



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA E SAÚDE**



**MARIA PENHA OLIVEIRA BELÉM**

**REPERCUSSÕES DO USO DE MEDICAÇÕES  
INALATÓRIAS ANTIASMÁTICAS NA CAVIDADE ORAL:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**TESE DE DOUTORADO**

Salvador  
2017

**MARIA PENHA OLIVEIRA BELÉM**

**REPERCUSSÕES DO USO DE MEDICAÇÕES  
INALATÓRIAS ANTIASMÁTICAS NA CAVIDADE ORAL:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Adelmir de Souza  
Machado

Salvador  
2017

Ficha catalográfica elaborada por: Rita de Cássia M. da Silva, **CRB-5**: BA-001697/O.

B425r Belém, Maria Penha Oliveira

Repercussões do uso de medicações inalatórias antiasmáticas na cavidade oral: revisão sistemática e metanálise / Maria Penha Oliveira Belém. Salvador, 2017.

54 f.: il. color.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Adelmir de Souza Machado

Tese (Doutorado em Medicina e Saúde) – Faculdade de Medicina da Bahia, 2017.

Inclui referências.

1. Asma. 2. Manifestações orais. 3. Administração inalatória. 4. Saúde oral. I. Faculdade de Medicina da Bahia. II. Machado, Adelmir de Souza. III. Título.

CDD: 616.238

**MARIA PENHA OLIVEIRA BELÉM**

**REPERCUSSÕES DO USO DE MEDICAÇÕES INALATÓRIAS  
ANTIASMÁTICAS NA CAVIDADE ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA  
E METANÁLISE**

Tese apresentada como requisito parcial  
para obtenção do grau de Doutor em  
Medicina e Saúde, Faculdade de Medicina  
da Bahia, Universidade Federal da Bahia.

Local, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Francisco Prado Reis**

Doutor em Saúde e Ambiente pela Universidade Tiradentes  
Universidade Tiradentes,

**Prof. Mansueto Gomes Neto**

Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Profa. Marcelle Alvarez Rossi**

Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo  
Universidade Federal da Bahia

**Ana Caline Nóbrega da Costa**

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia  
Universidade Federal da Bahia

**Atson Carlos de Souza Fernandes**

Doutor em Ciências Morfológicas pela UNIFESP  
Universidade Estadual da Bahia

Dedico esta tese aos meus filhos, Lucile Maria e Gustavo, às minhas netas, Letícia e Gabriela, razões maiores do meu afeto e motivos do meu entusiasmo e paixão pela vida.

Aos meus pais, Raimundo e Vicência (*in memoriam*), sempre presentes em minha vida, e aos meus irmãos João, Dalveniza, Alzir, Zélia, José e Almir (*in memoriam*), suporte de afeto e estímulo constante.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Adelmir de Souza Machado, pela sua orientação, disponibilidade, e por possibilitar as condições necessárias à realização deste trabalho acadêmico.

À Professora Dra. Larissa Monteiro, pelas sugestões e contribuições na análise estatística.

Ao Professor Dr. Mansueto Gomes Neto, pelo acolhimento, pela presteza e pelo aporte dado na elaboração da metanálise.

A Carolina Marques Freitas, por toda ajuda e pelas contribuições durante o processo de elaboração desta tese;

À Professora Dra. Marilene Batista Colaço e a Breno Colaço, por todo apoio e assistência durante a revisão deste trabalho;

Aos professores: Dr. Mansueto Gomes Neto, Dra. Marcelle Alvarez Rossi, Dra. Ana Caline Nóbrega da Costa, Dr. Francisco Prado Reis e Dr. Atson Carlos de Souza Fernandes que aceitaram compor minha banca de qualificação e de defesa, pelas sugestões e correções propostas a este trabalho.

Ao meu filho Gustavo Oliveira, pelo carinho e colaboração durante a elaboração deste trabalho.

Aos colegas, professores e funcionários do Departamento de Biomorfologia, pelo apoio recebido.

A todos os amigos que me apoiaram e torceram por mim durante o desenvolvimento deste trabalho, mesmo de forma anônima ou discreta. Como diz Vinicius de Moraes: “você não faz amigo, você os reconhece”.

*A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.*

Arthur Schopenhauer

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPI	Community Periodontal Index (Índice Periodontal Comunitário)
CPITN	Community Periodontal Index of Treatment Needs (Índice Periodontal Comunitário de Necessidade de Tratamento)
CPO-D	Índice Odontológico (Dentes cariados, perdidos e obturados)
CPO-S	Índice Odontológico por superfície (cariados, perdidos e obturados)
DPO	Doença Periodontal
DMF	Decayed, Missing and Filled (cariados, obturados e perdidos,)
DMFT	Decayed Missed and Filled Teeth (dentes, cariados, perdidos e obturados)
DMFS	Decayed Missed and Filled Surface (superfície cariada, obturada perdido,)
DPI	Dry powder Inhaler (Inalador de Pó Seco)
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DMO	Densidade Mineral Óssea
FEV1	Volume expiratório forçado no 1º seg.
FVC	Capacidade Vital Forçada
GINA	The Global Initiative for Asthma (Iniciativa Global para Asma)
IL	Interleucina
IgE	Imunoglobulina E
LABA	Long-acting $\beta$ 2 agonists ( $\beta$ 2 agonistas de longa duração)
MGI	Modified Gingival Index (Índice Gengival Modificado)
MDI	Metered-dose inhaler (Inalador de dose-medida)
PSI	Periodontitis Severity Index (Índice de Gravidade de Periodontite)
SABA	Short-acting $\beta$ 2 agonists ( $\beta$ 2 agonistas de curta duração)
SD	Desvio Padrão



BELÉM, Maria Penha Oliveira. **Repercussões do uso de medicações inalatórias antiasmáticas na cavidade oral: revisão sistemática e metanálise**. 54f. 2017. Tese (Doutorado em Medicina e Saúde) – Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

## RESUMO

**Introdução:** A asma é uma doença inflamatória crônica e o tratamento preconizado é farmacológico, com uso de medicações broncodilatadoras do tipo  $\beta_2$  agonistas e corticosteroides inalados. **Objetivo:** identificar se existe associação entre o uso de fármacos antiasmáticos inalatórios  $\beta_2$  agonistas e corticosteroides e a ocorrência de efeitos adversos na cavidade oral, como cárie, doença periodontal ou perda de unidade dental em indivíduos asmáticos. **Método:** Revisão sistemática com metanálise, a partir de estudos selecionados nas bases de dados PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde. A busca incluiu as publicações nos idiomas português, inglês, espanhol, e foram selecionados artigos que avaliaram a associação entre o uso de fármacos antiasmáticos inalatórios e a presença de cárie, doença periodontal e perda de unidade dental em indivíduos asmáticos. Adicionalmente, submeteu-se artigo sobre o objeto desta pesquisa a uma revista científica, encaminhando-se carta com justificativa ao editor, objetivando alertar sobre a necessidade das equipes multiprofissionais para trabalhar conjuntamente no manejo clínico de doenças sistêmicas com repercussões na cavidade oral. **Resultados:** Na metanálise, 13 artigos preencheram os critérios exigidos pelo o estudo. Os resultados evidenciaram uma associação entre o uso de medicação inalada no tratamento da asma e a presença de cárie CPO-D (dentes cariados, perdidos e obturados) SMD de 0,33 (IC 95%: 0,18, 0,49 N = 1134) mas não com o CPO-S (superfícies dentária com cárie, perdidos e obturados) SMD de 0,7 (IC 95%: 0,11, 1,29, N = 1055). Estudos individuais mostraram que a ocorrência de doenças periodontais e perda de dente em indivíduos que usam medicação inalada é espúria, independentemente da idade dos participantes e do tipo de medicação utilizada. A carta ao editor abordou os seguintes tópicos: a) a avaliação do uso e da segurança de medicamentos antiasmático, a partir do enfoque multiprofissional; b) o papel do dentista na equipe multiprofissional na promoção, prevenção e reconhecimento dos aspectos da doença e tratamento no sistema de saúde. **Conclusão:** Os resultados encontrados sugerem uma associação entre o uso de medicação inalatória para o tratamento da asma e o índice CPO-D.

**Palavras-chave:** Asma. Manifestações orais. Administração inalatória. Saúde oral.

BELÉM, Maria Penha Oliveira. **Repercussions of the use of inhalation antiasthmatic medications in the oral cavity:** systematic review and meta-analysis. 54f. 2017. Thesis (Doctorate in Medicine and Health) - Faculty of Medicine of Bahia, Federal University of Bahia, Salvador.

### ABSTRACT

**Introduction:** Asthma is a chronic inflammatory disease, the recommended treatment is pharmacological with the use of bronchodilator medications of the type agonists and inhaled corticosteroids **Objective:** To analyze whether there is an association between the use of inhaled  $\beta_2$  agonist and corticosteroid anti asthmatics drugs and the presence of caries, periodontal disease or loss of dental unit in asthmatic individuals. **Method:** was carried out a systematic review with meta-analysis, with selected observational studies in the databases PUBMED and Virtual Health Library (VHL). The search included publications, in Portuguese, English and Spanish, articles were selected that evaluated the association between the use of inhaled antiasthmatic drugs and the presence of caries, periodontal disease and loss of dental unit in asthmatic individuals. Additionally, a letter was written to the editor with the aim of alerting the need for multiprofessional teams to work together on the clinical management of systemic diseases with repercussions on the oral cavity. **Results:** Thirteen studies met the study criteria. The results of this systematic review evidenced an association between the use of inhaled medication in the treatment of asthma and the presence of caries DMFT (Decayed Missed and Filled Teeth) SMD of 0.33 (95% CI: 0.18, 0.49, N = 1134).but not DMFS (Decayed Missed and Filled Surface) SMD of 0.7 (95% CI: 0.11, 1.3, N =1055) and for Individual studies showed that the occurrence of periodontal diseases and tooth loss in subjects that use inhaled medication is spurious; regardless of participants' age and the type of medication used. The letter to the editor addressed the topics: a) evaluation of the use and safety of antiasthmatic drugs from the multiprofessional approach, b) the role of the dentist in the multiprofessional team in the promotion, prevention and recognition of aspects of the disease and treatment in the health system. **Conclusion:** The results found in this study suggest an association between the use of inhalation medication in the treatment of asthma and DMFT index

**Keywords:** Asthma; Oral Manifestations; Inhalation Administration; Oral health.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
3.1	ASMA: CONCEITO.....	14
3.2	FISIOPATOGENÊSE .....	14
3.3	DADOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	16
3.4	DIAGNÓSTICO DA ASMA.....	16
3.5	TERAPÊUTICA ANTIASMÁTICA .....	17
3.6	ETAPAS DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO.....	21
3.7	EVENTOS ADVERSOS NA CAVIDADE ORAL .....	22
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
4.1	ARTIGO DE REVISÃO .....	26
4.2	CARTA AO EDITOR – SEÇÃO PERSPECTIVAS.....	41
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>47</b>
	<b>ANEXO .....</b>	<b>54</b>
	ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DA CARTA AO EDITOR: <i>UMA VISÃO GLOBAL SOBRE A DOENÇA: ASMA E SAÚDE ORAL NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE</i> .....	54

## 1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica, com períodos de agudização, e constitui um sério problema de saúde pública. Afeta cerca de 300 milhões de indivíduos de todas as classes sociais, sexo e faixas etárias (GLOBAL ASHTMA REPORT, 2014), e apresenta, como consequências mais nefastas, as hospitalizações, perda da qualidade de vida, falta de produtividade no trabalho e mortes por asfixia (GINA, 2016).

Sullivan e colaboradores (2014) relataram que indivíduos asmáticos, comparados a não asmáticos, têm maior frequência de hospitalizações (cerca de 4 a 6 vezes), maior número de visitas à emergência e menor rendimento no trabalho. Tem sido documentado, também, que a taxa de hospitalização de indivíduos com asma controlada é similar à de indivíduos saudáveis.

Neste sentido, o controle da asma por meio do tratamento com o uso de medicações torna-se imprescindível e apresenta como principais objetivos o controle dos sintomas, além da redução do risco de exacerbações e de complicações relacionadas à doença (GINA, 2016).

A Global Strategy for Ashtma Management and Prevention (2016) preconiza, para o tratamento farmacológico da asma, o uso de medicações broncodilatadoras, tais como  $\beta 2$  agonistas de curta ação (alívio dos sintomas) ou de longa ação, que podem ser combinadas aos corticosteroides inalatórios (medicações de controle). Os corticosteroides inalatórios utilizados têm ação anti-inflamatória nas vias aéreas e contribuem para a redução dos sintomas, exacerbações, hospitalizações e mortes por asfixia. A atuação dos  $\beta 2$  agonistas é focada na melhora dos sintomas agudos da asma, com início de ação rápida. O uso prolongado dessas medicações pode contribuir para o surgimento de eventos adversos de forma sistêmica ou localizada, como na cavidade oral, via de administração dos fármacos antiasmáticos inalatórios.

As repercussões na cavidade oral, relacionadas ao uso de medicação para asma, têm sido associadas às condições: cárie dental; erosão dental; e doenças periodontais. Além destas, podem ocorrer mudanças na mucosa como alterações na resposta imune; aumento da concentração do IgE no tecido gengival; e maiores concentrações de glicose salivar (THOMAS et al., 2010).

Contudo, esta associação tem sido abordada na literatura, com resultados ainda controversos sobre uma associação positiva ou não (THOMAS et al., 2010; GODARA, 2011; MCDERRA et al., 1998; STENSSON et al., 2010).

Por fim, devido à crescente prevalência da asma e dos possíveis impactos da medicação antiasmática na cavidade oral, torna-se relevante discutir as repercussões desse tratamento por administração inalatória, cuidado que envolve o profissional médico, o dentista e o próprio paciente.

## 2 OBJETIVO

Analisar se existe associação entre o uso de fármacos antiasmáticos inalatórios  $\beta$ 2 agonistas e corticosteroides e a presença de cárie, doença periodontal ou perda de unidade dental em indivíduos asmáticos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Esta seção aborda de um modo geral o conceito, a fisiopatogenese, os dados epidemiológicos, o diagnóstico, a terapêutica e as etapas do tratamento da asma, como também os efeitos adversos na cavidade oral de paciente em uso de medicações antiasmáticas, como os B2 agonista e corticosteroides.

#### 3.1 ASMA: CONCEITO

A asma é uma doença heterogênea, caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas e por sintomas, tais como chiado, dispneia, opressão torácica e tosse, que podem variar ao longo do tempo e em intensidade, com limitação variável do fluxo de ar expiratório (GINA, 2016).

#### 3.2 FISIOPATOGENESE

A asma é uma doença crônica inflamatória das vias aéreas, na qual várias células e seus elementos, como mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais, têm um importante papel, e causa, em indivíduos suscetíveis, episódios sintomáticos recorrentes, particularmente à noite ou no início da manhã. Tais episódios são, usualmente, associados à obstrução generalizada das vias aéreas, mas é geralmente reversível de forma espontânea ou com tratamento. A inflamação também causa aumento na hiper-responsividade brônquica a uma variedade de estímulos (EXPERT Panel Report 3, 2007).

A imunidade desregulada tem papel importante no desenvolvimento da asma, com elevação dos níveis de imunoglobulina sérica (IgE), liberação excessiva de mediadores alérgicos de mastócitos, infiltração de eosinófilos nos pulmões e inflamação nas vias aéreas e com respostas dos linfócitos Th1 e Th2 distorcidas. A asma está associada às respostas imunes da célula T auxiliar-tipo 2 (Th2), típicas de outras condições atópicas. Os vários desencadeantes alérgicos (ácaros, resíduos de baratas, animais peludos, mofo, pólen) e não alérgicos (infecções, tabaco, ar frio, exercício) produzem uma cascata de eventos mediados por imunidade que levam à inflamação crônica das vias aéreas (TOSKALA; KENNEDY, 2015).

Os níveis elevados de células Th2 nas vias aéreas liberam citocinas específicas que incluem interleucina (IL) -4, IL-5, IL-9 e IL-13, as quais promovem a inflamação eosinofílica e a produção de imunoglobulina E (IgE) pelos mastócitos. A produção de IgE, por sua vez, desencadeia a liberação de mediadores inflamatórios, como histamina e leucotrienos cisteínicos, que causam broncoespasmo (contração do músculo liso nas vias aéreas), edema (inchaço) e secreção mucosa aumentada (hipersecreção mucosa), o que leva aos sintomas característicos da asma (GINA, 2009; LEMANSKE; BUSSE, 2010).

Os mediadores e citocinas liberados durante a fase inicial de uma resposta imune a um alérgeno incitante desencadeiam uma resposta inflamatória adicional (resposta asmática em fase tardia) que leva a uma maior inflamação das vias aéreas e hiperatividade brônquica (LEMANSKE; BUSSE, 2010).

A inflamação, nesse sentido, tem um papel importante na fisiopatologia da asma por envolver a interação de diversos tipos de células e mediadores que, eventualmente, tem como resultado as características fisiopatológicas da doença, como inflamação brônquica e limitação das vias aéreas, que resultam em episódios de manifestações da doença, como a tosse, chiado e falta de ar (EXPERT Panel Report- 3, 2007).

Subarao, Mandhane e Sears (2009) apontam que, além da predisposição genética evidente, há também a interação com fatores ambientais que podem explicar muito sobre as variadas taxas de prevalências, ao redor do mundo, para a asma, tais como infecções e exposições a endotoxinas (fatores de risco e/ou protetivos), fatores de risco pré-natais, a exemplo do tabagismo, dieta e nutrição, estresse, uso de antibióticos, amamentação, tamanho e estrutura familiar, sexo e gênero, além de situações da vida adulta, como a exposição ocupacional.

Os fatores genéticos, adicionados aos fatores ambientais, têm importante efeito no início, na severidade e no tratamento da asma. Os fatores ligados ao desenvolvimento da asma são resultado de interações genes-ambiente, responsáveis por modular a expressão clínica da doença e os fenótipos associados (TOSKALA; KENNEDY, 2015).

Neste contexto para um manejo satisfatório da asma, é essencial reduzir e identificar a exposição à alérgeno e controlar outros fatores que têm se mostrado como potenciais para iniciar ou aumentar os sintomas da asma (EXPERT Panel Report 3, 2007).



### 3.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A estimativa global é de que cerca de 334 milhões de pessoas vivem com asma e os prejuízos a ela relacionados a colocam como a 14ª doença mais importante em termos de extensão e duração de incapacidade, atingindo pessoas de todas as idades, em vários lugares do mundo, com alta prevalência na Austrália, Europa e Brasil (GLOBAL Ashtma Report, 2014).

No Brasil, estudo realizado sobre a prevalência de asma na população adulta mostrou que 4,4% das pessoas com 18 anos ou mais apresentam o diagnóstico médico dessa doença. Para a área urbana, esse índice foi de 4,6%, enquanto na área rural, 3,1%. Com relação ao sexo, a frequência de mulheres com esse diagnóstico médico no país foi 5,1%, comparado a 3,6% de homens (IBGE, 2013).

Dados do Ministério da Saúde apontam que a asma causa a morte de 2,5 mil pessoas por ano no Brasil e que, em 2011, foram realizadas 117,8 mil internações no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que, destas, 77,1 mil acometeram crianças na faixa etária de 0 a 6 anos. Assim, a asma ainda é um importante problema com elevado ônus para o sistema público de saúde e para os pacientes (DAMASCENO et al., 2012).

Sullivan e colaboradores (2014) mostraram que o custo direto da asma (decorrentes de utilização dos serviços de saúde e hospitalizações) foi duas vezes maior entre pacientes com asma não controlada, quando comparado aos que tinham controle, e a ausência deste foi o maior componente relacionado à utilização dos serviços de saúde.

### 3.4 DIAGNÓSTICO DA ASMA

Para o diagnóstico da doença, é necessária a identificação de um padrão característico do sistema respiratório: dispneia, chiado, aperto no peito ou tosse e limitação do fluxo expiratório. Esse critério também envolve histórico de sintomas respiratórios os quais apresentam variação de intensidade ao longo do tempo, com maior gravidade ao despertar ou ao anoitecer, e podem ser desencadeados por exercícios físicos, alérgeno e temperaturas frias (GINA, 2016).

O padrão dos sintomas é importante para o diagnóstico diferencial de outras doenças respiratórias. Assim, as evidências para o diagnóstico devem ser observadas e documentadas logo que apresentadas pelo paciente (limitação do fluxo expiratório; função pulmonar - FEV1 baixo e FEV1/ FVC reduzido que apresentam, normalmente, valores maior que 0.75-0.80 em adultos e maior que 0.90 em crianças; exame físico e histórico familiar), uma vez que os sintomas podem desaparecer espontaneamente ou com o tratamento, tornando mais difícil a confirmação da doença (GINA, 2016).

### 3.5 TERAPÊUTICA ANTIASMÁTICA

A asma tem um impacto considerável na vida dos pacientes e dos familiares, bem como no sistema de saúde. Embora não exista cura, o manejo adequado realizado em parceria entre paciente e profissional de saúde pode resultar no controle da doença. Desse modo, os objetivos do tratamento são atingir e manter o controle dos sintomas, manter as atividades diárias normais, inclusive exercícios, preservar a função pulmonar normal ou o mais próximo possível, prevenir as exacerbações, diminuir os efeitos colaterais das medicações e prevenir a mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA, 2012).

Pereira e colaboradores (2011) investigaram a percepção da qualidade de vida em relação ao controle da asma e à saúde em pacientes com asma grave e moderada. O estudo mostrou que o controle da doença é fortemente associado à melhor qualidade de vida com relação à saúde.

Souza-Machado e colaboradores (2009) mostraram que pacientes acompanhados pelo Programa de Controle da Asma e Rinite Alérgica (ProAR) tiveram expressiva redução no consumo de recursos de saúde, de familiares e governamentais, tendo apresentado, paralelamente, elevação da renda familiar e da qualidade de vida desses pacientes, além da sensível redução das taxas de hospitalização, com tendência à redução da mortalidade hospitalar por asma, na cidade de Salvador, após a implantação do referido Programa.

De acordo com Gina (2016), para que o manejo da asma seja efetivo é necessária a coparticipação do indivíduo asmático sobre as suas percepções e objetivos do tratamento, além de requerer do profissional de saúde considerar o sistema de saúde, disponibilidade de medicações, preferências pessoais e culturais do paciente.

No manejo do controle da asma, os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos são ajustados em um ciclo que envolve a avaliação, tratamento e revisão da doença. Para muitos pacientes, o controle de sintomas se apresenta como guia para a diminuição do risco de exacerbação. Assim, diferentes medicações estão disponíveis para cada etapa do manejo da asma e são estratégias para o controle de sintomas e redução dos riscos associados à doença (GINA, 2016).

As opções farmacológicas para o tratamento da asma são divididas em duas categorias: medicação de controle, usada para o manejo do tratamento e redução da inflamação de vias aéreas, controle de sintomas e diminuição do risco de exacerbação e declínio da função pulmonar; medicação de alívio (resgate) para pacientes em necessidade de alívio de sintomas, o que inclui agravamento da asma durante exercícios ou exacerbações; esta segunda opção também é recomendada para prevenção de broncoconstrição induzida por exercícios; terapias adicionais para pacientes com asma severa, consideradas quando o paciente apresenta sintomas e exacerbações persistentes, apesar das altas doses medicamentosas (GINA, 2016).

Na prática clínica, a escolha da medicação, da dosagem e do tipo de dispositivo deve ser baseada no controle de sintomas, fatores de risco, preferência do paciente e questões práticas, tais como custo, aderência e habilidade no uso dos dispositivos (GINA, 2016).

Na maioria dos pacientes com asma, o controle pode ser alcançado pelo uso de medidas de prevenção e intervenções farmacológicas. Os agentes farmacológicos comumente usados para o tratamento da asma podem ser classificados como de controle (medicamentos tomados diariamente em longo prazo que conseguem o controle principalmente através de efeitos anti-inflamatórios) e de alívio (medicamentos usados de acordo com a necessidade para o alívio rápido de broncoconstrição e outros sintomas). (GINA, 2016).

Os medicamentos de controle incluem corticosteroides, antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRAs), beta2-agonistas de ação prolongada (LABAs) em combinação com um corticosteroide e com terapia anti-IgE. Os medicamentos de alívio incluem agonistas beta2 inalatórios de ação rápida (SABAS) e anticolinérgicos inalatórios (GINA, 2016; LOUGHEED et al, 2010). A terapia com corticosteroides sistêmicos também pode ser necessária para o manejo de exacerbações agudas da asma (KIM; MAZZA, 2011).

Os corticosteroides têm sido utilizados no tratamento da asma por mais de 40 anos e, atualmente, sua predominância e o seu sucesso são de difícil contestação ponto de vista científico (CHARRIOT et al, 2016). O "padrão-ouro" da terapia de asma é um inalador de combinação contendo um  $\beta_2$  agonista de ação prolongada, com um corticosteroide (BARNES, 2006).

Considera-se que os corticosteroides exercem os seus efeitos após a translocação para o núcleo da célula epitelial respiratória e outras células nas vias aéreas, através do receptor de corticoides. O complexo de receptor de esteroides dentro do núcleo promove a transcrição de genes que diminuem a inflamação e inibem a transcrição de genes que codificam proteínas que aumentam a inflamação. Os corticosteroides (dipropionato de beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona e triancinolona) suprimem efetivamente os processos inflamatórios nas vias aéreas da maioria dos asmáticos e sua atividade anti-inflamatória regula a maioria das vias envolvidas na síntese de citocinas e outros mediadores inflamatórios (SOBANDE; KERCKSMAR, 2008).

Suissa e colaboradores (2000), mostraram, em seu estudo, que o uso regular de baixa dose de corticosteroide inalatório está associado a menor risco de morte por asma. Assim, as diretrizes atuais recomendam os corticosteroides inalatórios como medicação de controle de primeira linha, no tratamento da asma (GINA, 2016).

Muitos pacientes com obstrução das vias aéreas precisam de broncodilatadores, como analgésicos dos sintomas ou como medicação de controle para proporcionar relaxamento de músculos lisos bronquiolares. Os  $\beta_2$ agonistas são particularmente importantes entre os broncodilatadores utilizados na asma (GINA, 2009; ERDİNÇ, 2011).

Os  $\beta_2$  agonistas são diferenciados como  $\beta$  agonistas de curta duração (SABAs), com duração de ação de 3 a 6 horas, e  $\beta$  agonistas de ação prolongada (LABAs), com duração de ação superior a 12 horas (OHAR; DONOHUE, 2010).

Os  $\beta_2$  agonistas de curta duração são altamente efetivos no alívio rápido dos sintomas da asma. No entanto, não há evidência suficiente sobre a segurança de tratar a asma somente com os SABAs; dessa forma, esta opção deve ser reservada para pacientes com sintomas diurnos ocasionais (menos de duas vezes por mês), de curta duração (poucas horas), sem despertar noturno e com função pulmonar normal (GINA, 2016).

Os  $\beta$ 2-agonistas inalatórios de ação longa (LABA) ganharam aceitação como a forma de tratamento "adicional" na asma persistente. A combinação de LABA (salmeterol e formoterol), com glucocorticosteróides inalados é uma opção terapêutica que deve ser considerada para qualquer paciente com asma persistente, suficientemente controlado com corticosteroides em dose diária de 400  $\mu$ g ou mais. Na maioria desses pacientes, o acréscimo de LABA melhora ainda mais os sintomas e a função pulmonar. Há evidências crescentes de que o LABA, além de relaxar as células musculares lisas das vias aéreas, também pode ter algum efeito anti-inflamatório em humanos, provavelmente por potencializar o efeito do corticosteroide inalatório (KIPS; PAUWELS, 2000).

Nesse sentido, o controle da asma por meio do uso de medicações implica o controle de limitações atuais e a prevenção de riscos futuros, assim como questões relacionadas à aderência ao tratamento, à técnica inalatória e a eventos adversos de medicamentos (GINA, 2016).

O objetivo do tratamento da asma é eliminar os riscos relacionados à doença, fornecer controle e normalizar o estilo de vida do indivíduo (ALAKI et al., 2013). A terapia inalatória tem sido empregada como o principal tratamento nas doenças respiratórias crônicas, tais como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Os  $\beta$ 2 agonistas, broncodilatadores anticolinérgicos, corticosteroides inalatórios e outros são utilizados sozinhos ou combinados, de forma inalada (GODARA et al., 2011), e essas medicações antiasmáticas são administradas preferencialmente por via inalatória por meio de inalador de dose calibrada (MDI) ou inalador de pó seco (DPI), (ALAKI et al., 2013). No entanto, esse tipo de administração de medicamento apresenta como inconveniente a dificuldade que os pacientes têm no uso correto dos dispositivos por via inalatória (BLAQUIETE et al., 1989; MOLIMARD et al., 2003).

O tratamento deve ser aplicado de acordo com a classificação da gravidade da asma. Uma vez obtido o controle por período de três (nos casos leves) a seis meses (nos casos moderados a graves), pode-se tentar reduzir as doses das medicações, mantendo-se o paciente monitorizado e sempre deixando os corticoides inalatórios por último.

### 3.6 ETAPAS DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A seguir, apresentam-se as diferentes etapas que compõem o processo de tratamento de manutenção, em caso de asma.

- a) **Asma intermitente** - utilizar  $\beta_2$  de curta duração por via inalatória para alívio dos sintomas nas crises.
- b) **Asma persistente leve** - utilizar  $\beta_2$  de curta duração por via inalatória para alívio de crises e iniciar terapia anti-inflamatória de manutenção. A primeira escolha é o corticosteroide inalatório, por exemplo, beclometasona (400 a 800mcg/dia em adultos e 200 a 400mcg/dia em crianças) ou outro corticosteroide inalatório em doses equivalentes (budesonida ou fluticasona). Alternativas: antileucotrienos para quem prefere a via oral ou cromoglicato dissódico, especialmente para crianças menores.
- c) **Asma persistente moderada** - utilizar  $\beta_2$  de curta duração por via inalatória para alívio de crises. Manter as mesmas doses de corticosteroide inalatório da etapa anterior associando  $\beta_2$  de longa duração ou duplicar a dose de corticosteroide inalatório, caso os  $\beta_2$  de longa duração causem efeitos colaterais incontornáveis. Quando os sintomas persistirem com os tratamentos anteriores, aumentar as doses de corticosteroide inalatório, associado a  $\beta_2$  de longa duração e acrescentar, se necessário, a teofilina.
- d) **Asma persistente grave** - utilizar corticosteroide por via oral na menor dose necessária para o controle dos sintomas, mantendo as medicações da etapa anterior. Deve-se preferir sempre esquema em dias alternados, para minimizar os efeitos adversos. Uma parcela pequena de pacientes pode apresentar resistência ao corticosteroide. Esses pacientes caracterizam-se por necessitar de altas doses de corticosteroides sistêmicos, desde o início de sua doença, e não apresentam melhora funcional (VEF1) após uso de prednisona em doses superiores a 40 mg/dia durante 14 dias. Essa corticorresistência é, na maioria das vezes, adquirida e secundária à ação de interleucina pró-inflamatórias na expressão dos receptores de corticosteroides em linfócitos T e outras células inflamatórias. Nesses casos, assim como em outros classificados como asma de difícil controle, o uso do

omalizumabe (anticorpo anti-IgE) demonstra-se útil, diminuindo a necessidade de esteroide sistêmico, o número de exacerbações e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (GINA, 2016).

Eventos adversos relacionados ao uso de medicação antiasmática foi tema de diversos estudos. Eles demonstram, como efeitos sistêmicos, hipocalcemia, supressão de função adrenal, perda óssea, dentre outros (ZAZZALI et al., 2015; ALOTAIBI, ALSHAMMARI, 2006; NEWNHAM, 2001).

### 3.7 EVENTOS ADVERSOS NA CAVIDADE ORAL

A ocorrência de eventos adversos na cavidade oral relacionada ao uso de terapia inalatória com  $\beta_2$  agonista e corticosteroide, principalmente relacionada à cárie dental, erosão dental, doença periodontal e candidíase oral, tem sido abordada na literatura, porém, com resultados ainda controversos sobre uma associação positiva ou não (THOMAS et al., 2010; GODARA, 2011; MCDERRA et al., 1998; STENSSON et al., 2008). Devido à maioria das drogas antiasmáticas serem administradas por via inalatória, torna-se necessário discutir os efeitos da asma e sua medicação na saúde oral (THOMAS et al., 2010).

Segundo Aynampudi (2016), apenas 10-20% da medicação inalada chega aos pulmões, enquanto o resto fica retido na cavidade oral e pode causar eventos adversos: cárie, erosão dental, candidíase, gengivite e alterações no paladar, a depender da frequência de uso e dosagem da medicação. Para GODARA e colaboradores (2011), a maioria do percentual da droga inalada fica retida na cavidade oral e orofaringe e pode interferir na fisiologia normal dos tecidos orais.

Na glândula parótida e em outras glândulas salivares, os receptores do  $\beta_2$  agonistas estão presentes e acredita-se que o uso continuado dessa medicação esteja associado à diminuição da produção e secreção salivar (RYBERG; MOLLER; ERICSON, 1991).

A redução nas taxas de fluxo total da saliva e da parótida gira em torno de 26% e 36%, respectivamente, que concomitantemente aumenta o número de lactobacilos e *Streptococcusmutans* na cavidade oral, sendo um fator contribuinte para o aparecimento da cárie dental (RYBERG; MOLLER; ERICSON, 1987).

A taxa de fluxo salivar diminuída pode comprometer a capacidade de proteção da saliva para limpar a cavidade oral de substâncias fermentáveis e também diminuir sua capacidade de armazenamento (THOMAS et al., 2010).

Kargul e colaboradores (1998) mostraram uma diminuição significativa no pH da saliva e da placa, isto é, abaixo do valor crítico para a desmineralização do esmalte de 5,5 em crianças asmáticas, 30 minutos após o tratamento com inaladores  $\beta_2$  agonistas

A Organização Mundial de Saúde - OMS (1965) define cárie dental como “[...] um processo patológico localizado, de origem externa, que se inicia depois da erupção dentária, determina um amolecimento do tecido duro do dente e evolui até à formação de uma cavidade”.

Segundo Lima (2007), cárie dentária não deve ser considerada uma doença, mas simplesmente uma lesão do esmalte de causa local, sem fatores etiológicos determinantes, porém provocada pelo desequilíbrio de fatores considerados fisiológicos, pertencentes à biodiversidade do ser humano e especificamente da cavidade bucal. Uma estratégia objetiva de prevenção deve buscar o equilíbrio biológico, sem perder de vista a qualidade de vida do ser humano.

A medicação usada no tratamento da asma pode expor o paciente ao risco de erosão dental pela redução da proteção salivar contra ácidos intrínsecos e extrínsecos. A saliva é considerada um dos principais neutralizadores na patogênese da erosão dental e a diminuição da produção de saliva em asmáticos pode ser maior devido aos medicamentos broncodilatadores, afetando o balanço químico normal (THOMAS et al., 2010).

A razão para uma maior taxa de cáries, observada em pessoas com asma, pode ser atribuída à presença de carboidratos fermentáveis em medicamentos para asma. Alguns inaladores de pó seco contêm açúcar (lactose mono-hidratada) para que o paciente possa tolerar o sabor do medicamento na administração. A inalação oral frequente dessas drogas contendo açúcar, combinada com uma diminuição da taxa de fluxo salivar, pode contribuir para um risco aumentado de cárie (THOMAS et al, 2010).

No estudo de metanálise, realizado por Alavaikko e colaboradores (2011), sobre cáries em indivíduos asmáticos e os mecanismos cariogênicos presentes nas medicações, os autores relataram que não encontraram um resultado conclusivo sobre essa associação.

No que diz respeito à candidíase oral, a ação colateral pode ser atribuída aos efeitos tópicos desses medicamentos na mucosa, uma vez que apenas 10 a 20% da dose de um inalador atingem os pulmões, enquanto o resto permanece na orofaringe.



A incidência de candidíase oral pode variar de 1 a 77% com o tratamento de corticosteroides, devido à diferença nos métodos utilizados para detectá-la (THOMAS et al., 2010).

Eventos adversos na cavidade oral como a xerostomia, cárie dental alterações na mucosa – candidíase, queimação, disfagia, ulceração –, alteração no paladar, halitose e doença periodontal são reportadas ao uso de corticosteroides no tratamento da asma (GODARA et al., 2011).

A doença periodontal é definida como os processos patológicos que envolvem o periodonto, com caráter inflamatório, com acúmulo de biofilme bacteriano na superfície dental, e degenerativo, geralmente caracterizado clinicamente por gengivite, formação de bolsa, perda do osso alveolar e, eventualmente, perda da unidade dental, com sistema de classificação do índice impreciso (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1965). A sua relação com a medicação antiasmática é abordada por diversos estudos (MCDERRA et al., 1998; SHASHIKIRAN et al., 2007; STENSSON et al, 1998). A associação entre doença periodontal e asma pode envolver a ativação patológica de processos imunes e inflamatórios, o efeito adverso de medicações ou a interação entre ambos (THOMAS et al, 2010).

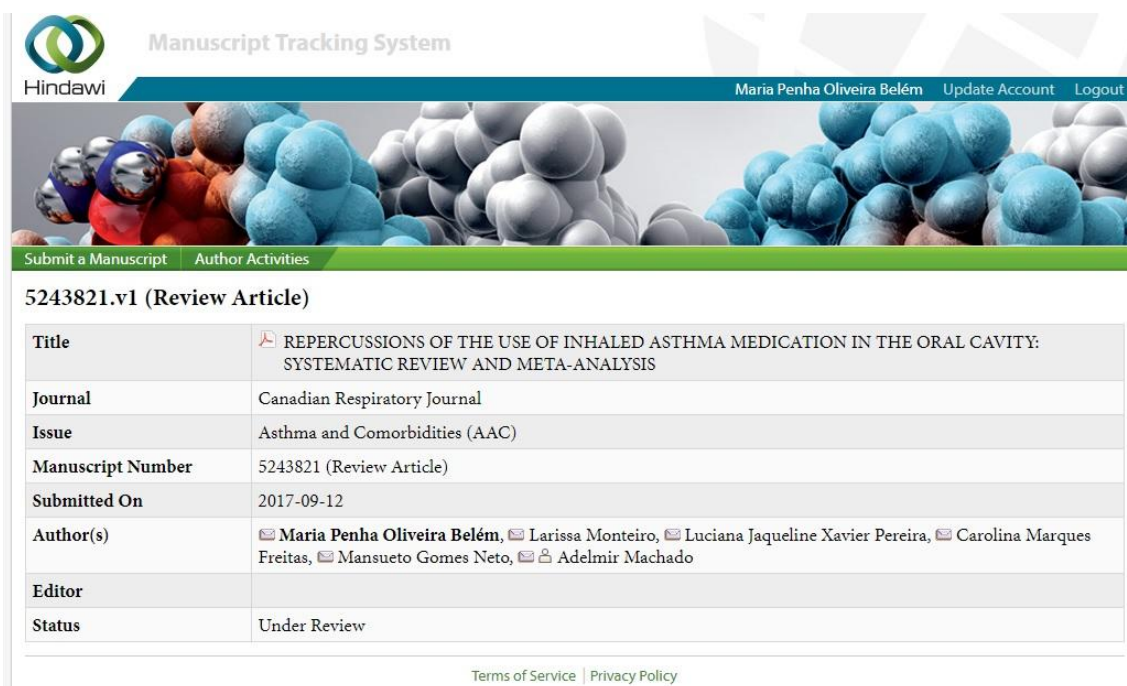
Hyppa, em 1984, sugeriu em seu estudo que a concentração elevada de IgE encontrada no tecido gengival de pacientes asmáticos é alta, o que pode causar a destruição do periodonto. Além disso, com a modificação da secreção salivar em uma significativa parcela dos indivíduos asmáticos, a saúde periodontal pode ser afetada (THOMAS et al, 2010).

Essa associação entre doença periodontal e asma é particularmente importante, uma vez que a capacidade da doença no periodonto estimula a resposta imunológica e as infecções do trato respiratório (SCANNAPIECO; DASANAYAKE; CHHUN, 2010).

Godara (2011) sugere que uma atenção profilática especial deve ser dada aos indivíduos asmáticos que fazem uso de terapia inalatória, com intervenções como educação dos pacientes sobre os possíveis eventos adversos, uso de espaçadores para a administração de terapia inalatória, visitas regulares ao dentista, higiene oral adequada com escovação e uso de clorexidina, além de modificações alimentares com restrição de açúcar para diminuir o desenvolvimento de cáries. Os eventos adversos relacionados à cavidade oral e ao uso de medicamentos inalatórios podem levar a efeitos deletérios quando não há intervenção adequada.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO REPERCUSSÕES DO USO DE MEDICAÇÕES INALATÓRIAS ANTIASMÁTICAS NA CAVIDADE ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.



The screenshot displays the Hindawi Manuscript Tracking System interface. At the top left is the Hindawi logo. The main header area includes the text "Manuscript Tracking System" and the user's name "Maria Penha Oliveira Belém" with links for "Update Account" and "Logout". Below the header is a decorative banner with colorful spheres. A navigation bar contains "Submit a Manuscript" and "Author Activities". The main content area shows the title "5243821.v1 (Review Article)" and a table with the following details:

<b>Title</b>	REPERCUSSIONS OF THE USE OF INHALED ASTHMA MEDICATION IN THE ORAL CAVITY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
<b>Journal</b>	Canadian Respiratory Journal
<b>Issue</b>	Asthma and Comorbidities (AAC)
<b>Manuscript Number</b>	5243821 (Review Article)
<b>Submitted On</b>	2017-09-12
<b>Author(s)</b>	✉ Maria Penha Oliveira Belém, ✉ Larissa Monteiro, ✉ Luciana Jaqueline Xavier Pereira, ✉ Carolina Marques Freitas, ✉ Mansueto Gomes Neto, ✉ Adelmir Machado
<b>Editor</b>	
<b>Status</b>	Under Review

At the bottom of the page, there are links for "Terms of Service" and "Privacy Policy".

## 4.1 ARTIGO DE REVISÃO

**ADVERSE EFFECTS FROM THE USE OF INHALED ASTHMA MEDICATIONS  
IN THE ORAL CAVITY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS****Maria Penha Oliveira Belém**

Dentist 's Surgeon. PhD in Medicine and Health from the Federal University of Bahia (UFBA). Master in Biological Sciences, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Adjunct Professor IV of the Department of Biomorphology, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia.  
E-mail: [mapbelen@gmail.com](mailto:mapbelen@gmail.com)

**Adelmir Souza-Machado**

MD. Master of Medicine from the Federal University of Bahia, and PhD in Medicine from the Federal University of Bahia. Associate Professor of the Health Sciences Institute of the Federal University of Bahia, member of the Postgraduate Program in Medicine and Health of UFBA; Permanent Professor of the Graduate Program in Medicine and Health and the Postgraduate Program of Interactive Processes of Organs and Systems of the Federal University of Bahia; coordinator of the Program for Asthma Control in Bahia (ProAR-UFBA).

**Mansueto Gomes Neto**

Physiotherapist, PhD in Medicine and Health, Federal University of Bahia (UFBA). Master of Science in Rehabilitation by the Federal University of Minas Gerais (UFMG) and Adjunct Professor II of the Department of Physical Therapy ICS / UFBA  
E- mail: [netofisio@gmail.com](mailto:netofisio@gmail.com)

**Larissa Monteiro**

PhD in MD. Master and Medicine and Health by the Federal University of Bahia (UFBA) Division of Neurology and Epidemiology, Federal University of Bahia, Brazil.  
E-mail: [larimonteiro.annb@gmail.com](mailto:larimonteiro.annb@gmail.com)

**Luciana Jaqueline Xavier Pereira Machado**

Nurse. Master in Education. PhD student in Medicine and Health PPgMS / UFBA. Specialist in Organ Transplantation - Albert Einstein Hospital - São Paulo.  
E-mail: [lucianaixp@gmail.com](mailto:lucianaixp@gmail.com)

**Carolina Marques Freitas**

Nurse. Master Student. Federal University of Bahia, Brazil.  
E-mail: [carol.mfreitas@gmail.com](mailto:carol.mfreitas@gmail.com)

Magazine **Canadian Respiratory Journal**  
Status: **submitted**

## ABSTRACT

**Objective:** To identify whether there is an association between the use of inhaled  $\beta$ 2 agonists and corticosteroids anti-asthmatic drugs and the presence of caries, periodontal disease or loss of dental unit in individuals with asthma. **Methods:** A systematic review was conducted with studies selected in the PubMed and Virtual Health Library databases, which identified studies that evaluated the association between the use of inhaled antiasthmatic drugs and the presence of caries, periodontal disease or dental unit loss, decayed missed and filled teeth (DMFT) and decayed missed and filled surface (DMFS) in asthmatic individuals. Weighted standardized mean differences (SMD) with 95% confidence interval (CI) were calculated, and heterogeneity was assessed using the  $I^2$  test. **Results:** 13 studies met the study criteria. The results of this systematic review showed an association between the use of inhaled medication in the treatment of asthma and the presence of caries DMFT SMD of 0.33 (95% CI: 0.18, 0.5, N =1134) but not DMFS of 0.7 (95% CI: 0.11, 1.3, N =1055) for participants in the asthmatic group compared with the control group. Individual studies showed that the occurrence of periodontal diseases and tooth loss in subjects that use inhaled medication is higher, regardless of participants' age and the type of medication used. **Conclusion:** The results suggest there is an association between the use of inhaled medications in the treatment of asthma and DMFT index

**Keywords:** Asthma, Oral Manifestations, Inhalation Administration, Oral health.

## INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease of the lung airways that affects around 300 million people in the world [1], characterized by long-term inflammation of the airways and respiratory symptoms such as wheezing, dyspnea, chest tightness and coughing, and variable expiratory flow limitation that may vary over time and in intensity [2].

Although there is no cure for asthma, the appropriate management of treatment may result in the control of the disease [3], with the reduction of the associated symptoms and risks, such as damage to the airways, exacerbation and medication adverse events [2].

The pharmacological options for the management of asthma are divided into i) reliever medications, usually inhaled bronchodilators that quickly relieve bronchospasm, such as albuterol, salbutamol and ipratropium bromide - these medications generally do not treat the underlying inflammatory process of asthma and ii) long-term inhaled controller medications which act by providing long-acting bronchodilation and/or have anti-inflammatory action to prevent or diminish the inflammatory process and its consequent increase in airway hyper-reactivity. Some of these medications (e.g. corticosteroids – budesonide and beclomethasone) are primarily directed at the underlying inflammatory mechanism of asthma that leads to chronic symptoms and possibly permanent lung damage. Corticosteroid asthma medications are probably the most effective controller treatments available because they effectively block or suppress most aspects of inflammation in almost all individuals and reduce the risk of exacerbation and the decline of pulmonary function. Controller inhaled medications are used daily for long-term control of chronic and severe asthma - even when patients have no symptoms. In clinical practice, the choice of medications and dosage should be based on risk factors, symptoms, patients' preference and other variables such as adherence, cost and ability to use inhalers [2].

Studies show that, depending on the dosage, frequency and duration of use the inhaled corticosteroids and  $\beta_2$  agonists, it may alter the normal physiology of the tissues in the oral cavity, since some inhaled medicines are retained in the mouth and oropharynx after administration, which may cause adverse local and

systemic adverse events, such as xerostomia, tooth decay, ulceration, changes in the oral mucosa, gingivitis and periodontitis, among others [4,5].

Adverse effects caused by inhaled medications may result in oral health problems, especially in those patients with graver and uncontrolled forms of the disease [4]. Among the likely adverse effects are decayed, missing and filled teeth (DMFT) and . decayed missing and filled surface (DMFS). Recognition of probable adverse effects should be appreciated by practitioners treating asthma and discussed with their patients [3]. From this perspective, the role of the dental surgeon as a member of the interdisciplinary team working in the prevention and following-up of the conditions that affect the oral health of asthma patients, should be highlighted. This professional is responsible for correcting oral impacts resulting from the clinical conditions related to the pharmacological treatment of the disease that can affect asthma patients' quality of life.

This study aims to identify whether there is an association between the use of inhaled  $\beta_2$  agonists and corticosteroids asthma medications and the presence of tooth decay, periodontal disease or tooth loss in subjects with asthma.

## **METHODS**

A systematic review was conducted with a meta-analysis of observational studies in humans which investigated the association between the use of inhaled anti-asthmatic drugs ( $\beta_2$  agonists and inhaled corticosteroids) and the presence of caries, periodontal disease or loss of dental unit in asthmatic patients. The search included publications in Portuguese, English and Spanish, using the keywords "asthma" and "caries", asthma AND "periodontal disease", "asthma" AND "tooth loss", "asthma " AND "DMFT ", "Asthma" AND "DMFS ". Two reviewers selected articles independently, examining titles and abstracts of the articles found. The databases used were PUBMED and Virtual Health Library.

### **Selection of studies**

The selection of the studies was performed separately and blindly by two evaluators, who read titles and abstracts and selected the studies that they considered met the selection criteria. The disagreements were resolved by consensus, where each reviewer presented his or her motivations regarding the initial choice. Once this first selection was completed, the complete text of the

selected articles and those in doubt were read in order to proceed with a new selection that would dispel doubts about the first selection. Inclusion criteria were: original articles in English, Portuguese, Spanish, individuals with clinical diagnosis of confirmed asthma, asthmatics of any age and sex, and studies that referred to the use of inhaled anti-asthmatic medication (corticosteroid and / or  $\beta$ 2 agonist long or short term). **Exclusion criteria** were: pharmacodynamic studies, studies that did not refer to anti-asthmatic medication names or that did not evaluate inhaled medication such as corticosteroids,  $\beta$ 2 short acting agonist,  $\beta$ 2 long acting agonist, and inhaled  $\beta$ 2 long acting agonist/ corticosteroids combination.

A collection of articles was created and subjected to analysis. Data extracted from the selected studies were analyzed in a standard manner with the following information: authors, publication date, country of origin, sample size, study design, characteristics of the study population, and outcomes considered. Studies were used which evaluated individuals with asthma diagnoses in adults or children of both sexes using inhaled anti-asthmatic or relief pharmacological agents (corticosteroid and / or  $\beta$ 2-agonists) at any dosage, and the possible impacts of medications in the oral cavity related to the presence of dental caries, periodontal disease or loss of dental unit.

For this study, the DMF odontological index (Decayed, Missing and Filled) was used, which refers to the number of permanent teeth per person that were decayed, missing or filled. It is a quantitative expression of caries experienced over a lifetime in permanent teeth, divided into DMFT, and DMFS indexes, the latter one for dental surface [7]. These indexes have been used for more than 65 years as a standard measurement of tooth decay in dental epidemiology [8]. They are recommended by the World Health Organization (WHO) to measure and compare the presence of tooth decay in the population [9].

The indexes found which categorized the periodontal diseases were Periodontitis Severity Index (PSI), Community Periodontal Index of treatment needs (CPITN), Community Periodontal Index (CPI), Ballpoint probe, Todd and Dood, Modified Gingival Index (MGI), and Periodontal Pocket Probe. Due to the diversity of the indexes and the impossibility of statistical analysis of the studies included in this review, the periodontal disease in the subjects that used the asthma medication was characterized by presence/absence.

For rating the methodological quality of the studies, the Newcastle-Ottawa Scale for case control studies was used, where selection, comparability and exposure were evaluated. The scale score varies from 0 to 10, whereby increasing values indicate better quality. Among the 13 selected articles, two (02) reached seven (07) stars, one (01) reached six (06) stars, three (03) reached five (05) stars, four (04) reached four (04) stars and two (02) were not evaluated because they were not case control studies.

### **Statistical Analysis**

Selected articles that contained statistically comparable outcomes with the DMFT and DMFS variables were analyzed by the software Review Manager, version 5.3 (Cochrane Collaboration). For the analysis, only the data that were continuous and possible to be transformed into averages (SD) were considered. Effect measures were presented with 95% of confidence interval (CI) and significance level of  $p < 0.05$ . The random effects model was used to evaluate the average difference in the global meta-analysis. The  $I^2$  test with value of 37% for the DMFT index and The  $I^2$  with value 95% for the DMFS index were considered low indicators for significant heterogeneity. Outcomes of periodontal disease and tooth loss did not achieve comparable indexes; however, they are presented as categorical variables and are part of the systematic review.

## **RESULTS**

### **Description of Selected Studies**

Five hundred and eighty-five (585) articles were identified during database searches. Thirteen studies were selected, and of these, eight (08) articles contained the meta-analysis with the indexes DMFT and DMFS. The flowchart is presented in Figure 1. Characteristics of the selected studies that compose the systematic review are presented in Table 1 [10- 22].

### **Study Characteristics**

The articles included in the systematic review contained outcomes not comparable by statistical analysis, because they presented different indexes for the same variable, or because of the impossibility of being inserted into the meta-analysis, since they presented the outcomes in averages (SD). These articles



encompassed samples of adults and children with asthma, aged between three (03) and 79, using inhaled corticosteroid and/or  $\beta$ 2 agonists and the repercussions of their use in the oral cavity in terms of tooth decay, periodontal disease and tooth loss.

Results show that of the 13 studies selected to compose the review, seven (07) studies mention the periodontal status of asthma patients, and the majority of them (five, 05), point out that asthmatic patients have worse periodontal condition than non-asthmatic ones. Regarding tooth decay, all three (03) studies that mention this outcome state those asthmatic subjects had a greater risk of tooth decay. In relation to tooth loss, one (01) article mentions that adults between 40 and 79 years-old submitted to treatment with inhaled corticosteroid suffered tooth loss and that it is related to the decrease of bone mineral density in the mandible. One (01) study showed that asthmatic children and adolescents between four (04) and 16 years old, using  $\beta$ 2 agonists, had greater tooth surface loss.

#### DMFT

Seven (07) studies (including 1134 participants) assessed DMFT index as outcome. Due to the difference between the instruments used in the assessment of DMFT index, we performed a meta-analysis with standardized mean difference. The meta-analyses showed (Figure 2) a significant difference in DMFT of 0.33 (95% CI: 0.18, 0.49, N =1134) for participants in the asthmatic group compared with the control group. Four studies evaluated children and adolescents exclusively. The meta-analyses showed (Figure 2) a significant difference in DMFT of 0.38 (95% CI: 0.17, 0.6, N =795) for participants in the asthmatic group compared with the control group.

#### DMFS

Five (05) studies (including 1055 participants) assessed the DMFS index as outcome. Due to the difference between the instruments used in the assessment of the DMFS index, we performed a meta-analysis with standardized mean difference. The meta-analyses did not show (Figure 3) a significant difference in DMFS of 0.7 (95% CI: 0.11, 1.29, N =1055) for participants in the asthmatic group compared with the control group. Three (03) studies evaluated children and adolescents exclusively. The meta-analyses did not show (Figure 3)

a significant difference in DMFS of 0.99 (95% CI: 0.29, 1.70, N =775) for participants in the asthmatic group compared with the control group.

## DISCUSSION

Results of this systematic review involving a sample of 1134 subjects for the DMFT index and 1055 for the DMFS index do not suggest a relationship between the use of inhaled asthma medications and the presence of DMFT and DMFS in subjects with asthma.

Asthma medications are administered preferably through inhalation using a Metered-dose inhaler or Dry Powder Inhaler. The association between the use of inhaled medications and the presence of tooth decay can be explained by the fact that only 10-20% of the inhaled medication reaches the lungs, while the rest of it is retained in the oral cavity. Thus, this high amount of medication present in the oral cavity may also cause adverse events due also to frequency of use and dosage. The main adverse effects are tooth decay, dental erosion, candidiasis, and changes in taste [23].

This review is important since, until now, there was no consensus about the association of asthma, the use of asthma medication and increased risk of tooth decay [24]. As the results of this review demonstrate, the lack of association between the use of medication and tooth decay, evaluating the oral conditions of asthmatic children and teaching them the correct form of using inhaled drugs to prevent oral diseases, can benefit this group of patients [25].

Another factor to be considered, described by Mazzolene et al, is the possibility of a higher risk of tooth decay associated with the treatment of asthma with  $\beta_2$  agonist medication. Results showed a higher DMFT index among asthmatic subjects than among non-asthmatic ones, but when the same index was used for deciduous teeth, the difference was not statistically relevant [14].

Tooth decay is caused, therefore, by an imbalance between saliva, plaque, tooth, micro flora and substrate over a certain period of time [21]. Another study concluded that children using B2 agonist had a salivary flow rate 26% lower than the non-asthmatic subjects did in the control group [26]. Thus, when the salivary flow is decreased or absent, there is a larger accumulation of food in the mouth, acidifying the PH of the oral cavity and increasing the presence of bacteria with affinity to the acid environment that continues to metabolize carbohydrates,

creating an enabling environment for the development of tooth decay. Additionally, as has been shown, the longer the duration of the disease, the higher the risk of tooth decay in asthmatic subjects [27].

It is well documented that most patients using inhaled agents such as ICS and beta 2 agonists do not present side effects. Use of spacer with PMDI, and rinsing the mouth with water and spitting it out after inhaled medications reduces local side effects [2]

In the studies found to compose this systematic review, the information about the length in use of inhaled asthma medication was not specified in all articles, a fact that makes it more difficult to analyze the influence of exposition and the appearance of adverse events in the oral cavity.

In the study by McDerra et al., [11] a significant difference in the DMFS and DMFT indexes in asthmatic patients with ages between four (04) and 10 was found. According to the authors, this can be attributed to the more restricted lifestyle of children with the disease, which may lead parents to be more permissive in relation to the consumption of sweets and sugary drinks, which is a possible risk factor for the development of tooth decay in this group.

The possible reasons for the increased prevalence of periodontal disease in asthmatic patients may be related to immunological and respiratory factors and to hosts' response through the immunological/inflammatory system, as for example, the mechanisms mediated by IgE which should be taken into consideration in the pathogenesis of gum and periodontal diseases, as well as the side effects of asthma medicines that affect periodontal health negatively [4, 16].

Inhaled corticosteroid can influence the occurrence of local adverse effects, mainly due to the amount of medication deposited in the oropharynx instead of the lungs, and for decreasing inflammatory response and depressing the immunological system [12, 28]. Corticosteroid was also associated in the Han study [15] with a decrease in the bone mineral density, especially in the mandible, with a higher chance of tooth loss in patients that were submitted to this treatment for a long period of time, an occurrence that has been reported by various participants in this research. This occurs due to the reduction of bone mineral density caused by the medication, which increases the risk of osteoporosis [29].

The results of this review should be analyzed carefully because some limitations are present. Principally, the limited number of studies found. Despite

that, the number of participants combined in the meta-analysis was expressive. Additionally, the heterogeneity and the use of different measurement tools in the studies make a more robust interpretation more difficult.

## CONCLUSION

The results of this systematic review suggest association between the use of inhaled medication for the treatment of asthma and DMFT index, regardless of participants' age and the kind of medication used (corticosteroid or  $\beta$ 2 agonists). Furthermore, the clinical importance of these findings should be taken into consideration, bearing in mind the high asthma prevalence and the impact that these medicines may have on the oral cavity. Thus, the health team's evaluation is an important tool to identify adverse events in the oral cavity such as tooth decay, periodontal disease and tooth loss in asthmatic subjects who use inhaled medications.

## REFERENCES

1. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: *Global Asthma Network*, 2014. Available from: [http://www.globalasthmareport.org/resources/Global\\_Asthma\\_Report\\_2014.pdf](http://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016.
3. Bras Pneumol. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma*, 38pp. S1-S46, 2012. Available from: [http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple\\_200\\_70\\_38\\_completo\\_ver\\_sao\\_corrigida\\_04-09-12.pdf](http://www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/suple_200_70_38_completo_ver_sao_corrigida_04-09-12.pdf).
4. M.S. Thomas, A. Parolia, M. Kundabala, M. Vikram. Asthma and oral health: A review. *Aust Dent J*, 55, pp.128-33, 2010.
5. N. Godara, R. Godara, M Khullar. Impact of inhalation therapy on oral health. *Lung India*, 28, pp. 272–275, 2011. doi: 10.4103/0970-2113.85689.
7. WHO. *Annual report of the Director-General to the World Health Assembly and to the United Nations*, 1965.

8. J.M. Broadbent, W.M. Thomson. For debate: problems with the DMF index pertinent to dental caries data analysis. *CommunityDentOralEpidemiol*, 33, pp. 400-9, 2005.
9. S. Cypriano, S. M.L Rosário, W. RSeichi. Avaliação de índices CPOD simplificados em levantamentos epidemiológicos de cárie dentária. *Rev. Saúde Pública*. V.38, no.2, pp. 285-292, 2005. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext)
10. M. Lenander-Lumikari, K. Laurikainen, P. Kuusisto, P. Vilja. Stimulated salivary flow rate and composition in asthmatic and non-asthmatic adults. *Arch Oral Biol*, v. 43, no. 2, pp.151-6, 1998.
11. E. McDerra, M. Pollard, M. Curzon. The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent*, 20, pp. 281-287, 1998.
12. N.D. Shashikiran, V.V. Reddy, P.K. Raju. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 25, pp. 65-68, 2007.
13. C Sag, F.O. Ozden, G. Acikgoz, F.Y. Anlar. The Effects of Combination Treatment with a Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist and a Corticosteroid on Salivary Flow Rate, Secretory Immunoglobulin A, and Oral Health in Children and Adolescents with Moderate Asthma: A 1-Month, Single-Blind Clinical Study. *Clinical Therapeutics*, v. 29, no. 10, 2007.
14. S. Mazzoleni, E. Stellini, E. Cavaleri, et al., Dental caries in children with asthma undergoing treatment with short-acting  $\beta$ 2-agonists. *Eur J Paediatr Dent*, 2008, v. 9, no. 3, pp.132-138.
15. E.R. Han et al., Inhaled Corticosteroid-Related Tooth Problems in Asthmatics. *J Asthma*, v. 46, no. 2, pp.160-164, 2009.
16. A. Mehta, O.S. Sequeira, R.C. Sahoo. Bronchial asthma and dental caries risk: results from a case control study. *J Contemp Dent Pract*, v. 10, pp. 59-66, 2009.
17. M. Stensson, L.-K Wendt, G. Koch, G. Oldaeus, P. Lingstrom, D. Birkhed. Caries Prevalence, Caries-Related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. *Caries Res*, 44, pp. 540–546, 2010.
18. N.C. Santos, S. Jamelli, L. Costa, C.F. Baracho, D. Medeiros, J.A. Rizzo, E. Sarinho. Assessing caries, dental plaque and salivary flow in asthmatic adolescents using inhaled corticosteroids. *AllergoImmunopathol (Madr)*, v. 40, no. 4, pp. 220- 224, 2012.
19. M. Boskabadi, H. Nematollahi, M. H. Boskabady. Effect of Inhaled Medication and Inhalation Technique on Dental Caries in Asthmatic Patients. *Iran Red Cres Med J*, v. 14, no. 12, pp. 816-21, 2012. DOI: 10.5812/ircmj.4658

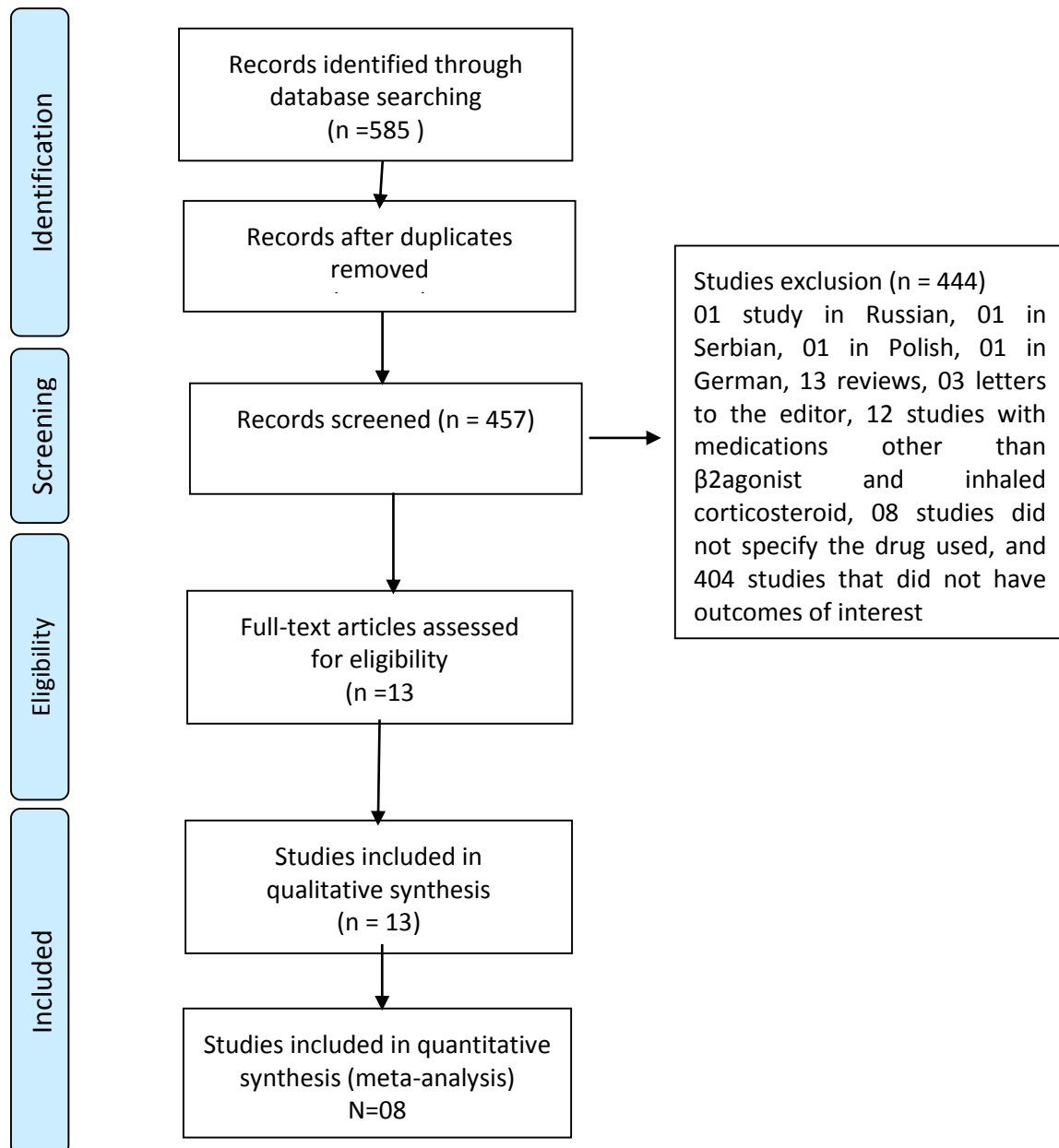
20. T. Samec, B. T. Amaechi, T. Battelino, U. Krivec, J. Janja. Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2012.
21. N. Godara, M. Khullar, R. Godara, & V. Singh. Evaluation of cariogenic potential of dry powder inhalers: A case-control study. *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society*, v. 30, no. 2, pp. 113–116.  
<http://doi.org/10.4103/0970-2113.110418>
22. G.F. Ferrazano, G. Sangianantoni, T. Cantile, I. Amato, A. Ingenito. Dental health in asthmatic children: A south Italy study. *Journal of Dentistry for Children*, 3, pp. 170-175, 2012.
23. B.K. Ayinampudi, A. Gannepalli, V.B. Pacha, J.V. Kumar, S Khaled, M.A. Naveed. Association between oral manifestations and inhaler use in asthmatic and chronic obstructive pulmonary disease patients. *J NTR Univ Health Sci*, 5, pp. 17-23, 2016.
24. S. Alavaikko, M.S. Jaakkola, L. Tjäderhane, J.J. Jaakkola. Asthma and caries: A systematic review and meta-analysis. *Am J. Epidemiol*, 174, pp. 631-41, 2011.
25. Khalifa et al., Salivary composition and dental caries among children controlled asthmatics. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, v. 63, no. 4, pp.777–788, 2014.
26. M. Ryberg, H. Johansson, H. Mornstad, T. Ericson. Effect of long term isoproterenol treatment on caries development in the rat using low-cariogenic model. *Caries Res*. 22, pp. 297-301, 1987.
27. Alaki et al., The effects of asthma and asthma medication on dental caries and salivary characteristics in children. *Oral Health Prev Dent*, v. 11, no. 2, pp. 113-20, 2013. doi: 10.3290/j.ohpd.a29366. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23534042>
28. R. Buhl. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*, 61, pp. 518–526, 2006. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01090.x.
29. N. Komerik, A. Akkaya, M. Yıldız, U.S. Buyukkaplan, L. Kuru. Oral health in patients on inhaled corticosteroid treatment. *Oral Diseases*, 11, pp. 303–308, 2005.

**Table 1. Studies included in the Systematic Review**

Author/ country/date	Type of study	Sample	Age	Medications In use	Variable/ Outcome	Results
Lenander- Lumikari et al Finland – 1998	Control case	26 asthmatic subjects 33 non-asthmatic	25-50	Inhaled corticosteroid and $\beta$ 2 agonist.	PSI (periodontitis) DMFT (decay)	For participants in the asthmatic group compared to the control group, DMFT was higher in asthmatics. However, it was not statistically significant. For participants in the asthmatic group compared to the control group, the PSI was higher in asthmatics
McDerra England- 1998	Control case	100 asthmatic subjects 149 non-asthmatic	04-16	$\beta$ 2 agonist	DMFT (decay) DMFS (decay) Todd and Dood	For the participants in the asthmatic group compared to the control group DMFT and DMFS were statistically significant. For the participants of the asthmatic group in comparison to the control group, the periodontal status and the loss of the dental surface was worse in asthmatics
Shashikiran et al India - 2007	Control case	105 asthmatic subjects 106 non-asthmatic	06-14	Inhaled corticosteroid	DMFT (decay) DMFS (decay) CPITN (periodontal status)	For the participants in the asthmatic group compared to the control group, DMFT and DMFS were statistically significant. For participants in the asthmatic group compared to the control group, CPITN (periodontal status) was worse in asthmatics
Sag et al Turkey - 2007	Cross-sectional study	15 asthmatic subjects	7-17	$\beta$ 2 agonist and corticosteroid	Periodontal Pocket Probe (WHO)	For the participants in the asthmatic group compared to the control group, the gingival index and depth of the periodontal pocket were not significantly altered
Mazzoleni Italy - 2008	Control case	60 asthmatic subjects 30 non-asthmatic	06-12	$\beta$ 2 agonist.	DMFT (decay)	For the participants in the asthmatic group compared to the control group, DMFT was statistically significant
Han et al Korea - 2009	Cross-sectional study	81 asthmatic subjects	40-79	Corticosteroid	Bone mineral density (BMD) was measured by dual energy x-ray absorptiometry	The loss of teeth for the participants in the asthmatic group compared to the control group submitted to treatment with an ICS was related to a decrease in BMD, especially in the mandible
Mehta et al India – 2009	Control case	80 asthmatic subjects 80 non-asthmatic	11- 25	$\beta$ 2 Agonist and Corticosteroid	Modified Gingival Index (MGI)	For participants in the asthmatic group compared to the control group, there was a statistically significant difference between the mean MGI score in both groups
Stensson et al Sweden - 2010	Control case	20 asthmatic subjects 20 non-asthmatic	12-16	$\beta$ 2 Agonist and Corticosteroid	DFS, gum bleeding	For participants in the asthmatic group compared to the control group, adolescents with asthma were at increased risk for caries and gingival bleeding
Santos et al Brazil - 2011	Cross-sectional study	40 asthmatic subjects 40 non-asthmatic	10-18	Corticosteroid	DMFT, DMFS	For participants in the asthmatic group compared to the DMFT and DMFS control group, in asthmatic adolescents on corticosteroid use, the difference was statistically significant
Boskabady Will – 2012	Control case	40 asthmatic subjects 40 non-asthmatic	20-30	Beclomethasone dipropionate Fluticasone propionate, Salmeterol and Salbutamol	DT, MT, FT E DMFT	For the participants in the asthmatic group compared to the control group, the DMFT was statistically significant.
Samec et al Slovenia - 2012	Control case	220 asthmatic subjects 220 non-asthmatic	02-17	Glicocorticoid	DMFS (decay)	For participants in the asthmatic group compared to the DMFS control group, the difference was statistically significant
Godara et al India –2013	Control case	100 asthmatic subjects 100 non-asthmatic	10-45	Inhaled corticosteroid and/or $\beta$ 2 Agonist.	DMFT (decay) DMFS (decay)	For participants in the asthmatic group compared to the control group, the DMFT and DMFS difference was not statistically significant
Ferrazzano et al Italy - 2014	Control case	124 asthmatic subjects and 156 non-asthmatic	Cases 8.78 $\pm$ 1.43 and Control 9.11 $\pm$ 1.53	Inhaled corticosteroid and/or $\beta$ 2 Agonista.	DMFT (decay) Ball point probe	For the participants in the asthmatic group compared to the control group, DMFT was not statistically significant. For participants in the asthmatic group compared to the control group, the difference in periodontal disease was not statistically significant

DMFT (Decayed Missed and Filled Teeth), DMFS (Decayed Missed and Filled Surface), MGI (Modified Gingival Index), CPITN (status periodontal), PSI (periodontite)

**Fig 1 – Strategic flowchart of the selection of review studies with meta-analysis Salvador, Bahia, Brazil- 2017.**





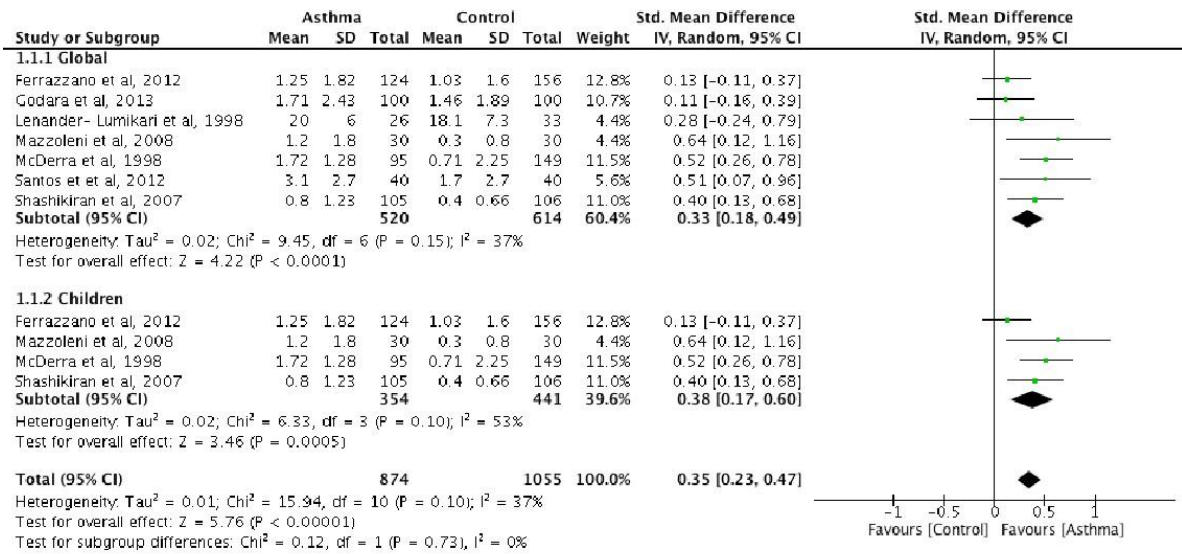


Fig. 2. DMFT — Asthma versus control

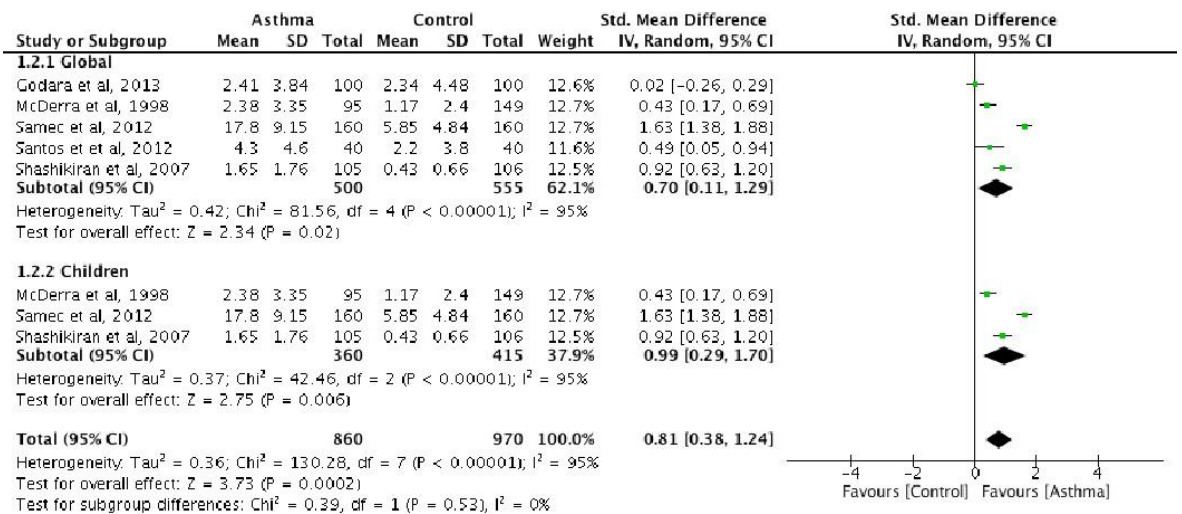


Fig. 3. DMFS — Asthma versus control

## 4.2 CARTA AO EDITOR – SEÇÃO PERSPECTIVAS

### **UMA VISÃO GLOBAL SOBRE A DOENÇA: ASMA E SAÚDE ORAL NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

AUTORES. <sup>1</sup>Maria Penha Oliveira Belém, <sup>2</sup>Adelmir Souza Machado

Situação: **Submetido**

Revista: **Cadernos de Saúde Pública – Fiocruz**  
(CSP\_1966/17)

Prezado editor,

A máxima popular de que “a saúde começa pela boca” tem sido corroborada por estudos que mostram a relação entre doenças da cavidade oral e repercussões sistêmicas, que podem desencadear acidente vascular cerebral, baixo peso ao nascer, doenças cardiovasculares e respiratórias<sup>1</sup>, importantes causas de morbidade e mortalidade, com alto custo para o Sistema Único de Saúde.

A asma é uma doença inflamatória crônica de elevada prevalência no Brasil que concorre para absenteísmo escolar e no trabalho, hospitalizações e redução da qualidade de vida do paciente, se não for adequadamente controlada. Além do intenso sofrimento pessoal, os custos com a asma são elevados<sup>1</sup>.

O uso de  $\beta_2$  agonistas de curta ação para o alívio dos sintomas, e corticosteroides inalados, isoladamente ou associados a  $\beta_2$  agonistas de longa duração, é preconizado para o controle da doença<sup>2</sup>. Apesar da sua eficácia e segurança, as medicações antiasmáticas inalatórias podem gerar eventos adversos sistêmicos e locais. Em um subgrupo de pacientes, o uso prolongado e em doses elevadas pode estar associado a enfermidades como cárie, doença periodontal e candidíase, com grande repercussão na qualidade de vida de pacientes<sup>3</sup>.

A avaliação do uso e da segurança de medicamentos antiasmáticos, a partir de um enfoque multiprofissional, é uma importante ferramenta de monitorização de possíveis eventos adversos e na prática clínica<sup>3</sup>. O dentista como parte integrante da

equipe de saúde tem importante papel nesse trabalho de promoção, prevenção, reconhecimento dos aspectos da doença e tratamento, visto que a adequada higiene oral e o acompanhamento do bem-estar geral dos indivíduos podem evitar o desencadeamento de doenças orais e outros impactos sistêmicos.

No entanto, a falta de integração entre esse profissional e outros integrantes da equipe de saúde é um obstáculo para que o cuidado holístico seja realizado, perpetuando o tipo de cuidado ao indivíduo unicamente na sua especialidade e na “fragmentação” corporal, forte herança do modelo biomédico.

Na atenção básica, os fatores atribuídos a essa ausência de continuidade e de integração da atenção à saúde podem estar relacionados à baixa aplicação das diretrizes de universalidade e integralidade do Sistema Único de Saúde brasileiro, à prática de atenção à saúde oral guiada pelo modelo clínico curativo e ao isolamento do cirurgião-dentista, por este ser o único profissional responsável pela saúde oral, ficando assim, com ínfima participação nas equipes<sup>4</sup>. O SUS é reconhecidamente uma grande conquista social dos brasileiros, com enormes problemas a serem enfrentados, decorrentes de questões orçamentárias e gerenciais que marcam a administração pública<sup>5</sup>.

Dessa forma, pontuamos que em um sistema de saúde que se encontra em estado crítico em estrutura e financiamento, medidas primárias, como o trabalho conjunto em equipe, em que as diversas dimensões do sujeito na prevenção, proteção e promoção da saúde oral e sistêmica se relacionam, podem ter grande impacto na qualidade de vida da comunidade e no grande ônus financeiro causado por tratamento, internações e mortes concernentes a essas doenças.

Apesar da criação e implementação de programas na atenção básica na área de saúde oral, como o *Brasil Sorridente*, que visa reorganizar a prática e a qualificação dos serviços odontológicos no SUS, apontamos aqui que pequenas atitudes desenvolvidas por gestores e profissionais, no seu campo de trabalho e pensadas para a população, como a educação em saúde, sala de espera ou intervenções com pacientes, são estratégias de baixo-custo que podem mudar o curso de uma doença e a qualidade de vida de pacientes em sofrimento, devendo ser pensadas como prática constante no processo de trabalho de quem tem como ofício o cuidar do outro. Conclui-se que há necessidade de um enfoque multiprofissional (dentista e médicos), como importante ferramenta de monitorização na prática clínica sobre os possíveis eventos adversos sistêmicos e locais pelo uso de medicações antiasmáticas.

## REFERÊNCIAS

- 1- Ramesh S, Neelakantan P. Systemic diseases and oral health. *Indian Journal of Medical Specialities*. 2014; 5 (2): 107-111. [cited 2017 jul 28]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injms.2015.02.003>
- 2- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016. [cited 2017 aug 1]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- 3- Pinto CR, Almeida NR, Marques TS, Yamamura LLL, Costa LA, Souza-Machado A. 2013. Local adverse effects associated with the use of inhaled corticosteroids in patients with moderate or severe asthma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia: Publicação Oficial Da Sociedade Brasileira de Pneumologia E Tisiologia*, 39(4), 409–417. [cited 2017 aug 06]. DOI: <http://doi.org/10.1590/S1806-37132013000400003>
- 4- Aerts D, Abegg C, Cesa K. O papel do cirurgião-dentista no Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 9(1):131-138, 2004. [cited 2017 aug 2]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v9n1/19830.pdf>
- 5- Narvai PC. Saúde oral coletiva: caminhos da odontologia sanitária à oralidade. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(N Esp):141-7. [cited 2017 jul 29]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40nspe/30633>

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados da metanálise sugerem uma associação entre o uso de medicação inalatória antiasmática ( $\beta$ 2 agonista, ou corticosteroide) e o índice CPO-D.

Devido à alta prevalência da asma ao redor do mundo, é de suma importância a atuação conjunta de profissionais de saúde – médicos e dentistas – nas ações de prevenção e tratamento de eventos adversos na cavidade oral, relacionados ao uso de  $\beta$ 2 agonista e corticosteroide.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos adversos da terapia de inalação na cavidade bucal podem levar a consequências deletérias, na ausência de intervenção, uma vez que um grande número da população é afetado por doenças respiratórias crônicas, em todas as classes sociais e independentemente de sexo e faixa etária.

Os resultados desta revisão sistemática e metanálise sugerem uma associação entre o uso de medicação inalatória para o tratamento da asma e a presença de cáries, independentemente da idade dos participantes e do tipo de medicação usada (corticosteroides ou  $\beta$ 2 agonista).

Em adição, deve-se levar em consideração a importância clínica dos achados, tendo em vista a alta prevalência da asma e o impacto que esses remédios podem causar na cavidade bucal. Assim, é importante a avaliação pela equipe de saúde como forma identificar eventos adversos na cavidade bucal em indivíduos asmáticos que utilizam medicações inalatórias.

Os estudos aqui apresentados ratificam a necessidade de uma melhor investigação a respeito de efeitos adversos na cavidade oral de pacientes com asma, ao mesmo tempo em que novos estudos são necessários para elucidar de que forma o tratamento da asma pode influenciar o aparecimento ou agravamento de eventos adversos na cavidade oral.

## **7 PERSPECTIVAS**

Este estudo abre uma nova possibilidade de pesquisa em saúde oral, com pacientes com asma em usos de medicamentos antiasmáticos inalatórios, objetivando ampliar o entendimento sobre efeitos adversos desses medicamentos na cavidade oral e contribuindo para abordagens mais eficazes desse processo.

Considerando-se que os dados apresentados nas pesquisas consultadas ainda não são concludentes, faz-se necessária a realização de novos trabalhos investigativos de caráter epidemiológico, por meio de pesquisas bem controladas.

## REFERÊNCIAS

1. ADAMS, R.; WAKEFIELD, M.; WILSON, D.; PARSONS, J.; CAMPBELL, D; SMITH, B; et al. Quality of life in asthma: a comparison of community and hospital asthma patients. **J Asthma**, n. 38, v. 3, p. 205-14, 2001.
2. ALAKI, S. M. et al. The effects of ashtma and ashtma medication on dental caries and salivary characteristics in children. **Oral Health and Preventive Dentistry**, 2013.
3. ALAVAIKKO, S.; JAAKKOLA, M. S.; TJADERHANE, L.; JAAKKOLA J. J. Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis. **Am J Epidemiology**, v. 174, n. 6, 2011.
4. ALOTAIBI S.; ALSHAMMARI F. Inhaled Corticosteroids adverse events in asthmatic children: a review. **Internet J PediatrNeonatal**, v. 6, p 1-23, 2006
5. AYINAMPUDI B.K, GANNEPALLI, A. PACHA, V.B. KUMAR, J.V KHALED, S. BOSKABADI, M. NEMATOLLAHI, H. BOSKABADY. M.H. effect of inhaled medication and inhalation technique on dental caries in asthmatic patients. **Iran Red Cres Med J**, v. 14, n. 12, p. 816-21, 2012. DOI: 10.5812/ircmj.4658
6. BROADBENT, J. M.; THOMSON, W. M. For debate: problems with the DMF index pertinent to dental caries data analysis. **Community Dent BucalEpidemiol**, v. 33, n. 6, p. 400-9, 2005.
7. CHARRIOT, J. et al. Future treatment for asthma. **EurRespirRev**, v. 25, n. 139, p. 77-92, 2016.
8. DAMASCENO, E; COSTA-CARVALHO, B. T.; SOLÉ, D.; WANDALSEN, G. F. Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**. v. 35, n. 6, 2012.
9. DE BLAQUIERE, P; CHRISTENSEN, DB; CARTER, WB; MARTIN, TR. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. A controlled, randomized trial of two instruction methods. **Am Rev Respir Dis**, 1989.
10. ERDİNÇ, MÜNEVVER. Beta-2 agonist discussions in asthma and a review of current data. **Tuberculosis and Thorax**, 2011.



11. EXPERT PANEL REPORT- 3 (EPR-3) Guidelines for diagnosis and management of asthma: summary report 2007. **J Allergy Clin Immunol**, 2007; 120:S94-138.
12. FEJERSKOV, O.; KIDD, E. **Cárie dentária: a doença e seu tratamento clínico**. São Paulo: Santos, 2005.
13. FERNANDES, AL; OLIVEIRA; MA. Avaliação da qualidade de vida na asma. **J Pneumol**, v. 23, n. 3, p. 148-52, 1997.
14. FERRAZANO, G.F. SANGIANANTONI, G. CANTILE, T. AMATO, I. INGENITO. A. Dental health in asthmatic children: A south Italy study. **Journal of Dentistry for Children**, 3, p. 170-175, 2012.
15. GODARA, N. KHULLAR, M. GODARA, R. & SINGH. V. Evaluation of cariogenic potential of dry powder inhalers: A case-control study. **Lung India: Official Organ of Indian Chest Society**, v. 30, n. 2, p. 113-116, 2013
16. GODARA, NAVNEET; GODARA, RAMYA; KHULLAR, MEGHA. Impact of inhalation therapy on oral health. **Lung India: Official Organ of Indian Chest Society**, v. 28, n. 4, p. 272-275, 2011.
17. GOMES-FILHO, I. S.; PASSOS, J. S.; CRUZ, S. S. Respiratory disease and the role of oral bacteria. **Journal of Oral Microbiology**. v. 2, n. 5811, p.1-6, 2010.
18. GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ASTHMA (EPR-3). **National Heart, Lung, and Blood Institute**, 28 ago. 2007. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>>. Acesso em: 23 jul. 2017.
19. HAIDICH, A. B., Meta-analysis in medical research, **Hippokratia**, 14(Suppl 1): p. 29-37, 2010.
20. Han, E. R. et al. Inhaled Corticosteroid-Related Tooth Problems in Asthmatics. **J Asthma**, v. 46, n. 2, p.160-164, 2009.
21. HAROLD, Kim; MAZZA, Jorge. Practical guide for allergy and immunology in Canada. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, 2011.
22. HYPPA T. Gingival IgE and histamine concentrations in patients with asthma and in patients with periodontitis. **J Clin Periodontol**, 1984.

23. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa nacional de saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas-Brasil. Grandes regiões e Unidades da Federação. 2013.
24. JOHAN, C. Kips; ROMAIN, A. Pauwels. Long-acting Inhaled  $\beta$ 2-Agonist Therapy in Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 2000.
25. JUNIPER, EF; GUYATT GH; EPSTEIN RS, FERRIE,PJ; JAESCHKE,R; HILLER, TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. **Thorax**, v. 47, n. 2, p.76-83, 1992.
26. KARGUL,B; TANBOGA, I; ERGENELI,S; KARAKOC F, DAGLI E. Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. **J Clin. Pediatr. Dent. Winter**, v. 22, n. 2, p. 137-40, 1998.
27. KOMERIK, N. AKKAYA, A. YILDIZ, M. BUYUKKAPLAN, U.S. KURU L. Oral health in patients on inhaled corticosteroid treatment. **Oral Diseases**, 11, p. 303-308, 2005.
28. LEMANSKE, RF; BUSSE, WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. **J Allergy.ClinImmunol**, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176271>. Acesso em:12 jun. 2017.
29. LENANDER-LUMIKARI, M. LAURIKAINEN, K. KUUSISTO, P. VILJA, P. Stimulated salivary flow rate and composition in asthmatic and non-asthmatic adults. **Arch BucalBiol**, v. 43, n. 2, p.151-6, 1998.
30. LIMA, José Eduardo de Oliveira. Cárie dentária: um novo conceito. **Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial**, Maringá, v. 12, n. 6, p. 119-130, dez. 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-54192007000600012&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-54192007000600012&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 30 ago. 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-54192007000600012>.
31. LOUGHEED, MD et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum. Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. **CanRespir J**. n. 17, v.1, 15-24, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186367>>. Acesso em: 2 jun. 2017.

32. MAZZOLENI, S. STELLINI, E. CAVALERI, E. et al. Dental caries in children with asthma undergoing treatment with short-acting  $\beta$ 2-agonists. **Eur J Paediatr Dent**, 2008, v. 9, n. 3, p.132-138.
33. McDERRA, E. J.; POLLARD, M. A.; CURZON, M. E. The dental status of asthmatic British school children. **Pediatr Dent**. v. 20, p. 281-287, 1998.
34. MEHTA, A. et al. Is bronchial asthma a risk factor for gingival diseases? A control study. N.Y. **State Dent. J.**, New York, v. 75, n. 1, p. 44-46, jan. 2009.
35. MEHTA, A. SEQUEIRA, O.S. SAHOO. R.C Bronchial asthma and dental caries risk: results from a case control study. **J Contemp Dent Pract**, v. 10, p. 59-66, 2009.
36. MENEZES, A.M.B., et al. **Prevalência de diagnóstico médico de asma em adultos brasileiros**: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Ver brasepidemiol, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s2/1980-5497-rbepid-18-s2-00204.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2017.
37. MOLIMARD, M; RAHERISON, C; LIGNOT, S; DEPONT F, ABOUELFATH A, MOORE, N. Assessment of handling of inhaler devices in real life: An observational study in 3811 patients in primary care. **J Aerosol Med**, n. 16, 2003.
38. NAVEED. M.A Association between buccal manifestations and inhaler use in asthmatic and chronic obstructive pulmonary disease patients. **J NTR Univ Health Sci**, 5, p. 17-23, 2016.
39. NEWNHAM, D.M. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly: recommendations for prescribing. **Drug Saf**, 2001.
40. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. (OMS). 1995. **WHO**, c2017. Disponível em: <http://www.who.int/eportuguese/countries/bra/pt/>. Acesso em: 5 de jun. 2017.
41. PACE, C. The association between oral microorganisms and aspiration pneumonia in the institutionalized elderly: review and recommendation C. McCULLOUGH, G. H. **Dysphagia**, New York, v. 25, n. 4, p. 307-322, dez. 2010.
42. PEREIRA, E. D. B. et al. Controle da asma e qualidade de vida em pacientes com asma moderada ou grave. **J. bras. pneumol**, São Paulo, v. 37, n. 6, p. 705-711, dez. 2011. Disponível:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132011000600002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132011000600002&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 29 ago. 2017.

43. RYBERG, M. MÖLLER; C. ERICSON, T. Effect of  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. **J Dent Res**. v. 66, n. 8, p. 404-6, 1987.
44. RYBERG, M. MÖLLER; C. ERICSON, T. Saliva composition and caries development in asthmatic patients treated with  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists: a 4-year follow-up study. **Scand J Dent Res**. n. 99, v. 3, 212-8, 1991.
45. SAAD, ALOTAIBI; FARHAN, ALSHAMMARI. Inhaled Corticosteroids Adverse Events In Asthmatic Children: A Review. **Internet J Pediatr. Neonatol**, 2006.
46. SAG, C.. OZDEN, F.O. ACIKGOZ, G. ANLAR, F. Y. The Effects of Combination Treatment with a Long-Acting  $\beta$ 2-Agonist and a Corticosteroid on Salivary Flow Rate, Secretory Immunoglobulin A, and Oral Health in Children and Adolescents with Moderate Asthma: A 1-Month, Single-Blind Clinical Study. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 10, 2007.
47. SAMEC T, AMAECHI BT, BATTELINO T, KRIVEC U, J JANJA. Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. **Journal of Paediatric Dentistry**, v. 23, n. 3, p. 188-196, 2012.
48. SANTOS, N.C. et.al. Assessing caries, dental plaque and salivary flow in asthmatic adolescents using inhaled corticosteroids. **Allergoimmunopathol (Madr)**, v. 40, n. 4, p. 220- 224, 2012.
49. SBPT. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. **J. Bras. Pneumol**. v.38, Suplemento 1, p. S1-S46, 2012.
50. SCANNAPIECO, F. A.; DASANAYAKE, A. P.; CHHUN, N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? **Dent. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 54, n. 1, p. 163-181, jan. 2010.
51. SHASHIKIRAN, N. D; REDDY, VV; RAJU, PK. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. **J Indian Soc. Pedod. Prev Dent**, v. 25, n. 2, p. 65-8, 2007.
52. SHULMAN, J. D.; NUNN, M. E.; TAYLOR, S. E.; RIVERA-HIDALGO, F. The prevalence of periodontal-related changes in adolescents with asthma: results of the third annual national health and nutrition examination survey. **Pediatric Dentistry**. v. 25, n. 3, p. 279-84, 2003.

53. SOUZA-MACHADO, C; SOUZA-MACHADO, A, FRANCO, ROSANA; EDUARDO V. PONTE, EDUARDO V; CRUZ, ALVARO A. Impacto do proar (programa para o controle da asma e da rinite alérgica na Bahia) sobre a utilização de recursos de saúde, custos e morbi-mortalidade por asma em salvador. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 2, n.142, 2009.
54. STENSSON, M.; WENDT, L.K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Caries Prevalence, Caries-Related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. **Caries Res.** v. 44, p. 540-46, 2010.
55. STENSSON, M.; WENDT, L.K.; KOCH, G.; OLDAEUS, G.; RAMBERG, P.; BIRKHED, D. Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. **Act. Odontol Scand.** v. 69, n. 3, p.158-164, 2010.
56. SUBBARAO, P.; MANDHANE, P. J.; SEARS, M. R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. **CMAJ: Canadian Medical Association Journal**, n. 181, v. 9, E181-E190, 2009. Disponível em: <<http://doi.org/10.1503/cmaj.080612>>. Acesso em: 11 jun. 2017.
57. SUISSA, S; ERNST, P; BENAYOUN, S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. **N Engl J Med**, n. 343, p. 332-336, 2000.
58. SULLIVAN et al. The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States. **J Asthma**, n. 51, v. 7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24697738>. Acesso em: 10 jul. 2017.
59. THE GLOBAL ASHTMA REPORT (GINA), 2016. Disponível em: <<http://www.globalasthmareport.org/>>. Acesso em: 1 jun. 2017.
60. THOMAS, M. S.; PAROLIA, A.; KUNDABALA, M.; VIKRAM, M. Asthma and oral health: a review. **Australian Dental Journal.** v. 55, p.128-133, 2010.
61. TOSKALA, E.; KENNEDY, D. W. Asthma risk factors. **Int Forum Allergy Rhinol.** 5 Suppl 1:S11-6, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26335830>>. Acesso em: 15 jun. 2017.
62. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Oral Health Surveys: Basic Methods. Geneva: **World Health Organization**, 1965.

63. YAGHOBE, S.; PAKNEJAD, M.; KHORSAND, A. Association between asthma and periodontal disease. **Journal of Dentistry**. v. 5, n.2, p. 47-51, 2008.
64. ZAZALI J. L.; BRODER, M. S.; OMACHI, T. A.; CHANG, E.; SUN G. H.; RAIMUNDO, K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. **Allergy Asthma Proc**. v. 36, n. 4, p. 268-74, 2015.

## ANEXO

ANEXO A - Comprovante de submissão da carta ao editor: *Uma visão global sobre a doença: asma e saúde oral no Sistema Único de Saúde*

[Início](#) [Autor](#) [Consultor](#) [Editor](#) [Mensagens](#) [Sair](#)

## CSP\_1966/17

<b>Arquivos</b>	Versão 1 [Resumo]
<b>Seção</b>	Perspectivas
<b>Título</b>	Uma visão global sobre a doença: Asma e saúde oral no Sistema Único de Saúde
<b>Título corrido</b>	
<b>Área de Concentração</b>	Sistemas, Programas, Serviços e Tecnologia de Saúde
<b>Palavras-chave</b>	
<b>Autores</b>	Maria Penha Oliveira Belem (Universidade Federal da Bahia) Adelmir de Souza Machado (Universidade Federal da Bahia)

## DECISÕES EDITORIAIS: [Exibir histórico]

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1		Em avaliação. Artigo enviado em 10 de Novembro de 2017.		