charge of GBP70 per additional page. As a guide, one published page amounts approximately to 850 words, or two to four small tables/figures. Additional supplementary material (including text and figures), which does not fit within the page limits, can be published online only as supporting information.

5.2. Format

Language: Authors should write their manuscripts in British English using an easily readable style. Authors whose native language is not English should have a native English speaker read and correct their manuscript. Spelling and phraseology should conform to standard British usage and should be consistent throughout the paper. A list of independent suppliers of editing services can be found at http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp. All services are paid for and arranged by the author, and use of one of these services does not guarantee acceptance or preference for publication.

Presentation: Authors should pay special attention to the presentation of their findings so that they may be communicated clearly. The background and hypotheses underlying the study as well as its main conclusions should be clearly explained. Titles and abstracts especially should be written in language that will be readily intelligible to any scientist.

Technical jargon: should be avoided as much as possible and clearly explained where its use is unavoidable.

Abbreviations: *Oral Diseases* adheres to the conventions outlined in *Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors*. Non-standard abbreviations must be used three or more times and written out completely in the text when first used.

5.3. Structure: All papers submitted to *Oral Diseases* should include:

- Title Page
- Structured Abstract (reviews need not include a structured abstract)
- Main text
- References
- (Figures)
- (Figure Legends)
- (Tables)

Title Page: should be part of the manuscript uploaded for review and include:

- A title of no more than 100 characters including spaces
- A running title of no more than 50 characters
- 3-6 keywords
- Complete names and institutions for each author
- Corresponding author's name, address, email address and fax number

- Date of submission (and revision/resubmission)

Abstract: is limited to 200 words in length and should contain no abbreviations. The abstract should be included in the manuscript document uploaded for review as well as separately where specified in the submission process. The abstract should convey the essential purpose and message of the paper in an abbreviated form set out under:

- Objective(s),
- Subject(s) (or Materials) and Methods,
- Results,
- Conclusions(s).

The Main Text of Original Research Articles should be organised as follows

Introduction: should be focused, outlining the historical or logical origins of the study and not summarize the results; exhaustive literature reviews are inappropriate. It should close with the explicit statement of the specific aims of the investigation.

Materials and Methods must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This includes antibodies and the constructs used to make transgenic animals, although not the animals themselves. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly.

(i) Clinical trials: As noted above, these should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A CONSORT checklist should also be included in the submission material. Clinical trials can be registered in any of the following free, public clinical trials registries: www.clinicaltrials.gov, <http://clinicaltrials.ifpma.org/clinicaltrials/>, <http://isrctn.org/>. As stated in an editorial published in *Oral Diseases* (12:217-218), 2006), all manuscripts reporting results from a clinical trial must indicate that the trial was fully registered at a readily accessible website. The clinical trial registration number and name of the trial register will be published with the paper.

(ii) Experimental subjects: As noted above, experimentation involving human subjects will only be published if such research has been conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (version 2002) and the additional requirements, if any, of the country where the research has been carried out. Manuscripts must be accompanied by a statement that the experiments were undertaken with the understanding and written consent of each subject and according to the above mentioned principles. A statement regarding the fact that the study has been independently reviewed and approved by an ethical board should also be included. Editors reserve the right to reject papers if there are doubts as to whether appropriate procedures have been used. When experimental animals are used the methods section must clearly indicate that adequate measures were taken to minimize pain or discomfort. Experiments should be carried out in accordance with the Guidelines laid down by the National Institute of Health (NIH) in the USA regarding the care and use of animals for experimental procedures or with the European Communities Council Directive of 24 November 1986 (86/609/EEC) and in accordance with local laws and regulations.

(iii) Suppliers: Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

Results: should present the observations with minimal reference to earlier literature or to possible interpretations.

Discussion: may usually start with a brief summary of the major findings, but repetition of parts of the abstract or of the results sections should be avoided. The section should end with a brief conclusion and a comment on the potential clinical relevance of the findings. Statements and interpretation of the data should be appropriately supported by original references.

Acknowledgements: Should be used to provide information on sources of funding for the research, any potential conflict of interest and to acknowledge contributors to the study that do not qualify as authors. All sources of institutional, private and corporate financial support for the work within the manuscript must be fully acknowledged, and any potential grant holders should be listed. Acknowledgements should be brief and should not include thanks to anonymous referees and editors. Where people are acknowledged, a covering letter demonstrating their consent must be provided.

5.4. References

References should be prepared according to the *Publication Manual of the American Psychological Association* (6th edition). This means in-text citations should follow the author-date method whereby the author's last name and the year of publication for the source should appear in the text, for example, (Jones, 1998). For references with three to five authors, all authors should be listed only on the first occurrence of the in-text citation, and in subsequent in-text occurrences only the first author should be listed followed by 'et al.'. The complete reference list should appear alphabetically by name at the end of the paper.

A sample of the most common entries in reference lists appears below. Please note that a DOI should be provided for all references where available. For more information about APA referencing style, please refer to the [APA website](#). Please note that for journal articles, issue numbers are not included unless each issue in the volume begins with page one.

Journal article

Example of reference with 2 to 7 authors

Beers, S. R., & De Bellis, M. D. (2002). Neuropsychological function in children with maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 483–486. doi: 10.1176/appi.ajp.159.3.483

Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., & Frith, U. (2003). Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 126(4), 841–865. doi: 10.1093/brain/awg076

Example of reference with more than 7 authors

Rutter, M., Caspi, A., Fergusson, D., Horwood, L. J., Goodman, R., Maughan, B., ... Carroll, J. (2004). Sex differences in developmental reading disability: New findings from 4 epidemiological studies. *Journal of the American Medical Association*, 291(16), 2007–2012. doi: 10.1001/jama.291.16.2007

Book edition

Bradley-Johnson, S. (1994). *Psychoeducational assessment of students who are visually impaired or blind: Infancy through high school* (2nd ed.). Austin, TX: Pro-ed.

5.5. Tables, Figures and Figure Legends

Figures: All figures and artwork must be provided in electronic format. Please save vector graphics (e.g. line artwork) in Encapsulated Postscript Format (EPS) and bitmap files (e.g. half-tones) or clinical or in vitro pictures in Tagged Image Format (TIFF).

Detailed information on our digital illustration standards can be found at <http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>.

Check your electronic artwork before submitting it: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/eachchecklist.asp>.

Unnecessary figures and parts (panels) of figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Figures should not contain more than one panel unless the parts are logically connected.

Figures divided into parts should be labelled with a lower-case, boldface, roman letter, a, b, and so on, in the same type size as used elsewhere in the figure. Lettering in figures should be in lower-case type, with the first letter capitalized. Units should have a single space between the number and unit, and follow SI nomenclature common to a particular field. Unusual units and abbreviations should be spelled out in full or defined in the legend. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined in the legend rather than on the bar itself. In general visual cues (on the figures themselves) are preferred to verbal explanations in the legend (e.g. broken line, open red triangles etc).

Guidelines for Cover Submissions

If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please [follow these general guidelines](#).

6. AFTER ACCEPTANCE

Upon acceptance of a paper for publication, the manuscript will be forwarded to the Production Editor who is responsible for the production of the journal.

Proof Corrections

The corresponding author will receive an e-mail alert containing a link to a website. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site.

Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from the following website: www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html. This will enable the file to be opened, read on screen, and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available; in your absence, please arrange for a colleague to access your e-mail to retrieve the proofs. Proofs must be returned to the Production Editor within **three days** of receipt.

As changes to proofs are costly, we ask that you only correct typesetting errors. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately. Other than in exceptional circumstances, all illustrations are retained by the publisher. Please note that the author is responsible for all statements made in their work, including changes made by the copy editor.

Early View (Publication Prior to Print)

Oral Diseases is covered by Wiley-Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are

therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.