

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JÚLIA SILVA DELGADO ALVIM

LUCAS DE OLIVEIRA ERBISTE

PRESCRIÇÃO MEDICAMENTOSA E DOENÇAS
INFECTOCONTAGIOSAS NA GRAVIDEZ:
UM PANORAMA ODONTOLÓGICO

VOLTA REDONDA

2020

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PRESCRIÇÃO MEDICAMENTOSA E DOENÇAS
INFECTOCONTAGIOSAS NA GRAVIDEZ:
UM PANORAMA ODONTOLÓGICO

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia do Centro Universitário de Volta Redonda, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Alunos: Júlia Silva Delgado Alvim

Lucas de Oliveira Erbiste

Orientadora: Carolina Hartung Habibe

Coorientador: Roberta Mansur Caetano

VOLTA REDONDA

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

A475p Alvim, Júlia Silva Delgado

Prescrição medicamentosa e doenças infectocontagiosas na gravidez: um panorama odontológico. / Júlia Delgado Alvim; Lucas de Oliveira Erbiste. – Volta Redonda: UniFOA, 2020.

46 p. II

Orientador (a): Carolina Hartung Habibe

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Odontologia, 2020.

1. Odontologia - TCC. 2. Anomalias congênitas. 3. Doenças infectocontagiosas. 4. Gestação – medicamentos. I. Habibe, Carolina Hartung. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 617.6



FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Prescrição Medicamentosa e Doenças Infectocontagiosas na Gravidez: Um Panorama Odontológico”.

Elaborado por: Júlia Silva Delgado Alvim

Lucas de Oliveira Erbiste

E apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia.

Aprovada em 1 de dezembro de 2020.

Banca Avaliadora

.....
Prof.^a Doutora Carolina Hartung Habibe

.....
Prof. ^a Doutora Roberta Mansur Caetano

.....
Prof. Alice Rodrigues Feres de Melo

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, que me concedeu forças para vencer todas as dificuldades. Também aos meus pais, que estiveram ao meu lado ao longo de toda vida, e que não mediram esforços para me incentivar nesta jornada.

Júlia Silva Delgado Alvim

Dedico este trabalho aos meus pais amados e a Deus, pois sem eles este trabalho, e muitos dos meus sonhos, não se realizariam.

Lucas de Oliveira Erbiste

AGRADECIMENTOS

Agradeço a esta renomada instituição, a qual sempre me apoiou. Também aos mestres e professores do curso, os quais serviram de exemplo para que me tornasse melhor a cada dia. Finalmente, aos amigos meu muito obrigado, por torcerem e vibrarem com a minha conquista.

Júlia Silva Delgado Alvim

Quero dedicar esta monografia aos nossos mestres e professores, cuja dedicação e paciência serviram como pilares de sustentação para a conclusão deste trabalho.

Lucas de Oliveira Erbiste

EPÍGRAFE

“Existe apenas um bem, o saber, e apenas um mal, a ignorância.” (Sócrates).

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre prescrição medicamentosa e doenças infectocontagiosas na gravidez, relacionados a defeitos congênitos craniofaciais, associando-os à Odontologia. O período gestacional é responsável por diversas alterações no corpo da mulher, trazendo alguns sintomas comuns à adaptação do organismo ao feto em desenvolvimento. Nesse sentido, os conhecimentos de embriologia colaboram para o entendimento do desenvolvimento fetal normal para, assim, ser um ponto de referência para evitar exposição a agentes teratogênicos e também para diagnosticar malformações congênitas. Estas, por sua vez, são quaisquer alterações de função e/ou forma em alguma estrutura do corpo durante o desenvolvimento fetal, sendo de etiologia multifatorial. Alguns dos defeitos congênitos associados à região craniofacial são as fissuras labiopalatinas e a microcefalia. A etiologia das anomalias congênitas tem associação com terapia medicamentosa e doenças infectocontagiosas durante o período gestacional, sendo necessário considerar o período de exposição fetal, o tempo de exposição, o agente teratogênico e a quantidade a que o feto foi exposto. Nesse sentido, alguns medicamentos são contraindicados durante a gravidez e alguns outros precisam ser avaliados quando necessário prescrever. Além disso, algumas doenças infectocontagiosas que a mãe tenha antes ou durante a gravidez podem acarretar malformações congênitas com manifestações craniofaciais. Conclui-se que as anomalias congênitas são problema de saúde pública, que pode ser minimizado com o devido acompanhamento da gestante bem como a conscientização e capacitação do profissional da saúde aos riscos teratogênicos de determinados medicamentos e doenças infectocontagiosas.

Palavras-chave: Anomalias Congênitas; Doenças Infectocontagiosas; Medicamentos na Gestação.

ABSTRACT

The gestational period is responsible for several changes in the woman's body, bringing some common symptoms to the adaptation of the organism to the developing fetus. In this sense, the knowledge of embryology contributes to the understanding of normal fetal development, thus being a reference point to avoid exposure to teratogenic agents, as well as to congenital malformations diagnosis. These, in turn, are any changes in function and/or shape in some body structure during fetal development, being of multifactorial etiology. Some of the birth defects associated with the craniofacial region are cleft lip and palate and microcephaly. The etiology of congenital anomalies is associated with drug therapy and infectious diseases during pregnancy, and it is necessary to consider the period of fetal exposure, the time of exposure, the teratogenic agent and the amount to which the fetus was exposed. Therefore, some drugs are contraindicated during pregnancy, and some others need to be evaluated when necessary to prescribe. In addition, some infectious diseases that the mother has before or during pregnancy can lead to congenital malformations with craniofacial manifestations. The aim of this study was to perform a literature review on the main drugs that can be prescribed by dental surgeons and infectious diseases related to congenital craniofacial defects, in addition to the development and dissemination of an awareness booklet about the risks of exposure to these teratogenic agents.

Keywords: Congenital Anomalies; InfectocontagiousDiseases; Medications in Pregnancy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Percentual de fatores causadores de anomalias congênitas.....	17
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores etiológicos mais comuns para a ocorrência de microcefalia.....	18
Quadro 2 - Classificação de Risco dos Medicamentos para Uso na Gravidez.....	20
Quadro 3 -Efeitos adversos do uso de isotretinoína nos sistemas do organismo....	22
Quadro 4 - Grau de pigmentação dentária por tetraciclina.....	24
Quadro 5 - Defeitos congênitos, alterações neurossensoriais e achados de exames complementares que compõem a SZC.....	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
et al.	E colaboradores
FDA	Food and Drug Administration
FL	Fissura Labial
FP	Fissura Palatina
FLP	Fissura Labiopalatina
HHVs	Herpesvírus Humano
HHV- 3	Herpesvírus Humano tipo III
HHV-5	Herpesvírus Humano tipo V
HSV	Herpes Simplex Vírus
HSV- 1	Herpes Simplex Vírus - tipo I
HSV-2	Herpes Simplex Vírus – tipo II
HVZ	Herpes Varicela-zoster
Mg/dia	Miligrama por dia
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNA	Ácido ribonucleico
SVC	Síndrome da Varicela Congênita
UniFOA	Centro Universitário de Volta Redonda
ZIKV	Zika Vírus
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Gestação	13
2.2 Desenvolvimento Embrionológico.....	14
2.3 Anomalias Congênitas.....	16
2.4 Medicamentos na Gravidez	19
2.4.1 Antimicrobianos	22
2.4.2 Antifúngicos	25
2.4.3 Antivirais	25
2.4.4 Analgésicos, Anti-inflamatórios, Corticoides	26
2.5 Doenças Infectocontagiosas.....	27
3 DISCUSSÃO	33
4 CONCLUSÃO	39
5 REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Os cuidados com a saúde durante o período gestacional são de extrema importância visto que na gravidez a mulher está mais susceptível a mudanças fisiológicas e psicológicas que podem resultar em consequências para o bebê (KONISHI; KONISHI, 2002).

Qualquer alteração durante o desenvolvimento embrionário pode originar anomalias congênitas que variam desde assimetrias a defeitos maiores que podem comprometer a função e estética de elementos da cavidade oral. Alguns fatores de risco para essas anomalias são: o uso de alguns grupos de medicamentos durante a gravidez e exposição da gestante a certas substâncias químicas, físicas ou biológicas (RIBEIRO, 2014).

Anomalias congênitas são quaisquer defeitos de função ou estrutura que ocorrem no período de desenvolvimento fetal, sendo possível identificá-las antes ou depois do nascimento do bebê. Podem ser causadas por fatores nutricionais, socioeconômicos, por infecções e exposição a medicamentos (OMS, 2014).

A indicação de fármacos para gestantes deve ser criteriosamente avaliada já que podem acarretar problemas à formação do feto em desenvolvimento (FONSECA; FONSECA; MENDES, 2002).

E as doenças infectocontagiosas na mãe podem ter impacto tanto na saúde desta quanto na do feto (COSTA, et al., 2010). O conhecimento científico e técnico sobre as doenças infectocontagiosas em gestantes, tal como o manejo dessas pacientes, é muito relevante, visto que podem ocorrer danos ao feto e recém-nascido, que podem durar a vida toda ou acontecer de forma aguda (KLEIN, 1995).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre prescrição medicamentosa e doenças infectocontagiosas na gravidez, relacionados a defeitos congênitos craniofaciais, associando-os à Odontologia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Gestação

O período gestacional é um importante e singular acontecimento na vida da mulher. Nesse tempo, as mulheres sofrem alterações fisiológicas, psicológicas e mecânicas que as tornam, temporariamente, pacientes com necessidades especiais no atendimento odontológico (MOIMAZ; ROCHA; SALIBA, 2007).

As alterações fisiológicas que acontecem no período gestacional se dão, principalmente, por fatores hormonais e mecânicos, quando o organismo da mulher se ajusta a essa condição, sendo um processo normal durante o estado gravídico. Apesar disso, às vezes, alguns sintomas dessas alterações afetam a saúde da paciente (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

As modificações do corpo feminino na gestação acontecem de forma a possibilitar o desenvolvimento e evolução harmoniosa do novo ser humano em formação. Para isso, fenômenos complexos de ordem imunológica, endócrina e anatômica acontecem no corpo da mãe com a finalidade de garantir o desenvolvimento e acomodação do bebê de modo equilibrado. O conhecimento dessas alterações é importante por dois fatores: - aspectos da fisiologia gestacional podem ser entendidos como anormais e resultar em intervenções desnecessárias; - esse processo (gravidez) pode facilitar o desenvolvimento de processos patológicos devido às exigências orgânicas da gestação, sendo importante o conhecimento para um diagnóstico certo, evitando que uma doença interfira no desenvolvimento da gestação e do bebê (SASS; SATO MARIN, 2017).

Um bom planejamento e acompanhamento da gravidez ajudam na prevenção de possíveis alterações indesejáveis no desenvolvimento do bebê. O comportamento da mãe influencia na formação do feto: o uso de medicamentos e doenças maternas, por exemplo, são causas de problemas que atingem o bebê. As alterações fisiológicas que ocorrem na mulher grávida seguem três fatores principais: aumento de demanda nutricional e oxigênio; produção de hormônios e enzimas; aumento do volume plasmático. Consequentemente, alterações nos

sistemas gastrointestinal, respiratório, circulatório, endócrino, renal e imunológico são observadas, mesmo em gestações normais. Deste modo, é necessário cautela no tratamento da gestante para preservar a mãe e o feto (KONISHI; KONISHI, 2002)

O desenvolvimento humano se inicia com a fecundação quando o espermatozoide se funde com óvulo e dá origem ao ovo. Ainda há divergências sobre a data que se começa a contar o tempo de gestação, porém a obstetrícia e a OMS preconizam como sendo o primeiro dia após o fim do ciclo menstrual regular. Sendo assim, uma gestação considerada normal tem duração média de 280 dias, que correspondem há aproximadamente 40 semanas (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em resposta aos dados sobre prematuridade, classificou como prematuro todo bebê nascido com menos de 37 semanas ou 259 dias, sem importar o seu peso; e recomendou que o cálculo do tempo de gestação se iniciasse no primeiro dia após o fim do período menstrual regular (SOUZA; SOUZA; CAMANO, 2017).

De acordo com Souza; Souza; Camano (2017) o parto prematuro pode ser classificado de acordo com o tempo de gestação da seguinte forma:

- a) Prematuridade extrema: menos de 28 semanas;
- b) Prematuridade moderada: de 31 a 33 semanas;
- c) Prematuridade quase termo: de 34 a 36 semanas.

2.2 Desenvolvimento Embriológico

O desenvolvimento humano se inicia na fecundação e envolve uma série de mudanças que fazem uma única célula se tornar um ser humano. Nesse sentido, a embriologia está ligada ao estudo do desenvolvimento de um ser, desde a fecundação ao nascimento. Ela é importante para ajudar os profissionais de saúde a entender as estruturas do corpo humano e identificar as anomalias congênitas. Desta forma, à medida que as informações são descobertas, o tratamento da gestante é melhor entendido e mais eficaz, visto que se conhece o desenvolvimento

embrionário e as doenças e seus processos, bem como os tratamentos necessários (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

O conjunto de estruturas craniofaciais e cervicais que permitem ao ser humano realizar funções de mastigação, deglutição, fonação, respiração, expressão facial, dentre outros é chamado de sistema estomatognático. Esse sistema é composto pela cavidade oral, nasal, faríngea, seios paranasais, espaço de Donders, além de articulações, músculos, nervos, vasos, estruturas esqueléticas e glândulas, dentes, periodonto, bochecha, língua, pele e mucosa (SUSANIBAR; DOUGLAS; DACILO, 2013).

O ponto de partida do desenvolvimento do sistema estomatognático é o aparelho faríngeo, que além de originar diferentes componentes cervicais e cranianos, também contribui para a formação orofacial. A formação da face, maxila e mandíbula, lábios, língua, palato, articulação temporomandibular etc., se dá a partir do desenvolvimento do aparelho faríngeo. Esse desenvolvimento ocorre da segunda à oitava semana de desenvolvimento intrauterino e é o período de maior vulnerabilidade do desenvolvimento, pois a ação de agentes teratogênicos pode causar anomalias na morfologia da região cervicocraniofacial do embrião. Isso irá depender do período de ação do agente, da duração e intensidade de exposição do feto (CAMPOS et al., 2015).

O período pré-natal (todo o tempo gestacional, antes do parto), inicia-se com o evento da fecundação. Todas as malformações craniofaciais ocorrem nesse período, se dividindo em três fases: período ovular ou estágio pré-implantação, que se inicia na fecundação e termina quando ocorre o processo de nidação; período embrionário ou morfológico, que se inicia com a implantação do zigoto na mucosa uterina (nidação) e termina, aproximadamente, na oitava semana de gestação, sendo o período que mais ocorrem processos relacionados à formação da face; período fetal é todo o período gestacional da nona semana até o parto. Anomalias da face, de pequena até grande complexidade, manifestam-se nas 12 primeiras semanas de vida pré-natal, sendo as fissuras labiopalatinas os defeitos mais recorrentes. Esses defeitos podem ser ocasionados por intervenções químicas (uso de medicamentos, drogas) e biológicas (doenças infectocontagiosas) (OZAWA et al., 2016).

A placenta é um órgão estimulador que pode metabolizar drogas, independente do período gestacional ocorre à ativação da irrigação sanguínea da placenta; também sendo o portador do sistema enzimático e pode realizar o processo clássico de biotransformação: oxidação, conjugação, redução e hidrólise. A hipóxia e o uso de estrogênio, corticosteroides, epinefrina e cocaína podem alterar o metabolismo da placenta dentre outras drogas, podendo afetar a vitalidade do feto (WANNMACHER; 2011).

2.3 Anomalias Congênicas

Anomalias Congênicas são quaisquer defeitos de função ou estrutura que ocorrem no período de desenvolvimento fetal, sendo possível identificá-las antes ou depois do nascimento do bebê. Podem ser causadas por fatores nutricionais, socioeconômicos, por infecções e exposição a medicamentos (OMS, 2014).

Os defeitos no desenvolvimento fetal (anomalias congênicas) são definidos como quaisquer alterações na normalidade de função e/ou forma (estrutura) durante o período gestacional (formação do feto), podendo ser identificados no momento pré-natal, no nascimento ou, ainda, após algum tempo de nascido. Suas causas ainda não são totalmente conhecidas, mas podem ser desenvolvidas por fatores genéticos, ambientais, químicos, dentre outros (OMS, 2014). Esses defeitos são fatores relevantes no que diz respeito à morbimortalidade infantil, sendo a segunda maior causa de morte na infância no Brasil (POLITA et al., 2013).

Estima-se que cerca de 2% a 5% dos nascidos vivos no mundo possuem alguma anomalia congênita. Destes, 15% a 20 % são causadas por fatores genéticos, 20% a 25% relacionados à herança multifatorial, 8% a 12% associadas a fatores ambientais e 40% a 60% não tem uma causa conhecida (LIMA; ARAÚJO; MEDEIROS, 2017) (Figura 1).

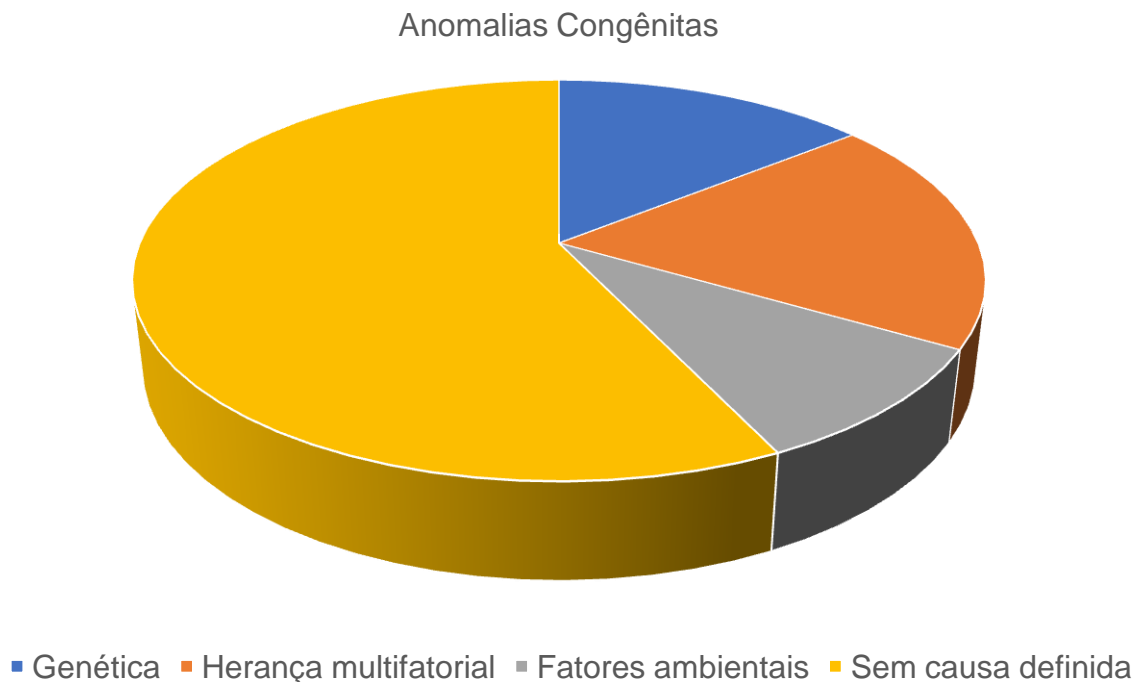


Figura 1 - Percentual de fatores causadores de anomalias congênitas

Fonte: LIMA; ARAÚJO; MEDEIROS, 2017.

Cerca de 2% a 10% dos casos de anomalias congênitas estão associados à exposição das gestantes a agentes teratogênicos. Estes, por sua vez, podem ser drogas (medicamentos e drogas lícitas e ilícitas), doenças infectocontagiosas, radiação. A associação de dois ou mais destes agentes é algo comumente encontrado, potencializando, desta forma, a nocividade dos teratógenos (FONTOURA; CARDOSO, 2014).

Nesse sentido, as anomalias craniofaciais correspondem a um número com extrema significância dentro dos defeitos congênitos, se apresentando de forma complexa e diversa. Elas podem ser isoladas ou múltiplas e sua etiologia é multifatorial. Pode-se considerar como anomalia craniofacial todos os defeitos que causam alterações de contorno e crescimento da face e/ou do crânio. Algumas das alterações mais comuns são as fendas labiopalatinas, microcefalia, alterações na formação dentária (RIBEIRO, 2014).

As fissuras orofaciais são os defeitos de desenvolvimento fetais mais comuns em todo o mundo, com incidência de 1:500 nascidos vivos (DIXON et al., 2011). No

Brasil, a prevalência é de 0,36 a 1,54 a cada 1000 nascidos vivos (RODRIGUES et al.; 2009). Essas fissuras podem estar associadas a um quadro sindrômico ou podem ser isoladas, não sindrômicas. As formas isoladas apresentam etiologia multifatorial, podendo ser causadas por fatores ambientais como exposição a medicamentos, por exemplo, (LESLIE; MARAZITA, 2013). De acordo com a característica de cada uma, pode-se classificar as fissuras orofaciais como fissura labial (FL), fissura palatina (FP) ou fissura labiopalatina (FLP) (MACHADO et al., 2017).

A microcefalia é uma malformação congênita que se caracteriza pelo desenvolvimento inadequado do cérebro, tendo, este, um menor perímetro cefálico comparado ao considerado normal para o sexo e idade do bebê. É uma condição que tem etiologia multifatorial (substâncias químicas, doenças infectocontagiosas, radiação) e podem se originar durante a gestação ou após o nascimento (BRASIL, 2015) (Quadro 1).

Quadro 1 - Fatores etiológicos mais comuns para a ocorrência de microcefalia

Congênita	Pós-parto
Traumas disruptivos Acidente Vascular Cerebral hemorrágico	Traumas disruptivos (como AVC) Lesão traumática no cérebro
Infecções Sífilis Toxoplasmose Rubéola Citomegalovírus Herpes simples HIV Outros vírus	Infecções Meningites Encefalites Encefalopatia congênita pelo HIV
Teratógeno Álcool Radiação Diabetes materna mal controlada	Toxinas Intoxicação por cobre Falência renal crônica

Fonte: BRASIL, 2015.

Recém-nascidos com microcefalia apresentam problemas cognitivos e motores, decorrentes da diminuição ou falha no desenvolvimento dos ossos do

crânio e de danos em suas células nervosas. Esta condição confere alteração no sistema estomatognático, afetando negativamente as funções de sucção, deglutição, mastigação, respiração e fonoarticulação. Nesse sentido, além das anomalias de desenvolvimento há problemas dentais relacionados à microcefalia como defeitos no esmalte, atraso na cronologia de erupção dentária e alterações na sequência de irrupção dos dentes, sendo de suma importância o acompanhamento odontológico (RODRIGUES; MOHN NETO, 2019).

Alguns estudos relatam que, no Brasil, há a associação de microcefalia com alterações bucais tais como doença periodontal, má oclusão, cárie dentária, bruxismo e traumatismos dentais, micrognatia e atraso na erupção dentária. Desta maneira, é necessário que o cirurgião-dentista esteja atento a essa condição, realizando anamnese detalhada e praticando a humanização e individualização no tratamento de pacientes com microcefalia (LEITE; VARELLIS, 2016).

2.4 Medicamentos na Gravidez

A maioria dos medicamentos aplicados é nociva ao feto, já que apresentam a capacidade de atravessar a placenta, alcançando a circulação fetal. Portanto, é necessário cuidado ao prescrevê-los a uma gestante, já que se trata de dois indivíduos (mãe e feto) (CIAMPO et al., 2007).

A etiologia das malformações congênitas, não é muito conhecida, desse modo avalia-se que 2 a 5% dessas anomalias são vinculadas a uso de medicamentos (SCHMIDTA et al., 2001).

A prescrição de medicamentos no período gestacional deve ser cuidadosamente avaliada pelo profissional, e este deve informar todos os possíveis riscos que a mãe e o feto podem correr com a terapia medicamentosa (FONSECA; FONSECA; MENDES, 2002).

Os profissionais da saúde devem observar minuciosamente os riscos e benefícios, contato prévio com o fármaco, dose ideal recomendada, via de administração (oral, intravenosa, subcutânea ou inalatória), tempo que o fármaco leva para agir no organismo e níveis séricos (RIBEIRO et al., 2013).

O medicamento selecionado não deve gerar efeito teratogênico. Desde 1975, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA classifica os medicamentos com base no risco relacionado ao seu uso durante a gravidez, e são classificados em 5 categorias (A, B, C, D e X) de acordo com o grau de risco (RIBEIRO et al., 2013). O objetivo da FDA é orientar e auxiliar prescritores nas opções seguras de tratamento para o feto e a mãe.(Quadro 2)

Quadro 2 - Classificação de Risco dos Medicamentos para Uso na Gravidez

Categoria de risco A	Estudos em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro e demais trimestres;
Categoria de risco B	Estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos no ser humano;
Categoria de risco C	Relatos em animais revelaram efeitos adversos no feto. Não há estudos controlados em mulheres e animais. Os fármacos devem ser ministradas somente se o benefício justificar o potencial teratogênico;
Categoria de risco D	Há evidência positiva de risco fetal e humano, porém os benefícios do uso em gestantes podem ser aceitáveis;
Categoria de risco X	Estudos em animais ou seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o feto que ultrapassam os benefícios.

Fonte: BRIGGS, 2002.

O uso de medicamentos pela mãe é um dos principais fatores causadores de desenvolvimento de anomalias congênitas, visto que a placenta não impede a passagem de substâncias químicas (medicamentos e outros), fazendo com que estas atinjam a circulação fetal, por meio de difusão passiva (ANDRADE; BENTES; MELLO, 2014).

As drogas podem afetar os tecidos da mãe e, indiretamente, causar efeitos sobre o feto ou causar danos diretamente sobre as células do bebê em desenvolvimento, resultando em anomalias congênitas. O período mais crítico para desenvolvimento de anomalias congênitas por medicamentos teratogênicos é entre o 15º ao 90º dia (HAAS; RYNN; SANDS, 2000). De acordo com Tirelli et al. (2003), os casos de malformações congênitas induzidas por exposição a drogas com potencial teratogênico durante o período gestacional constituem de 1% a 5% dos casos de malformações congênitas.

No período dos três meses iniciais da gestação ocorrem as diferenciações embriológicas (organogênese), fazendo com que o feto comece a desenvolver os sistemas do corpo, incluindo a boca e dentes. Por isso, a maioria das anomalias congênitas se origina nesse período, sendo afetadas as estruturas em desenvolvimento quando ocorrer exposição a algum agente teratogênico. Os defeitos mais comuns são fissuras nos lábios e/ou palato, que se manifestam da 5ª a 7ª semana de gravidez; e o surgimento de manchas nos dentes por uso de tetraciclina, que pode acontecer se sua administração for no período de calcificação (ANDRADE; BENTES; MELLO, 2014).

A ondansetrona é um medicamento utilizado para o tratamento de náusea e vômitos. Por estes serem sintomas muito comuns na gravidez, esta droga logo é associada a um tratamento ou autoadministrada pelas próprias mulheres grávidas (TAYLOR et al., 2017). Huybrechts et al. (2018) conduziram um estudo com mulheres grávidas onde algumas foram expostas ao medicamento no primeiro trimestre gestacional. O resultado foi um aumento no número de bebês nascidos com fissuras orofaciais, associando o uso do fármaco com a anomalia congênita.

Já a isotretinoína é um medicamento utilizado para o tratamento de acne severa cuja eficácia é comprovadamente alta (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). Mesmo sendo um excelente medicamento, alguns efeitos adversos podem ser observados nos pacientes submetidos ao seu efeito. Essas alterações estão relacionadas ao sistema nervoso, gastrointestinal, pele, mucosas entre outras. Além disso, seu uso é contraindicado em gestantes, pois possui efeito teratogênico (DINIZ et al., 2002), principalmente durante os primeiros três meses de gestação, sendo prescrito somente se não há a possibilidade de gravidez (BORGES et al., 2011). De acordo com a bula do medicamento (ROACUTAN, 2018) a isotretinoína é totalmente contraindicada na gestação e na lactação, sendo que, se há possibilidade de a mulher engravidar durante o tratamento, o mesmo deve ser avaliado.

Em seus estudos, Lammer et al., (1985) associou o uso de isotretinoína durante a gestação com malformações craniofaciais, sendo a mais comum à assimetria facial.

Browne, Mason e Tang (2014), por sua vez, associaram o uso do medicamento com diversas anomalias, incluindo micrognatismo e fenda palatina. (Quadro 3).

Quadro 3 - Efeitos adversos do uso de isotretinoína nos sistemas do organismo.

Sistema	Efeitos adversos do uso de Isotretinoína		
		Auditivo	Microtia, anotia, agenesia de conduto interno ou externo;
Psíquico	Distúrbios do humor; depressão;	Craniofacial	Fenda palatina, micrognatismo,, hipertelorismo ocular, microftalmia;
Pele e fâneros	Queilite, ressecamento de pele e mucosas; eritema facial, eczema, queda de cabelo, paroníquia e granuloma piogênico;	Sistema nervoso	Microencefalia, paralisia de nervo facial, hidrocefalia, malformações corticais, malformações cerebelares;
Sistema Digestivo	Náusea, hepatite, pancreatite, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia;	Cardiovascular	Tetralogia de Fallot, defeitos septais, transposição de grandes vasos, hipoplasia de arco aórtico;
Visual	Fotofobia, redução de visão noturna, ceratite;	Paratireoides e Timo	Hipoplasia, aplasia, ectopia;
Músculo esquelético	Mialgia, artralgia, astenia;	Cognitivo	Retardo mental, distúrbio de aprendizagem, distúrbio de comportamento;
Imunológico	Susceptibilidade aumentada para infecções cutâneas (<i>S. aureus</i>);	Gestacional	Abortamento;

Fonte: BROWNE; MASON; TANG, 2014.

Dessa forma, para fornecer um atendimento adequado e eficaz para a gestante e para o embrião é necessário que o profissional conheça a classificação de risco dos medicamentos, seu potencial teratogênico, o período gestacional mais crítico para intervenções medicamentosas e se realmente se faz necessário o tratamento com drogas (KOREN, 2011).

2.4.1 Antimicrobianos

Em odontologia, os antibióticos são usados para prevenir ou tratar infecções durante cirurgias, em diferentes tipos de infecções podendo ser odontogênicos e não odontogênicos, então é de extrema importância que o cirurgião dentista responsável pela prescrição do medicamento tenha um excelente conhecimento sobre fármacos,

pois deve saber a dosagem correta, o tempo de administração, mecanismo de ação e possíveis efeitos colaterais (PEDROSO, 2012).

As tetraciclinas podem ser utilizadas no tratamento de diversas infecções devido a sua atividade antimicrobiana. É um medicamento que pode ser usado na terapia combinada para metástase óssea, profilaxia de tuberculose, malária e acne. (NEWSOME; LINDA, 2008) e são de importância para a Odontologia no tratamento de infecções causadas por *Actinomyces*, *Actinobacillus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium* e *Peptococcus* (GROPPO; FIOL; ANDRADE, 2014).

Como qualquer outro medicamento, as tetraciclinas podem causar reações adversas como náuseas, vômitos, diarreias, prurido anal e o descolorimento de dentes, tanto decíduos quanto permanentes (MONDELLI et al., 1987).

O manchamento dos dentes por tetraciclina se dá devido à deposição da droga nos ossos e dentes sob a forma de um ortofosfato complexo, durante o período de desenvolvimento, provocando, com isso, hipoplasia de esmalte. Por isso, o uso desse medicamento é proibido durante o período gestacional, para não afetar os dentes decíduos em desenvolvimento, tampouco em crianças que ainda estão em desenvolvimento ósseo e dental, para não afetar a formação dos dentes permanentes (GROPPO; FIOL; ANDRADE, 2014).

A anomalia causada pela tetraciclina em dentes decíduos se dá pelo uso do medicamento a partir do segundo trimestre da gestação (KAPUSNIK-UNER; SANDE; CHAMBER, 1996) e alguns autores afirmam que é proibido o uso da droga a partir da vigésima semana gestacional, que é o período de calcificação de tecidos duros, (EINARSON; SHUHAIBER; KOREN, 2001) evitando, também, mancha nos dentes permanentes, visto que estes podem ser afetados quando a mãe tem contato com a tetraciclina pouco antes do nascimento do bebê e até os oito anos de idade da criança (BRIGGS; FREEMAN; YAFFE, 2002).

Além de problemas com as manchas e hipoplasia de esmalte, há relatos de outras anomalias congênitas causadas pela família das tetraciclinas. Segundo Czeizel e Rockembauer (2000), os efeitos teratogênicos das tetraciclinas, especialmente da oxitetraciclina, são defeitos no tubo neural, anormalidades

morfológicas cardiovasculares e fenda palatina, ponto importante para o conhecimento de cirurgiões-dentistas.

A pigmentação de dentes por tetraciclina varia em 4 graus que dependem do período que foi administrado e da dose. Dessa maneira, as alterações se dividem em: Grau 1, de coloração mais leve, variando de amarelo a cinza, uniformemente distribuída e sem estrias; Grau 2, coloração moderada, variando de amarelo-acastanhada a cinza escura, sem faixas; Grau 3, coloração severa variando de cinza-azulado a preto com faixas na cervical; Grau 4, cinco faixas escuras (NEWSOME; LINDA, 2008).

A seguir, temos um quadro (Quadro 4), esquematizando os graus de pigmentação dentária por conta da tetraciclina (PAIXÃO; HOEPPNER, 1997):

Quadro 4 - Grau de pigmentação dentária por tetraciclina

GRAU DE PIGMENTAÇÃO	COLORAÇÃO	ALTERAÇÕES
GRAU I	Amarelo-claro, castanho ou cinza claro	Uniformemente distribuído na coroa dental sem estrias
GRAU II	Amarelo ou cinza em vários tons	Não apresenta faixas
GRAU III	Cinza escuro	Com formação de bandas, principalmente na cervical com alta concentração de medicamentos nessas faixas
GRAU IV	-	Cinco faixas escuras

Fonte: PAIXÃO; HOEPPNER, 1997.

Em função de todos esses efeitos da tetraciclina (tanto ao feto quanto a mãe), o FDA (2010) classificou toda a família das tetraciclinas na categoria D de risco de teratogenicidade.

A trimetoprima possui fácil acesso a barreira placentária fazendo que os níveis de plasma sejam semelhantes entre o feto e a mãe. Mesmo não havendo comprovação sobre defeitos congênitos no feto, pela falta de controle dos dados, existe uma preocupação com uma possível relação da trimetoprima com as

malformações congênitas, por um fato ocorrido em que a mãe foi tratada pela combinação de trimetoprima + sulfametoxazol e a criança nasceu apresentando fenda labial e palatina entre outras malformações cranianas (CABRAL; KRUEL; SANSEVERINO, 2011).

2.4.2 Antifúngicos

Os medicamentos usados para tratar fungos são frequentemente usados durante a gravidez, pois as infecções fúngicas podem ter um impacto significativo na gestação caso não sejam tratadas. O fluconazol é um antifúngico que quando administrado por via oral, sua absorção ocorre quase toda no trato gastrointestinal. O Fluconazol é eficaz para candidíase orofaríngea, esofágica e vaginal entre outras infecções em que a causa seja os fungos (SILVA et al., 2011).

Alguns estudos retratam padrões individualizados de malformações congênitas em bebês as quais as mães foram tratadas com fluconazol em doses acima de 200mg/dia, durante os três primeiros meses da gestação. Os traços notados envolvem: aparência anormal, costelas e ossos finos, articulações frouxas, braquicefalia, face atípica e fendas no palato (FLUCONAZOL, 2013).

2.4.3 Antivirais

O foscarnet é usado para tratar todos os tipos de herpes, inclusive o herpes do citomegalovírus (CMV), é um medicamento antiviral que pode ser usado para tratar casos de herpes recorrentes. Alguns estudos em animais indicam que o uso desse medicamento durante os primeiros dois trimestres de gestação pode levar a toxicidade dentária durante o período de formação da cavidade oral do feto, podendo também ocorrer malformações esqueléticas (BERGER; MOMBELLI, 2011). De acordo com Imamura et al. (2001) estudos constatam que este antiviral tem uma maior afinidade com os ossos e cartilagem (IMAMURA et al., 2011).

Assim como as bactérias podem se aprimorar e resistir aos antimicrobianos, os vírus também apresentam resistência aos antivirais. As mutações do herpes vírus

simplex do tipo I faz com que o hospedeiro não responda ao tratamento de primeira escolha, o aciclovir, fazendo com que a nova opção seja o foscarnet, único antiviral que manifestou resultado positivo no tratamento do vírus recorrente dos herpes simples (FONSECA BAL, 1999).

2.4.4 Analgésicos, Anti-inflamatórios e Corticoides

Anti-inflamatórios são prescritos para controlar as dores leves a moderadas, crônicas e agudas causadas pelo processo inflamatório, possuem características anti-inflamatórias, analgésicas e antifebris, com o objetivo de controlar os sistemas de dor e diminuir o processo de inflamação, através da inibição da prostaglandinas e das enzimas ciclooxigenase 1 e 2 (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

O período de gravidez torna fácil a este grupo de drogas o cruzamento da barreira placentária, portanto, sua prescrição é proibida principalmente no primeiro trimestre. Além da deformidade do embrião e do risco de aborto; há relatos de eventos adversos relacionados (ANTONUCCI et al., 2012).

Estudos mostram que o uso de analgésicos opioides não é recomendado, principalmente nas primeiras semanas de gestação, pois há relação de ocorrência de malformação fetal, tais como hidrocefalia, hérnias, e acometimentos ao tecido conjuntivo (WANDERLEY; ARTIGALÁS, 2011).

Os corticoides são fármacos que os profissionais da saúde em geral têm receio em prescrevê-los para uma paciente grávida, pois estudos em seres vivos vinculam o aumento em três a quatro vezes mais a incidência de fendas palatinas quando este medicamento é administrado no primeiro trimestre de gestação (WANDERLEY; ARTIGALÁS, 2011).

Devido ao risco de malformações congênitas, não é indicado o uso em grandes quantidades ou por muito tempo. Os corticosteroides de maior preferência para se prescrever durante a gravidez são a prednisona e prednisolona, pois são mais difíceis de atravessarem a barreira placentária (WANNAMACHER, 2015).

2.5 Doenças Infectocontagiosas

Existem inúmeras doenças que podem causar malformações crânio faciais congênitas se desenvolvidas pela mãe, durante o período gestacional, podendo deixar sequelas irreversíveis na cavidade oral (WATERLOO; RIBEIRO, 2004). Dentre as doenças que causam esses tipos de malformações estão: Zika vírus; Toxoplasmose, sífilis entre outras (MENDES et al., 2018).

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível e que pode causar a sífilis congênita. Ocorre quando a mulher contaminada engravida. É uma doença teratogênica, ou seja, a contaminação se dá através da placenta, normalmente ocorrendo entre o quarto e o oitavo mês de gestação. A contaminação fetal dependerá muito do tempo em que a mãe está contaminada e do tratamento realizado ou não, pois há casos em que a mãe não sabe que está com a doença (ZANINI; ANDRADE, 1982; GONÇALVES et al., 1983; GOUVÊIA et al., 1991).

A sífilis tem características bem específicas quando se manifesta, e é de extrema importância ter conhecimento sobre essas características, para que ocorra um diagnóstico precoce. Quando não detectada e não tratada o feto pode apresentar a sífilis congênita. As características da sífilis congênita mais comuns são: as anomalias de forma dentária do indivíduo, que atingem principalmente os incisivos centrais e laterais superiores e inferiores permanentes, também acarretando uma coloração bem diferenciada. Podem ter coroa em forma de chave de fenda e/ou barril; entre outras. (STAFNE; GIBILISCO, 1982; GOUVÊA et al., 1991; SCULLY; WELBURY, 1994).

É considerada sífilis congênita tardia, quando ocorrem manifestações clínicas orais em crianças após 3 anos de idade, podendo ou não apresentar a tríade de Hutchinson, que é caracterizada pela presença de ceratite intersticial; dentes de Hutchinson e perda auditiva. Podem apresentar outros sinais clínicos na cavidade oral como atresia maxilar, palato ogival, bossa frontal ou fronte olímpico entre outras manifestações pelo corpo (KALININ; NETO; PASSARELLI, 2016).

As alterações clínicas causadas pela bactéria, *Treponema pallidum*, na cavidade oral incluem na modificação na anatomia dos incisivos e dos molares

(conhecidos também como molares em amora, molares de *Moon* ou Fournier) e podem acometer tanto a dentição decídua quanto a permanente. Os incisivos de Hutchinson podem se manifestar no formato de barril ou chave de fenda devido à largura méso-distal do terço médio da coroa ser maior do que no terço incisal e podem apresentar hipoplasia de esmalte em formato de meia lua. Já os molares de Moon apresentam anormalidade oclusal devido à presença de glóbulos em vez de cúspides anatomicamente bem formadas (SILVA et al., 2020).

A toxoplasmose congênita é adquirida através da transmissão vertical e é uma das infecções mais preocupantes no período gestacional, pois se trata de uma doença de fácil contaminação, sendo sua principal transmissão à ingestão de oocistos infectantes oriundos de fezes de gatos que contaminam o solo e a água ou através de carnes cruas ou mal cozidas contendo cistos teciduais (AMENDOEIRA; CAMILLO-COURA, 2010).

A contaminação do feto ocorre comumente por taquizoítos que penetram a placenta através da circulação da mãe no período da primeira infecção, entretanto, em mulheres grávidas imunodeprimidas pode ocorrer presença de cistos teciduais de infecção passada que podem reavivar o ciclo do protozoário *Toxoplasma Goldie*, assim ocorrendo a reinfeção. O comprometimento da gravidez irá depender da imunidade da mãe e do período gestacional em que se encontra, sendo o primeiro trimestre o período de maior risco para o feto (LIMA et al., 2011).

Estudos avaliam que o risco de transmissão de toxoplasmose para o feto seja de 15% no primeiro trimestre, 30% no segundo trimestre e de 60% no último trimestre, e sendo 100% a transmissão se a doença foi adquirida muito próxima à data de nascimento do bebê, porém a gravidade de ocorrer algum tipo de malformação no feto, diminui de acordo com o aumento na idade gestacional, ou seja, o feto poderá ter anomalias congênitas, tais como: microcefalia, hidrocefalia, calcificações intracranianas dentre outras, quando adquirida nos primeiros dois trimestres de gravidez (NICKEL; MATTE, 2011).

No que diz respeito a manifestações orais, encontram-se algumas condições tais como: hipoplasia de esmalte nos incisivos e primeiros molares permanentes, grandes lesões cáries e histórico de perda precoce de dentes decíduos

(exodontias). Pode-se, ainda, encontrar, em alguns casos, atresia de palato duro, desvio de linha média e perda de espaço para erupção de caninos superiores e segundos pré-molares. Mesmo com esses casos, não há relatos na literatura associando essas manifestações orais à toxoplasmose congênita (COSTA; COUTINHO, 2010).

Outra doença que vem preocupando as gestantes é a Zika, porque pode haver uma ligação entre o vírus e a microcefalia, que foi detectada no líquido amniótico e na placenta de mulheres grávidas com Zika. O perímetro cefálico, o sexo e a idade dos pacientes com microcefalia são inferiores à média e, na maioria das vezes, estão relacionados a alterações na estrutura cerebral, problemas de desenvolvimento e deformidades faciais. Essas características não afetam apenas a saúde geral dos pacientes, mas também afetam a assistência odontológica, dificultada pelos poucos profissionais qualificados para atender pacientes especiais e pelo pouco conhecimento de suas características craniofaciais e dentais (PEREIRA et al., 2017).

Estudos relatam que o ZIKV é um arbovírus, que tem como material genético o ácido ribonucleico, pertencendo ao gênero do *Flavivirus* da Família *Flaviviridae* (PEREIRA et al., 2017). Sua transmissão ocorre através do mosquito *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus*, porém há registros de transmissão por fluídos corporais (PETERSEN et al., 2016).

Pacientes com microcefalia apresentam alterações craniofaciais especiais, como a má oclusão, problemas periodontais, alterações no maxilar, atresia da mandíbula. Variação do tamanho dos ossos da face (maxila e mandíbula) podendo causar problemas como apinhamento devido à redução do espaço (MARINHO et al., 2020).

Alguns estudos, ainda, associam o ZKV com alguns defeitos congênitos (Quadro 5). Dentre eles, alguns se apresentam na cavidade oral, sendo de grande importância e relevância para a abordagem odontológica. Nesse sentido, pode-se citar como anomalia congênita oral associada ao ZKV: lábio superior fino, retrognatía, ausência de freio lingual e hipertrofia alveolar (FEITOSA et al., 2016).

Quadro 5 - Defeitos congênitos, alterações neurossensoriais e achados de exames complementares que compõem a SZC.

<p>Defeitos congênitos</p> <p>PC < -2DP para a idade (frequentemente < -3DP)</p> <p>Desproporção craniofacial</p> <p>Fronte estreita com depressão frontal bilateral</p> <p>Retração bitemporal</p> <p>Ponta occipital</p> <p>Ponta temporal/temporais proeminentes</p> <p>Suturas palpáveis ou cavalgadas</p> <p>Excesso de pele em couro cabeludo</p> <p>Excesso de pele fronte</p> <p>Excesso de pele em nuca</p> <p>Pescoço curto</p> <p>Padrão anormal de desenvolvimento do cabelo</p> <p> Upsweep frontal do cabelo</p> <p> Redemoinhos em posição ou quantidade anormal</p> <p>Implantação anormal de cabelo na fronte ou nuca</p> <p>Pálpebras superiores com aspecto edemaciado</p> <p>Epicanto</p> <p>Sinofre</p> <p>Cílios longos</p> <p>Filtro longo/apagado</p> <p>Lábio superior fino</p> <p>Ausência de frênulo lingual</p> <p>Hipertrofia alveolar</p> <p>Retrognatia</p> <p>Nevus (vasculares) em face</p> <p>Excesso de pele em dorso</p> <p>Fóveas ou covinhas em articulações</p> <p>Mãos ou pés com contratura</p> <p>Camptodactília</p> <p>Polegar cortical</p> <p>Index cortical</p> <p>Pregas palmares profundas</p> <p>Pés tortos</p> <p>Artrogripose distal ou generalizada</p> <p>Pterigium</p> <p>Hérnia umbilical ou inguinal</p> <p>Outros dismorfismos</p> <p>Normocefalia ao nascer seguida por microcefalia ou macrocefalia pós-natal</p>	<p>Alterações neurológicas e neurossensoriais</p> <p>Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor significativo</p> <p>Pouco alerta / pouco contato com examinador</p> <p>Choro excessivo/entrecortado</p> <p>Inconsolabilidade</p> <p>Dificuldade para fixar o olhar/ acampinhar o examinador</p> <p>Não responde a sons</p> <p>Hipoatividade motora</p> <p>Hipertonia</p> <p>Hiperreflexia</p> <p>Mão fechada/polegar cortical</p> <p>Hipotonia axial ao sentar depois do 6º mês</p> <p>Irritabilidade</p> <p>Hiperexcitabilidade</p> <p>Estrabismo</p> <p>Nistagmo</p> <p>Ptose palpebral</p> <p>Microftalmia</p> <p>Alterações de fundo de olho (fundoscopia ou, idealmente, mapeamento de retina, com palidez ou atrofia do nervo óptico, alterações pigmentares da retina, dentre outros)</p> <p>Alteração auditiva (EOA, BERA, etc.)</p> <p>Neuroimagem</p> <p>Calcificação</p> <p>Padrão giral simplificado</p> <p>Assimetria ou alteração estrutural ventricular</p> <p>Excesso de liquor ventricular (dilatação)</p> <p>Excesso de liquor extra-axial</p> <p>Alteração do corpo caloso</p> <p>Alteração do cerebelo</p> <p>Alteração de substância branca</p> <p>Hidrocefalia</p> <p>Evidência virológica ou sorológica de infecção pelo ZIKV a partir de fluidos biológicos (líquido amniótico, sangue ou LCR) ou tecidos</p> <p>ZIKV RT-PCR positiva</p> <p>ZIKV IgM positivo</p>
--	---

Fonte: FEITOSA et al., 2016.

A rubéola é um vírus RNA de baixa gravidade durante quase toda a existência do indivíduo, podendo se tornar de grande risco nas gestantes, pois é uma doença infecciosa que tem transmissão vertical, ou seja, o vírus atravessa a placenta chegando ao feto. Essa transmissão tem maior probabilidade de acontecer quando a

grávida é infectada nos primeiros dois trimestres de gestação, principalmente se for na fase de embriogênese o que pode acarretar malformações ao feto como comprometimento ocular; auditivo; cardíaco e neurológico (retardo mental, microcefalia) dentre outras (DIAS; MITRE, 2009).

O Herpes vírus Humano (HHVs), referente à Família *Herpesviridae*, é um vírus DNA e que se divide em oito subgrupos nos quais 3 desses apresentam risco potencial de contágio vertical que são: Herpes Simples (HSV ou HSV-1 e HSV-2); Varicela Zoster (VZV ou HHV-3); Citomegalovírus (CMV ou HHV-5) (SANTOS et al., 2012).

Uma das doenças sexualmente transmissíveis de maior acometimento é o Vírus Herpes Simples (HSV) e quando infecta uma mulher grávida pode explicar a origem da presença de morbidades em fetos (MARONI; TRISTÃO; URBANETZ, 2011). Após a primeira infecção, o vírus permanece estático no sistema nervoso, e sua transmissão pode ocorrer por via intrauterina, no momento do parto ou dias após o nascimento, podendo implicar em malformações que envolvem o sistema nervoso central que tem como manifestações clínicas a microcefalia, microftalmia, hidranencefalia, displasia de retina entre outras. Sua manifestação pode variar de localização no estágio neonatal podendo aparecer na pele, olhos e boca (CARVALHO; ANCHIETA; ROMANELLI, 2014).

Outro vírus da família *Herpesviridae* que tem efeito teratogênico e que pode causar malformações clínicas no feto é do gênero *Varicellovirus* a varicela-zoster, que quando contraído pela primeira vez durante a gestação nos dois primeiros trimestres tem maior risco de acometer a síndrome da varicela congênita (SVC) que pode acarretar sérios problemas fetais e neonatais (REIS, 2002). A transmissão vertical da varicela durante o período gestacional pode trazer grandes consequências ao feto, contudo isso dependerá da época em que a mãe foi infectada na gestação. Essas sequelas congênitas podem incluir como uma possível infecção por herpes-zoster no bebê logo após seu nascimento, como também pode acarretar malformações atingindo o sistema nervoso do feto ocasionando microcefalia, hidrocefalia, paralisia do nervo vestibulococlear e do nervo facial e muito mais anomalias acometendo também os olhos, sistema esquelético e gastrointestinal (NICKEL; MATTE, 2011).

O citomegalovírus é uma doença infecciosa causada por um tipo de herpes vírus, e que possui características biológicas particulares. Após o primeiro contato com o vírus este permanece inativo no hospedeiro por um período indeterminado até o momento em que sua imunidade tenha uma queda significativa. A transmissão congênita do CMV para o feto pode ocorrer durante todo o período gestacional por via transplacentária, onde a primo infecção tem maior malefício ao feto do que a reinfeção causando malformações neurológicas, tais como: microcefalia, calcificações intracranianas, anormalidades dentárias, crises convulsivas dentre outras (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

O recém-nascido infectado pelo CMV pode apresentar manifestações clínicas mais tarde em casos que a infecção congênita é mais grave, pode acometer o sistema nervoso central e abranger outros sistemas, pode acarretar sequelas neuropsicomotoras, atrofia do nervo óptico, defeitos na dentição dentre outras (SHENKS et al., 2013).

3 DISCUSSÃO

A gestação é um acontecimento de mudanças relevantes no organismo da gestante, trazendo alterações de natureza física, hormonal, psíquica, social que alteram o bem-estar da futura mamãe (MOIMAZ; ROCHA; SALIBA, 2007). Isso se dá pelo fato do corpo materno se adaptar ao desenvolvimento do embrião para que haja uma melhor e mais harmoniosa acomodação do bebê. Por isso, uma série de sintomatologias podem surgir na mulher grávida (MONTENEGRO; REZENDE FILHO, 2017). Sendo assim, é necessário o conhecimento dos possíveis sintomas que a gravidez pode apresentar para ter noção do que é normal, evitando, assim, intervenções desnecessárias, pois estas podem causar danos à mãe e ao feto (SASS; SATO MARIN, 2017).

O conhecimento de embriologia aliado a técnicas de acompanhamento pré-natal é de suma importância para detectar quaisquer anomalias no desenvolvimento do embrião (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016). Nesse sentido, sabe-se que todo o desenvolvimento do aparelho estomatognático acontece da quarta a oitava semana gestacional, sendo esse período o mais crítico e mais susceptível a ocorrer alterações/anomalias no desenvolvimento craniofacial, caso a mãe e o embrião sejam expostos a agentes teratogênicos (CAMPOS et al., 2015).

As anomalias congênitas são alterações funcionais e/ou estruturais que ocorrem durante o período embrionário e que têm causas multifatoriais, sendo infecções maternas e uso de medicamentos algumas dessas causas (OMS, 2014).

Segundo Lima, Araújo e Medeiros (2017), 2% a 5% dos nascidos vivos, no mundo, possuem algum defeito congênito. Destes, 40% a 60% não estão associados a alguma causa conhecida; e 8% a 12% estão associados a fatores ambientais (doenças infectocontagiosas e drogas, por exemplo). Fontoura e Cardoso (2014), por sua vez, afirmou que o percentual de anomalias congênitas associadas a fatores ambientais é de 2% a 10%.

Defeitos congênitos craniofaciais são extremamente significantes no que diz respeito a anomalias de desenvolvimento. Apresentam-se de forma complexa e diversa e têm etiologia multifatorial, sendo as fissuras labiopalatinas, microcefalia e defeitos na formação dentária os mais comumente encontrados (RIBEIRO, 2014).

As fissuras orofaciais são os defeitos congênitos mais comuns em todo o mundo (DIXON et al., 2011). Segundo Rodrigues e colaboradores (2009), no Brasil tem-se a prevalência de 0,36 a 1,54 a cada mil nascidos vivos. Essas fissuras podem ser isoladas ou associadas a uma síndrome. As formas não sindrômicas têm etiologia multifatorial podendo ser causada, por exemplo, por uso indevido de medicamentos (LESLIE; MARAZITA, 2013).

A microcefalia é uma malformação que está associada a diversos fatores, inclusive a doenças infectocontagiosas (BRASIL, 2015). Devido às condições de desenvolvimento afetadas por esta condição, o recém-nascido com microcefalia apresenta problemas cognitivos e motores. Desta forma, algumas funções estomatognáticas, como a mastigação e deglutição, são afetadas, gerando problemas como defeitos de esmalte e alterações na erupção dentária (RODRIGUES; MOHN NETO, 2019). Além disso, Leite e Varellis (2016) relata que alguns estudos relacionam a microcefalia com má oclusão, micrognatia, doença periodontal, bruxismo e traumatismos dentários.

A prescrição medicamentosa para gestantes deve ser feita com muito cuidado, visto que a maioria dos medicamentos atravessa a barreira transplacentária e chegam até o bebê em formação (CIAMPO et al., 2007). Por isso, o profissional deve avaliar muito bem os prós e contras da indicação de qualquer fármaco, bem como sua posologia e mecanismo de ação (ALMEIDA et al., 2012), sendo necessário informar os riscos que a mãe e o feto podem correr no caso de necessidade de intervenção medicamentosa (FERREIRA et al., 2008).

Segundo Schmidt, 2% a 5% dos casos de malformações congênitas estão associadas ao uso indevido de medicamentos durante o período gestacional (SCHMIDT et al., 2001); mais especificamente entre a segunda e a décima segunda semanas de gestação (HAAS; RYNN; SANDS, 2000). Logo, faz-se necessário

selecionar um medicamento para a gestante seguindo o guia da FDA (RIBEIRO et al., 2013).

A ondansetrona é um medicamento utilizado para o tratamento de vômitos e náuseas (TAYLOR et al., 2017). Huybrechts e colaboradores (2018) conduziram um estudo que comprovou a relação do uso deste medicamento com fissuras orofaciais.

A isotretinoína é um eficaz medicamento para tratar acne severa (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014). Mesmo com alta eficácia causa efeitos adversos e seu uso é contraindicado em gestantes durante todo o período gestacional devido ao seu efeito teratogênico (DINIZ et al., 2002). Lammer e colaboradores (1985) realizaram estudos que vinculam o uso de isotretinoína durante a gestação com anomalias craniofaciais. Browne, Mason e Tang (2014), no entanto, correlacionaram o medicamento com micrognatismo e fenda palatina, além de outros defeitos congênitos.

As tetraciclina são antimicrobianos importantes na Odontologia, usados para o tratamento de doença periodontal. No entanto, seu uso é proibido durante o período gestacional pois o medicamento pode causar hipoplasia de esmalte e manchamento de dentes decíduos e permanentes (GROPPO; FIOL; ANDRADE, 2014). (Esses defeitos ocorrem com o uso do medicamento a partir do segundo trimestre de gestação (KAPUSNIK-UNER; SANDE; CHAMBER, 1996) ou da vigésima semana gestacional, que é o momento de calcificação dos tecidos duros EINARSON; SHUHAIBER; KOREN, 2001). Além disso, Czeizel e Rockembauer (2000) relataram que o uso de tetraciclina (oxitetraciclina) está associado a outros defeitos congênitos, dentre eles a fissura labiopalatina.

A trimetoprima é outro antimicrobiano que atravessa a barreira transplacentária e atinge o feto. Não há estudos comprovando a correlação da droga com anomalias congênitas, porém há a associação com fendas labiopalatinas e outras malformações cranianas nos casos de ter-se usado o fármaco durante os três primeiros meses de gestação (CABRAL; KRUEL; SANSEVERINO, 2011).

O fluconazol é um antifúngico muito utilizado para o trato de candidíase e outras infecções fúngicas (SILVA et al., 2011). Alguns estudos associam o uso de fluconazol durante o início dos três primeiros meses de gestação em doses altas com o desenvolvimento de fendas palatinas (FLUCONAZOL, 2013). O foscarnet é um antiviral utilizado para tratamento de herpes do citomegalovírus (CMV). Seu uso durante os três primeiros meses de gestação está associado à toxicidade dentária e a malformações esqueléticas (BERGER; MOMBELLI, 2011).

O período de gravidez torna fácil a estes grupos de drogas o cruzamento da barreira placentária, sua prescrição é proibida principalmente no primeiro trimestre de gestação, pois podem causar malformações congênitas (ANTONUCCI et al., 2012). Os anti-inflamatórios são prescritos para controlar as dores leves a moderadas, crônicas e agudas causadas pelo processo inflamatório (SILVA; MENDONÇA; PARTATA, 2014).

Já os corticoides são temidos pelos profissionais da saúde quando a prescrição se refere a mulheres grávidas, visto que existem estudos que vinculam o aumento na incidência de fendas palatinas em bebês quando este medicamento é administrado a essas pacientes nos três primeiros meses de gravidez (WANDERLEY; ARTIGALÁS, 2011).

Existem inúmeras doenças que podem causar malformações crânio faciais congênitas se desenvolvidas, pela mãe, durante o período gestacional, podendo deixar sequelas irreversíveis na cavidade oral (WATERLOO; RIBEIRO, 2004).

A sífilis é uma dessas doenças que pode causar contaminação do feto, entretanto dependerá muito do tempo de contágio e do tratamento em que a mãe está tendo durante a gravidez ou se teve tratamento (ZANINI; ANDRADE, 1982; GONÇALVES et al., 1983; GOUVÊIA et al., 1991). A sífilis tem características bem específicas que atingem a cavidade oral atacando principalmente a anatomia dentária e isso inclui os incisivos e molares superiores e inferiores decíduos e permanentes, também acarretando uma coloração bem diferenciada caracterizando a hipoplasia de esmalte. Podem ter coroa em forma de chave de fenda e/ou barril; entre outras (SILVA et al., 2020).

A toxoplasmose congênita é adquirida através da transmissão vertical sua principal transmissão à ingestão de oocistos infectantes oriundos de fezes de gatos que contaminam o solo e a água ou através de carnes cruas ou mal cozidas contendo cistos teciduais (AMENDOEIRA; CAMILLO-COURA, 2010). O comprometimento da gravidez irá depender da imunidade da mãe e do período gestacional em que se encontra, sendo o primeiro trimestre o período de maior risco para o feto (LIMA et al., 2011). A gravidade de ocorrer algum tipo de malformação no feto, diminui de acordo com o aumento na idade gestacional, ou seja, o feto poderá ter anomalia congênita, tal como: microcefalia (NICKEL; MATTE, 2011). No que diz respeito a manifestações orais, encontram-se algumas condições tais como: hipoplasia de esmalte nos incisivos e primeiros molares permanentes, grandes lesões cariosas e histórico de perda precoce de dentes decíduos, atresia de palato, desvio da linha média (COSTA; COUTINHO, 2010).

A síndrome congênita do Zika tem como característica a microcefalia e na maioria das vezes, estão relacionadas alterações na estrutura cerebral, problemas de desenvolvimento e deformidades faciais que incluem os aspectos clínicos. Essas características não afetam apenas a saúde geral dos pacientes, mas também afetam a assistência odontológica (PEREIRA et al., 2017), como a má oclusão, problemas periodontais, alterações no maxilar, atresia da mandíbula. Variação do tamanho dos ossos da face (maxila e mandíbula) podendo causar problemas como apinhamento devido à redução do espaço na arcada (MARINHO et al., 2020).

O Herpes vírus Humano (HHVs) referente à Família *Herpesviridae* é um vírus DNA e que se divide em oito subgrupos nos quais 3 desses apresentam risco potencial de contágio vertical que são: Herpes simples; varicela zoster e citomegalovírus (SANTOS et al., 2012). O herpes vírus simples quando infecta uma mulher grávida, pode contaminar o feto através da transmissão vertical, e isso implica em malformações tais como a microcefalia como um exemplo de manifestação clínica (CARVALHO; ANCHIETA; ROMANELLI, 2014).

De acordo com Reis, (2002) a síndrome da varicela congênita tem maior chance de ser contraída quando a mãe é infectada durante os dois primeiros trimestres de gestação, causando grandes consequências fetais e neonatais. Essas sequelas dependerão da época em que ocorreu a infecção materna, as

malformações ocasionam microcefalia, hidrocefalia, paralisia do nervo facial (NICKEL; MATTE, 2011).

Finalmente, o citomegalovírus é um vírus que pode permanecer inativo no hospedeiro, e pode ser transmitida para o feto durante toda a gestação, porém o período de maior perigo de transmissão vertical é quando ocorre a primeira infecção da mãe, pois pode desenvolver malformações neurológicas como, por exemplo, a microcefalia, anormalidade dentária (JUNQUEIRA; SANCHO; SANTOS, 2008).

4 CONCLUSÃO

O tratamento odontológico de gestantes exige um cuidado especial devido ao impacto no organismo dela e do bebê em desenvolvimento. Nesse sentido, é necessário o conhecimento da fisiologia da gestação e forma de atuação dos fármacos, evitando intervenções medicamentosas desnecessárias. Sendo assim, uma anamnese detalhada é necessária para se investigar hábitos da mãe e possíveis interações medicamentosas no período de desenvolvimento do embrião.

Além disso, é essencial estar atento a sinais clínicos e sintomas de doenças infectocontagiosas para um diagnóstico precoce, evitando ao máximo que estas interfiram no desenvolvimento do bebê e otimizando o futuro tratamento do recém-nascido com alguma anomalia congênita craniofacial, sendo de suma importância o acompanhamento pré-natal.

Portanto, conclui-se que as anomalias congênitas são problema de saúde pública, que pode ser minimizado com o devido acompanhamento da gestante bem como a conscientização e capacitação do profissional da saúde aos riscos teratogênicos de determinados medicamentos e doenças infectocontagiosas.

5 REFERÊNCIAS

- AMENDOEIRA, M.R.R.; COURA, L.F.C. Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação. **Scientia Medica**. Porto Alegre, v. 20, n. 1, p. 113-119, 2010. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/40114>. Acesso em: 17 jun. 2020.
- ANDRADE, E. D.; BENTES, A. P. G.; MELLO, P. S. **Terapêutica medicamentosa na Odontologia**.(Org.) Eduardo Dias de Andrade. Dados eletrônicos. 3. Ed. São Paulo. **Artes Médicas**, 2014.
- ANTONUCCI, R. et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. **CurrDrugMetab**. v. 13 n. 4 p.474-90, 2012. Disponível em: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. Acesso em 5 mai. 2020.
- BERGER, A.K.; MOMBELLI, L. Antivirais. In: SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. V.; ABEICHE, A.M.; VIANNA, F.S.L.; SILVA, A.A. Manual de Teratogênese em Humanos: Manual de Orientação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2011. 436p.
- BORGES et. al. Avaliação laboratorial do perfil lipídico e testes de lesão hepatocelular em pacientes com acne vulgar sob o uso de isotretinoína oral. São Paulo: **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Medica**. 2011 nov-dez; vol. 9 (6): p. 397-402.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde bucal. Cadernos de Atenção Básica nº17, Brasília, 2008. Disponível em www.saude.gov.br/bvs. Acesso em: 7 mai. 2020.
- BRASIL, Formulário terapêutico nacional. Brasília, 2008. Disponível em www.bvsmis.saude.gov.br. Acesso em: 7 mai. 2020.
- BRASIL. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Brasília: 2015. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/Microcefalia-Protocolo-vigil--ncia-resposta-versao2.1.pdf>. Acesso em: 7 mai. 2020.
- BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. **Drugs in pregnancy and lactation**.6th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002. p. 284-312.
- BROWNE, H.; MASON, G.; TANG, T. Retinoids and pregnancy: an update. **The Obstetrician & Gynecologist**, 2014; vol. 16: p. 7–11.
- BRUNTON, L.L.; LAZO J.S.; PARKER, K.L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Interamericana do Brasil, 2006.

CABRAL, R.D.; KRUEL, J.R.P.; SANSEVERINO, M.T.V. Antimicrobianos. In: SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. V.; ABEICHE, A.M.; VIANNA, F.S.L.; SILVA, A.A. Manual de Teratogênese em Humanos: Manual de Orientação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2011. 436p.

CAJUEIRO et. al. Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas. Araguaína: **Revista Científica do ITPAC**. 2014 7v., n.1, Pub.4. 16 p.

CAMPOS B.; SUSANIBAR F.; CARRANZA C. A.; OLIVEIRA, N.C.M. Embriologia do Sistema Estomatognático. In: SUSANIBAR F.; MARCHESAN, I.Q.; FERREIRA, V.J.A.; DOUGLAS, C.R.; PARRA, D.; DIOSES, A. **Motricidade Orofacial: fundamentos neuroanatômicos, fisiológicos e linguísticos**. 1. ed. Ribeirão Preto:Book Toy, 2015. p. 23-60.

CARVALHO, A.D.; ANCHIETA, L.M.; ROMANELLI, R.M.C. Infecções congênitas por herpes-vírus. Congenital herpes virus infections. **RMMG - Revista Médica de Minas Gerais**, 2014; vol. 24(2): p. 223-232. Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/1603>. Acesso em: 25 set. 2020.

CIAMPO L.A.D.; FERRAZ, I.S.; DANELUZZI, J.C.; RICCO, R.G.; MARTINELLI, J.C.E. Aleitamento materno e uso de medicamentos durante a lactação. Rev. paul. pediatr. [online]. 2007, vol.25, n.4, p. 355-357. In: RIBEIRO, A.S., SILVA, M.V., GUERRA, P.G., SAICK, K.W., ULIANA, M.P., LOSS, R. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Faculdade Presidente Antônio Carlos de Aimorés FUPAC/UNIPAC**, Minas Gerais, v. 25, n. 1, 2013.

CODATO, L. A. B. **Pré-natal Odontológico e Saúde Bucal: Percepções e Representações de Gestantes**. 2005. 131 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2005.

COSTA, L., COUTINHO, T. (2010). Manifestações bucais da toxoplasmose congênita: relato de caso, Revista Fluminense de Odontologia, 16 (34), pp.25-28.

CZEIZEL, A. E.; ROCKENBAUER, M. A population based case-control teratologic study of oral oxy tetracycline treatment during pregnancy. PubMed.doc. **Eur J ObstetGynecolReprod Biol**. v. 88, n. 1, p. 27-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10659913/>. Acesso em: 14 jul. 2020.

DIAS, A.L.A.; MITRE, E.I. A imunização contra a rubéola no primeiro trimestre de gestação pode levar à perda auditiva? Can the immunization against rubella take to the hearing loss in the first pregnancy quarter? **Revista CEFAC**. v.11, supl1, 12-17, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-18462008005000008>. Acesso em: 01 set. 2020.

DINIZ et al. Isotretinoína: perfis farmacológico, farmacocinético e analítico. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v.38, n.4, out/dez, 2002.

DIXON, M. J.; MARAZITA, M. L.; BEATY, T. H.; MURRAY, J. C. Cleftlipandpalate: understandinggeneticandenvironmentalinfluences. **Nat RevGenet**. 2011; 12 (3): p.167-78

DUQUE, C. **Odontopediatria: uma visão contemporânea**. São Paulo, Editora Santos, 2013.

EINARSON, A.; SHUHAIBER, S.; KOREN, G. Effects of antibacterials on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing. **PediatrDrugs, Auckland**, v. 3, n. 11, p. 803-16, 2001.

FDA: Food And Drug Administration. Highlights of Prescribing Information. 2010 [10 Mar. 2011] Disponível em: <http://www.fda.gov>.

FEITOSA, I.M.L.; SCHULER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M.T.V. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. **BolCientPediatr**.2016;05(3):75-80. Disponível em: <https://www.sprs.com.br/sprs2013/textos/index.php?id=156>. Acesso em: 01 set. 2020.

FONSECA; M. R. C. C.; FONSECA; E., MENDES; G. B. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. *Rev Saúde Pública* 2002;36(2):205-12. 9.

FONSECA; B. A. L. Clínica e tratamento das infecções pelos vírus herpes simplex tipo 1 e 2. *Medicina, Ribeirão Preto*, 32: 147-153, abr./jun. 1999.

FONTOURA, F. C.; CARDOSO, M. V. L. M. L.; Association between congenital malformation and neonatal and maternal variables in neonatal units of a Northeast Brazilian city. **Texto & Contexto Enferm**. 2014; vol. 23(4): p. 907-14.

GONÇALVES, L. S. T. **Análise das condições bucais das gestantes no PSF Júlio Gamboá**. Monografia. Padre Paraíso – MG: UFMG; 2009; 26p. Especialização.

GOUVÊA, T. V. D.; CALDAS; M. P.; FONSECA, C. G.; PASSOS, M.R.L. Sífilis congênita. *DST JBRAS Doenças sex transm* 1991; 1(3):4-9.

GROPPO, F; FIOL, F. S; ANDRADE, E. D.; **Terapêutica medicamentosa na Odontologia**.(Org.) Eduardo Dias de Andrade. Dados eletrônicos. – 3. ed. – São Paulo: Artes Médicas, 2014.

HAAS, D.; RYNN, B.; SANDS, T. D. Drug Use for the Pregnant or Lactating Patient. **Gen. Dent.**, Chicago, v. 48, n. 1, p. 54-60, Jan./Feb. 2000.

IMAMURA, T., et al. Oral valganciclovir treatment for congenital cytomegalovirus infection. *PediatricsInternational*, 2011. 53(2): p. 249 – 252. In: MARQUES, R.C.V.J. **Eficácia e segurança do tratamento da infecção congênita por Citomegalovírus com fármacos antivirais**. 2014. Dissertação (Mestrado em Medicina). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e o Centro Hospitalar. Universidade do Porto: Portugal, 2014.

JUNQUEIRA, J.J.M.; SANCHO, T.M.; SANTOS, V.A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. Serviço de

Imunologia da Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **NewsLab**. Ed. 86. 2008.

KALININ, Y.; NETO, A.P.; PASSARELLI, D.H.C.; Sífilis: aspectos clínicos, transmissão, manifestações orais, diagnóstico e tratamento. Revisão de literatura.

KAPUSNIK-UNER, J. E.; SANDE, M. A.; CHAMBERS, H. F., Fármacos Antimicrobianos (Continuação): Tetraciclina, Cloranfenicol, Eritromicina e Outros Fármacos Antibacterianos. In: Hardman, J. G.; Limbird, L. E. **Goodman e Gilman: As Bases Farmacológicas da terapêutica**. 9 ed. México: McGraw-Hill, 1996. p. 826-848.

KLEIN, J.O; REMINGTON, J.S. Current Concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: REMINGTON, J.S.; KLEIN, J.O. **Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 1-19.

KONISHI F, KONISHI R. Odontologia intrauterina: um novo modelo de construção de saúde bucal. In: CARDOSO, A.J.R. **Odontopediatria: Prevenção**. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.155-165.

KOREN, G. Pharmacokinetics in pregnancy; clinical significance. **Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology**. v. 18, n. 3, p. 523-527, 2011.

LEE, A.; MCWILLIAMS, M.; JANCHAR, T. Care of the Pregnant Patient on Dental Office. **Dent. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 43, n. 3, p. 485-494, jul. 1999.

LEITE, C.N.; VARELLIS, M.L.Z. Microcefalia e a odontologia brasileira. **J. Health NPEPS**. 2016; v.1(2): 297-304.

LESLIE, E.J.; MARAZITA, M. L. Genetics of cleft lip and cleft palate. **Semin Med Genet**. 2013; v.163(4):246-58.

LIMA, I. D.; ARAÚJO, A. A.; MEDEIROS, W. M. C.; Perfil dos óbitos por anomalias congênitas no Estado do Rio Grande do Norte no período de 2006 a 2013. **Rev. Ciênc. Méd. Biol**. 2017; v.16 (1): 52–58.

MACHADO, R. A. et. al. Clinical relevance of breast and gastric cancer-associated polymorphisms as potential susceptibility markers for oral clefts in the Brazilian population. **BMC Med Genet**. 2017; 4 (1): 1-6.

MAEDA, F. H. I., TOLEDO, L.P., PANDOLFI, M. A visão das gestantes quanto às condutas odontológicas na cidade de Franca (SP). **UFES Revista Odontol**. 2001; 3 (5): 8-14.

MARINHO, J.V.M.; MOUSINHO, K.C.; PANJWANI, C.M.B.R.G.; FERREIRA, S.M.S.; VANDERLEI, A.D. Aspectos clínicos da cavidade oral de pacientes com a síndrome congênita do zika: revisão da literatura. **Diversitas Journal**. Santana do Ipanema/AL. vol. 5, n. 1, p.57-65, jan./mar. 2020.

MELO LIMA, R.C. et al. Relação entre más-formações e óbitos fetais em decorrência de toxoplasmose congênita tratadas em uma clínica particular de Goiânia (GO) **Ensaio e Ciência**: ciências biológicas, agrárias e da saúde, vol. 15, n. 4, 2011, p. 53-63 Universidade Anhanguera, Campo Grande, GO.

MENDES, I.C.; JESUINO, R.S.A.; PINHEIRO, D.S.; REBELO, A.C.S. Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. **Revista Médica de Minas Gerais**. v. 28, 2018. Disponível em: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180011>. Acesso em 28 mai. 2020.

MOIMAZ, S. A. S., ROCHA, N. B., SALIBA, O. et al. O acesso de gestantes ao tratamento odontológico. **Rev. odontol. Univ. Cid.** São Paulo. 2007, v.19 (1): 39-45.

MONDELLI, J.; GALAN, J. J.; ISHIKIRIAMA, A.; CORADAZZI, J. L.; NAVARRO, M. F. L.; PEREIRA, J. C. **Restaurações estéticas**. São Paulo: Sarvier, 1987. p. 172-174.

MONTENEGRO, C.A. REZENDE FILHO, J.; **Obstetrícia Fundamental**. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

MOORE, K. L., PERSAUD, T. V. N., TORCHIA, M. G. **Embriologia Básica**. Tradução da 9ª edição. GEN Guanabara Koogan, 2016.

MORONI, R.M.; TRISTÃO, E.G.; URBANETZ, A.A. Infecção por vírus herpes simples na gestação: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e profiláticos herpes simplex virus infection in pregnancy: epidemiological, diagnostic, and prophylactic aspects. **Femina**, vol 39, nº 7, jul. 2011

NEWSOME, P.R.; LINDA, H. Management of tetracycline discoloured teeth. **AesDentToday**. 2008; v.2(6):15-20.

NICKEL, C.; MATTE, B.C. Infecções congênitas. In: SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. V.; ABEICHE, A.M.; VIANNA, F.S.L.; SILVA, A.A. Manual de Teratogênese em Humanos: Manual de Orientação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2011. 436p.

OMS (Organização Mundial da saúde); World Health Organization. Congenital anomalies. Fact sheet nº 370. Updated January 2014.

OZAWA; T. O.; SILVA FILHO; O. G.; ALMEIDA; A. M.; LARA; T. S., **Embriologia da Cavidade Oral – Aspectos embriológicos envolvidos na formação da face e palato humanos**, 2016.

PEDROSO, R. O. **Antibioticoterapia em odontologia**. 2012. 27p. Monografia. Curso de Odontologia da faculdade de Pindamonhangaba, 2012.

PEREIRA, E.L. et al. Perfil da demanda e dos Benefícios de Prestação Continuada (BPC) concedidos a crianças com diagnóstico de microcefalia no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 11, p. 3557-3566, 2017.

PEREIRA, S.M.S. et al. Zika Vírus e o Futuro da Odontologia no Atendimento a Pacientes com Microcefalia. **RevInvestigBioméd.** São Luís, v(9):58-66, 2017.

PETERSEN, E. et al. Rapid spread of Zika virus in the Americas. Implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. **International Journal of infectious diseases.** Mar. 2016, v.(44):11-15.

POLITA, N. B.; FERRARI, R. A. P.; MORAES, P. S.; SANT'ANNA, F. L.; TACLA, M. T. G. M., Anomalias congênitas: internações em unidade pediátrica. *Revista Paulista de Pediatria.* 2013, vol.31, n.2, p.205-210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000200011>. Acesso em: 8 out. 2020.

REIS, A.D.; PANNUTI, C.S.; SOUZA, V.A.U.F. Prevalência de anticorpos para o vírus da varicela-zoster em adultos jovens de diferentes regiões climáticas brasileiras. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2003, vol.36, n.3, pp.317-320. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000300001>. Acesso em 17 jul. 2020.

RIBEIRO, A.S.; SILVA, M.V.; GUERRA, P.G.; SAICK, K.W.S.; ULIANA, M.P.; LOSS, R. **Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação.** Faculdade Presidente Antônio Carlos de Aimorés. FUPAC/UNIPAC, V. 25, Nº 1, 2013.

RIBEIRO, R.C. **Anomalias Congênitas e Manifestações orais.** Universidade Fernando Pessoa, Porto: 2014.

ROACUTAN (Isotretinoína). Responsável técnico Francielle Tatiana Mathias. Campinas. Germed Farmacêutica Ltda. 2020. Bula de remédio.

RODRIGUES, K.; SENA, M. F.; RONCALLI, A. G.; FERREIRA, M. A. Prevalence of orofacial clefts and social factors in Brazil. **Braz Oral Res.** 2009; v 23 (1): 38-42.

RODRIGUES, L.A.C.; MOHN NETO, C.R. Microcefalia Congênita pelo Zika Vírus. **SciInvestDent.** 2019; v 24(1):79-87.

SANTOS, M.P. et al. Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento Human herpes virus: types, oral manifestations and treatment. **Odontol. Clín-Cient.** Recife, v 11(3);191-196, jul./set., 2012. Disponível em: <https://www.cro-pe.org.br>. Acesso em: 13 jun. 2020.

SASS, N.; OLIVEIRA, L.G. **Obstetrícia.** Editora Guanabara Koogan, 2017.

SCULLY, C.; WELBURY, R. Oral diseases in children and adolescents. 1ª ed. São Paulo: Wolfe; 1994

SOUZA; E., SOUZA; G. N.; CAMANO; L., em SASS, N.; OLIVEIRA, L. G. **Obstetrícia.** Editora Guanabara Koogan, 2017.

STAFNE, E.C.; GIBILISCO, J.A. Diagnóstico radiográfico bucal. In: Keller, E.E.; STAFNE, E.C. Aspectos radiográficos das manifestações bucais das doenças sistêmicas. 4ª ed. Editora interamericana; 1982. P.226-89.

- SHENKS T, GRIFFITHS P, PASS R. Cytomegaloviruses. In: KNIPE D, HOWLEY P, EDITORS. **Fields Virology**. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1960-2014.
- SILVA, A.A.; KATZ, B.; MENEZES, F.C.; MEDEIROS, M. Antifúngicos. In: SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. V.; ABEICHE, A.M.; VIANNA, F.S.L.; SILVA, A.A. Manual de Teratogênese em Humanos: Manual de Orientação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2011. 436p.
- SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, out. 2014.
- SILVA. L.A.M.; ALBUQUERQUE, S.C.; PEREIRA, R.S.; PEIXOTO, F.B. Pré natal odontológico: a atuação do cirurgião-dentista no diagnóstico da sífilis congênita. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 3, p. 6018-6026 may/jun. 2020.
- SUSANIBAR F.; DOUGLAS, C.R.; DACILO, C. Fundamentos de La sensibilidad del Sistema Estomatognático. In: SUSANIBAR, F.; PARRA, D; E; DIOSES, A. **Motricidad Orofacial: Fundamentos Basados en Evidencias**. Madrid: EOS, 2013.
- TAYLOR, L. G.; BIRD, S. T.; SAHIN, L.; Antiemetic use among pregnant women in the United States: the escalating use of ondansetron. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 2017; v 26(5): 592-596.
- TIRELLI, M. C. et al. Comportamento dos Cirurgiões-dentistas quanto ao uso de Anti-inflamatórios e Analgésicos em Pacientes Gestantes: Riscos e Benefícios. **Rev. Inst. Ciênc. Saúde**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 41-48, jan./mar. 2003.
- TURNER, M.; AZIZ, S. R.; Management of the Pregnant Oral and Maxillofacial Surgery Patient. **J. Oral Maxillofac. Surg.** v(60): 1479-1488, 2002.
- VIEIRA, G. F., ZOCCRATTO, K. B. F. Percepção das gestantes quanto a sua saúde bucal. **RFO**. 2007; v 12 (2): 27-31.
- VONAU (Cloridrato de Ondansetrona). Responsável técnico Dante Alário Jr. Jandira. Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. 2020. Bula de remédio.
- WANDERLEY, H.Y.C.; ARTIGALAS, O.A.P. Analgésicos e anti-inflamatórios. In: SCHÜLER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. V.; ABEICHE, A.M.; VIANNA, F.S.L.; SILVA, A.A. Manual de Teratogênese em Humanos: Manual de Orientação. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. 2011. 436p.
- WATERLOO, M.R.O.; LANGE, A.A.R.; Aspectos bucais da sífilis congênita: relato de caso. **Rev Ibero-Am Odontopediatr Odontol Bebê**, 2004; v.7(36):132-7.
- ZANINI, I.A.; ANDRADE, J.G. Criterios diagnósticos e terapêuticos da sífilis. *Rev. Assoc Med Brasil* 1982;28.