

Universidade Federal de Pelotas
Departamento de Medicina Social
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Tese

Efeito da asma na cárie dentária nas dentições decídua e permanente - estudo nas coortes de nascimentos de 1993 e 2004, Pelotas RS.

Bernardo Antonio Agostini

Pelotas, 2018

Bernardo Antonio Agostini

Efeito da asma na cárie dentária nas dentições decídua e permanente - estudo nas coortes de nascimentos de 1993 e 2004, Pelotas RS.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia – Universidade Federal de Pelotas. Como requisito parcial da obtenção do título de Doutor em Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Flávio Fernando Demarco

Co-Orientador: Prof. Dr. Marcos Britto Corrêa

Pelotas, 2018

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

A275e Agostini, Bernardo Antonio

AgoEfeito da asma na cárie dentária nas dentições decídua e permanente : estudo nas Coortes de nascimentos de 1993 e 2004, Pelotas, RS / Bernardo Antonio Agostini ; Flavio Fernando Demarco, orientador ; Marcos Britto Correa, coorientador. — Pelotas, 2018.

Ago208 f. : il.

AgoTese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

Ago1. Asma. 2. Cárie. 3. Coorte. 4. Xerostomia. 5. Causalidade. I. Demarco, Flavio Fernando, orient. II. Correa, Marcos Britto, coorient. III. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

BERNARDO ANTONIO AGOSTINI

**Efeito da asma na cárie dentária nas dentições decídua e permanente -
estudo nas coortes de nascimentos de 1993 e 2004, Pelotas RS.**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Flávio Fernando Demarco (presidente)
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Inácio Crochemore Mohnsan da Silva (examinador)
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (examinador)
Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Thiago Machado Ardenghi (examinador)
Universidade Federal de Santa Maria

Para quem nos ensinou que
simplicidade é uma virtude. Vô Edilo,
onde estiver, olhe por nós.

“There are things known
and there are things
unknown, and in between
are the doors of perception.”

Aldous Huxley

Agradecimentos

Inicialmente, aqui dou-me ao luxo de abandonar as formalidades, sejam elas gráficas ou acadêmicas. Nesta sessão, serão transcritas, de maneira simples e um tanto quanto equivocadas, palavras de gratidão. Tentarei ser breve, mas em nada, superficial. Tudo isso pois se do doutorado levo algo, é a certeza que podemos ser grandes sozinhos, mas em conjunto podemos ser extraordinários, e a esses que melhoraram de alguma forma a minha vida nos últimos anos, minha total gratidão.

Vale ressaltar que neste tempo mudei muito, porém a certeza de que um doutorado não se resume a uma tese, essa permanece. As experiências pessoais, além das aulas e artigos as quais foram assistidas e produzidos, respectivamente, fizeram toda diferença. Espero, ao término dessa jornada, ter me tornado mais crítico cientificamente, sobretudo ao meu próprio trabalho, mas acima disso saber que de nada muda ter uma das maiores titulações acadêmicas. É preciso sim, ter humildade, reconhecer nossas limitações, mas sempre querer melhorar a sociedade, fazer em prol do bem comum e procurar sempre evoluir (seja qual for seu conceito e direção de evolução). Como epidemiologista sempre lembrar de ter “as mãos sujas”, mas que sejam de trabalho em busca de melhores condições de saúde para nossas populações, a começar olhando para a população que nos cerca, mudar o mundo começando por nos mesmos. Sem mais, espero agradecer todos que de alguma forma fizeram esse tempo de aprendizado, melhor.

À Edite e Ari Agostini, por, acima de tudo, acreditarem em mim todos os segundos de suas vidas. Quando falei que seriam mais anos de estudos, vocês sem hesitar estavam do meu lado. Falar de vocês é fácil, mas extremamente complexo ao mesmo tempo. Vocês, serão sempre as melhores pessoas da minha vida e fonte inesgotável de amor e estímulo, nada nem ninguém nunca substituirá vocês, não importa quanto tempo passe. Vocês podem não terem o título de doutor(a), mas para mim foram e serão o maior exemplo e a maior origem de ensinamentos do mundo, a caminhada de vocês deveria ser “livro” obrigatório para todos futuros doutores. Amo vocês muito, e cada dia mais! As mesmas palavras uso para meu irmão Rodrigo, cunhada Tatiane e ao nosso anjinho Gianluca, que nossa amizade perdure para sempre, e que os laços de sangue sejam pequenos comparados a nossa união afetiva e aos nossos valores.

Ao meu Orientador Flávio Fernando Demarco. “Chefe” que de “chefe” não tem nada, mas sim líder e um dos grandes. Vim para Pelotas, muito por tua causa, confesso que mesmo tendo passado para o PPGE, jamais escolheria outro orientador (como até foi por ti sugerido quando viraste pró-reitor). Sempre foste um exemplo de pesquisador, e eu não conhecia o exemplo de pessoa que és, fico imensamente feliz de ter conhecido esse teu lado. E esses anos foram melhores, por termos nos tornado amigos. Espero

trabalhar muito tempo ainda contigo, mas acima disso ter momentos de comemoração!

Ao meu co-orientador Marcos Britto Correa, “Marquito”. Da mesma forma que o Flávio, teu papel foi essencial na minha formação, tu és uma pessoa a frente dos demais. E da mesma forma, quero muito que continuemos trabalhando juntos, mas que os momentos de diversão sejam muito mais frequentes que os de trabalho.

Aos meus amigos e co-autores diretos da escrita desse trabalho, Kauê Collares, Francine Costa e Fernanda Ortiz. Não tenho palavras para agradecer o esforço que vocês fizeram para que essa tese fosse concluída. Vocês não são CO-autores, vocês são responsáveis, por esse trabalho se tornar realidade. Vocês criaram tempo onde não tinham, abdicaram de suas horas de trabalho e/ou lazer, para na minha pressa e loucura fazer esse trabalho acontecer. Meu eterno obrigado, quero sempre trabalhar com vocês. Mas confesso, prefiro quando dividimos uma festa, e que tenhamos muitas.

À Fernanda, nós sabemos tudo que já passamos, e nós sabemos o quanto crescemos, frente a tudo, todos e especialmente frente nós mesmos. Muito obrigado por despertar em mim, ser melhor todos os dias e ensinar que estando felizes podemos promover felicidade. Obrigado por nos fazer melhor.

À minha banca, Dr. Bernardo Horta, Dr. Inácio Crochemore da Silva e Dr. Thiago Ardenghi. O nome de vocês não foi escolhido aleatoriamente, mas sim pelo que vocês representam a mim. Exemplos de excelência no que se propõe, não somente cientificamente, tenho certeza que são brilhantes no que querem. Aqui também deixo meu obrigado especial ao Thiago, tu sempre serás espelho. Saiba que se continuo estudando (e espero continuar por anos) tu és o grande “responsável” por despertar em mim a vontade de pesquisar, saber mais e além disso, de mudar os lugares e as pessoas para melhor sem perder a humildade.

Aos professores e funcionários do PPGE e do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, que das mais variadas formas contribuíram para a conclusão deste trabalho.

À equipe de trabalho do acompanhamento dos 24 meses da coorte de 2015 e aos meus colegas de Doutorado e Mestrado do PPGE. Vocês foram essenciais para os dias de trabalho de campo serem prazerosos e não “tenebrosos” e fizeram a estatística não ser uma ciência tão exata assim, e melhor, respectivamente.

A todos meus amigos, de seus diversos grupos, sejam de *whatsapp* ou de trabalho. Vocês sem sombra de dúvida, dentro de sua loucura, mantiveram minha sanidade mental. Vale destacar meus irmãos Rígor, Wagner, Rômulo, Rodrigo, Iuri e Gabriel, quando falo irmãos é porque não é só sangue que define um irmão, é entrega e afinidade, vocês são os caras, “*Brotherhood*” e “*Só os piá bom*” melhoram qualquer dia, vida longa a nossa amizade. À todos da “*Famiglia*”, sem vocês morar em Pelotas teria sido muito chato, vocês são parcerias que levarei para a vida. Ao Epibucal, em especial ao Chisini,

Francine, Mariana e Andréia, que grupo! Vocês fazem um bem para a odontologia dentro da FO-UFPEL, mas fazem muito melhor as pessoas que vocês dedicam a amizade de vocês, que celebremos por anos. Desses também, agradeço especialmente a Fran, minha colega de orientação e de PPG, tu és gigante no alto dos teus 1,50 (e poucos bem poucos), obrigado por se tornar uma grande amiga, conte comigo.

Por fim, e não menos importante (muito pelo contrário). A todos participantes das coortes de nascimento de Pelotas. Podem ter a certeza que a confiança de vocês depositada em “nós pesquisadores” faz com que tudo isso seja possível. Vocês, com suas informações ao longo da vida, são quem oportunizam poucos, tentarem mudar a saúde mundial. Nos dedicaremos ao máximo, para fazer com que a vida de vocês melhore a de muitas gerações.

Encerro agradecendo a todos que de alguma forma, impactaram para a escrita dessa tese. Muito obrigado.

RESUMO

AGOSTINI, Bernardo Antonio. **Efeito da asma na cárie dentária nas dentições decídua e permanente - estudo nas coortes de nascimentos de 1993 e 2004, Pelotas RS.** 2018. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas.

A asma e a cárie dentária são doenças crônicas de alta prevalência, tendo o início de sua ocorrência na infância, afetando grande parte da população mundial comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos. Apesar de alguns estudos indicarem associação entre estas situações, a relação causal é controversa na literatura. Considerando a possibilidade de associação das doenças ser causal, os medicamentos antiasmáticos têm sido discutidos como fator principal, uma vez que possuem efeito xerostômico (boca seca) favorecendo o desenvolvimento de lesões de cárie dentária. Nesta tese, objetivou-se revisar sistematicamente a literatura sobre a relação da cárie dentária e asma e obter uma medida do efeito da asma sobre a cárie dentária considerando a influência dos aspectos metodológicos dos mesmos na estimativa gerada (artigo 1). Além disso, foram investigados os mecanismos os quais explicariam essa relação, avaliando os possíveis efeitos diretos e indiretos dos sintomas de asma na cárie dentária na dentição decídua (artigo 2). Apesar dos medicamentos serem indicados como fator determinante nessa relação, seu uso se dá, geralmente, após diagnóstico médico, que por sua vez, ocorre frequentemente em indivíduos que apresentam os sintomas da doença ao longo da vida. Considerando o supracitado, foi avaliado o efeito do tempo de diagnóstico e da trajetória dos sintomas relacionados a asma durante a vida, com cárie na dentição permanente (artigo 3). Dados da literatura acerca do tema, foram utilizados para o desenvolvimento do artigo 1. Amostras das coortes de nascimentos de Pelotas dos anos de 2004 (aos 6 anos na dentição decídua – artigo 2) e de 1993 (aos 18 anos na dentição permanente – artigo 3) foram utilizadas para atender os objetivos dos artigos 2 e 3 na presente tese. Considerou-se a hipótese que os indivíduos asmáticos teriam maior ocorrência da doença cárie seja por via direta ou mediada. No artigo 1, verificamos que a literatura indica uma associação positiva sendo a chance de ter cárie nos indivíduos asmáticos cerca de 50% maior que nos indivíduos saudáveis (Odds Ratio: 1,45 e 1,52, para dentições decídua e permanente respectivamente). Contudo, os resultados são provenientes de estudos com deficiências metodológicas e não exploram os mecanismos causais. No artigo 2, ao analisarmos os possíveis caminhos aos quais a asma estaria relacionada com a cárie na dentição decídua, encontramos que não há influência direta, indireta ou mediada da asma na ocorrência de lesões de cárie dentária. Além disso, os fatores socioeconômicos e comportamentais foram os principais determinantes da doença, mesmo em indivíduos com problemas respiratórios. No artigo 3, verificamos que da mesma forma que na dentição decídua, na dentição permanente os sintomas de asma ao longo da vida (chiado no peito persistente) e o diagnóstico não influenciam na ocorrência de lesões de cárie na dentição permanente aos 18 anos. Os estudos originais contrariam o indicado na revisão sistemática da literatura, demonstrando que não há efeito da asma sobre a ocorrência da cárie dentária nas dentições decídua e permanente, sendo preponderante os fatores socioeconômicos e comportamentais na ocorrência da doença independente do estado de saúde respiratória. Apesar de não serem consistentes com a revisão os artigos originais são de alto rigor metodológico suprimindo algumas deficiências encontradas, sugerindo que apesar de haver uma relação entre as doenças ela não é causal.

Palavras chave: Asma; Cárie; Coorte; Xerostomia; Causalidade.

ABSTRACT

AGOSTINI, Bernardo Antonio. **Effect of asthma disease in caries occurrence in primary and permanent dentitions – study in 1993 and 2004 Pelotas birth cohorts, Pelotas – RS.** 2018. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas.

Asthma and dental caries are both high prevalent chronic diseases, beginning in childhood and with a widespread occurrence in the world, affecting quality of life of the individuals. Although some studies assessed the association between both diseases, a true causal relationship is controversial in the literature. Considering the association between both situations, the antiasthmatics drugs being discussed as key factor. Through their xerostomic (dry mouth) potential, antiasthmatic drugs favor a harmful oral environment leading in dental caries lesions occurrence. This thesis, was firstly performed aiming to systematically review the literature about asthma and dental caries association and estimate the effect of asthma in dental caries occurrence considering possible influence of methodological aspects (article 1). The pathways which asthma have relation with dental caries were assessed evaluating possible direct, indirect and mediated effects of asthma symptoms in dental caries of primary dentition occurrence (article 2). Although asthma medication seems the key-factor of all this relation, its use occurs only after physician diagnosis, which is easily detected in individuals who have persistent symptoms in the life-course. Considering the aforementioned was assessed the effect of the time of diagnosis and the trajectory of asthma-related symptoms in the life-course in the occurrence of dental caries in permanent dentition (article 3). Data from the literature about the topic were used to develop the article 1. It were used samples of two birth cohorts of Pelotas to attend the objectives of articles 2 and 3. Data from 2004 birth cohort at 6-years-old of the individuals (primary dentition – article 2) and from 1993 birth cohort at 18-years-old of individuals (permanent dentition – article 3) were used. It was considered the hypothesis that asthmatic individuals had a higher occurrence of dental caries by direct way or mediated by antiasthmatic drugs due to its salivary effects. In the first article, it was found that literature stated a positive association being the chance in of caries occurrence in asthmatic individuals 50% higher than their counterparts (Odds Ratio: 1.45 and 1.52, for primary and permanent dentition, respectively). However, the results are based on studies which cares in methodological aspects and did not explored causal relations. In the second article, when it was reviewed the literature about xerostomia and hyposalivation it was found a global prevalence of 22% of dry mouth (xerostomia/hyposalivation) and age was a strong determinant of its occurrence, seeming that there is no impact in early ages. In the second article, assessing possible pathways which asthmas was associated with caries in primary dentition, it was found no direct, indirect or mediated effect of asthma in occurrence of caries lesions. Moreover, socioeconomic and behavioral factors are the main determinants of caries even in respiratory compromised individuals. In the article 3, similarly as the finding in the primary dentition, asthma symptoms in life-course (persistent wheezing) and asthma diagnosis do not affect the occurrence of dental caries lesions in the permanent dentition at 18-years-old. The original studies oppose the stated by the systematic reviews, however the results were based in high quality methodological aspects overcoming the lacks in the previous studies, providing reliable evidence to refute the stated previously. The results are consistent between the original articles, presenting no effect of asthma in dental caries occurrence in primary or permanent dentition, highlighting the socioeconomic and behavioral factors as determinants of dental caries even in respiratory compromised children.

Key-words: Asthma; Caries; Cohort; Xerostomia; Causality.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
I – PROJETO DE PESQUISA.....	14
II – ALTERAÇÕES DO PROJETO FINAL APROVADO.....	86
III – RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO.....	88
IV – ARTIGOS.....	138
1 - Artigo de Revisão Sistemática 1.....	139
3 - Artigo Original 1.....	168
4 - Artigo Original 2.....	190
V – COMUNICADO PARA IMPRENSA.....	206

APRESENTAÇÃO

Este documento, apresenta-se na forma de tese de doutorado de autoria de Bernardo Antonio Agostini, desenvolvido sob orientação do Professor Doutor Flavio Fernando Demarco e coorientação do Professor Doutor Marcos Britto Corrêa. Este foi redigido em virtude do requisito para obtenção do título de Doutor em Epidemiologia pelo Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas (PPGE-UFPEL).

O volume é composto pelos seguintes itens:

- Projeto de pesquisa;
- Relatório do trabalho de campo;
- Alterações no projeto original;
- Artigos Científicos
 - 1. Revisão Sistemática de literatura 1,
 - 2. Artigo Original com dados da coorte de 2004,
 - 3. Artigo Original com dados da coorte de 1993;
- Comunicado à imprensa, resumindo os principais resultados para comunidade.

I PROJETO DE PESQUISA

1. INTRODUÇÃO

As doenças de saúde bucal representam uma parcela significativa na carga de doenças no mundo. A cárie não tratada na dentição permanente afetou 35% da população global em 2010 segundo o Global Burden of Diseases. (MARCENES *et al*, 2013; KASSEBAUN *et al*, 2015). Aliado a alta prevalência, a cárie dentária é um importante problema de saúde pública sendo uma das principais causas de perda dentária e levando a prejuízos funcionais e estéticos, afetando negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde dos indivíduos (HAAG *et al*, 2017; RAMOS-JORGE *et al*, 2014).

Atualmente a saúde bucal tem mostrado forte associação com diversas situações de saúde geral, sobretudo condições crônicas (TAVARES *et al*, 2014). Nesse contexto, as doenças respiratórias parecem ter certa relação com a ocorrência de desfechos em saúde bucal, dentre elas destaca-se a asma (ALAVAIIKKO *et al*, 2011; MAUPOMÉ *et al*, 2010; THOMAS *et al*, 2010; TURKISTANI *et al*, 2010). A asma é uma das doenças respiratórias mais prevalentes, afetando aproximadamente 300 milhões de indivíduos no mundo todo (GINA, 2017). Além disso alguns estudos apontam uma incidência crescente nas últimas décadas, especialmente nas faixas etárias mais jovens, quando seu diagnóstico geralmente é dado. Devido sua característica crônica, surgiu o interesse da realização de estudos a fim de avaliar a relação da asma com cárie dentária desde antes dos anos 2000 (KANKAALA *et al*, 1998; RYBERT *et al*, 1991), apresentando resultados controversos.

Apesar da existência de estudos sobre a relação da asma em desfechos na cavidade bucal, algumas lacunas do conhecimento ainda permanecem. Revisões indicam uma influência positiva direta e indireta entre asma e a ocorrência de cárie dental (ALAVAIIKKO *et al*, 2011; THOMAS *et al*, 2010; TURKISTANI *et al*, 2010). A via causal direta não parece ser a melhor explicação para a relação das duas situações, mas estaria ligado ao caráter crônico de ambas as situações. O estabelecimento causal entre essas duas situações crônicas não é claro na literatura. As principais hipóteses sustentam-se no uso de medicamentos antiasmáticos (CHELLAIH *et al*, 2016; MEHTA *et al*, 2009; SHASHIKIRIAN *et al*, 2007; WOGELIUS *et al*, 2004; REDDY *et al*,

2003) e na respiração oral, que por sua vez desencadeia uma série de situações como maloclusões (LIONE et al, 2015; GÓIS et al, 2008; LOFSTRAND-TIDESTROM et al, 1999). Ambas as situações geram uma alteração da microbiota oral e redução do fluxo salivar (WIDNER, 2010) sendo essas, condições da cavidade bucal que favorecem a ocorrência de cárie.

Os estudos apontando tal relação carecem de rigores metodológicos para tais conclusões. A maioria dos estudos é conduzido em poucos pacientes e limitam-se a estudos de caso-controle e transversais. São poucos os estudos longitudinais prospectivos sobre o tema, e as poucas revisões presentes apontam a necessidade de uma expansão da literatura por estudos longitudinais e maior qualidade metodológica (ALAVAIIKKO et al, 2011; MAUPOMÉ et al, 2010; THOMAS et al, 2010; TURKISTANI et al, 2010).

A importância e relevância dos estudos transversais não é questionável, tendo sido importantes para o estabelecimento de indicadores de risco. Porém quando do estabelecimento de cadeias causais esse tipo de delineamento fornecem evidências limitadas. Estudos na perspectiva de curso de vida são uma excelente ferramenta, sendo essenciais para o entendimento da etiologia das doenças orais (DEMARCO et al, 2014; NICOLAU et al, 2007; LYNCH & SMITH, 2005). Nesse sentido, as coortes de nascidos vivos oferecem uma maior qualidade metodológica na busca de explicações para os acontecimentos durante o ciclo de vida dos indivíduos (DEMARCO et al, 2014; VICTORA & BARROS, 2006).

Mundialmente há somente quatro coortes de nascimentos que investigam condições bucais por meio de exames clínicos, sendo essas localizadas em dois países do mundo. A mais antiga corresponde ao Estudo de Dunedin (Nova Zelândia) iniciado em 1972-1973 avaliando cerca de 1000 indivíduos (THOMSON, 2012; THOMSON & LOCKER, 2000). Outros quatro estudos acontecem em Pelotas-RS, com os nascidos vivos nos anos de 1982, 1993, 2004 e 2015 (HORTA et al, 2015; GONÇALVES et al, 2014; SANTOS et al, 2014; SANTOS et al, 2011; BARROS et al, 2008; VICTORA et al, 2008). Porém somente três destes já possuem avaliações das condições bucais por exames clínicos (PERES et al, 2014), somente a coorte de 2015 ainda não possui avaliações de saúde bucal por meio de exames clínicos.

Na perspectiva, de obtermos maiores níveis de evidência quanto ao estabelecimento da relação causal no ciclo vital, as coortes de nascimentos têm papel determinante na qualidade dos achados. Considerando as informações supracitadas, as coortes de nascimentos de Pelotas tornam-se fonte de dados em excelência, sendo uma das únicas a permitir avaliar relações causais e seus mecanismos de ação (mediadores e modificadores de efeito) nos desfechos de saúde bucal, incluindo a possível influência da asma nesse processo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão de literatura foi dividida em 3 pontos a fim de elucidar a importância e sintetizar o estado da arte do tema proposto no presente projeto. A asma, seus conceitos e relevância, foi o primeiro tópico abordado, tendo em vista ser essa a exposição principal que norteia o projeto. Posteriormente, há a abordagem da cárie como principal problema de saúde bucal e o impacto da mesma como problema de saúde pública global, por ser o desfecho de interesse a ser estudado. Por fim, foi revisada a literatura sobre a associação entre asma e a cárie dentária. Esse tópico é apresentado a fim de expressar a base do conhecimento para construção do tema de trabalho proposto. O terceiro tópico foi construído a partir de uma busca sistematizada de artigos científicos nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. A busca foi feita através da confecção de blocos para definição de exposição e desfecho, os quais posteriormente foram unidos para então delimitar o tema em questão a ser abordado.

Os respectivos caminhos de busca e o número de artigos encontrados, referentes a cada base de dados estão listados abaixo:

SCOPUS – 112 artigos encontrados

ABS(asthma OR wheezing OR breathlessness OR "respiratory hypersensitivity") AND ABS(caries)

PUBMED/MEDLINE – 152 artigos encontrados

((((((("Asthma"[Mesh]) OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh])) OR asthma) OR wheezing)) OR breathlessness)) AND (((("Dental Caries"[Mesh] OR "Dental Caries Susceptibility"[Mesh])) OR caries)

Web of Science – 107 artigos encontrados

TS=(asthma OR wheezing OR breathlessness) AND TS=(caries)

Os artigos originais obtidos, os quais eram posteriores ao ano de 2010 foram incluídos na tabela 2.3. Os demais artigos não foram listados individualmente, pois os principais foram incluídos em 4 revisões, sendo 1 sistemática com meta-análise, realizadas nos anos de 2010 e 2011 (ALAVAIIKKO *et al*, 2011; MAUPOMÉ *et al*, 2010; THOMAS *et al*, 2010; TURKISTANI *et al*, 2010). Essas revisões nortearam a construção e elaboração da base teórica do presente projeto de tese. Além dos artigos

expostos e revisões, os demais artigos da busca sistemática, assim como algumas de suas referências também formaram a base para a construção da presente revisão de literatura.

2.1- Asma – conceitos e relevância

A asma é uma doença caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas. Dentre os sintomas comuns estão a sibilância (chiado no peito), falta de ar (dispneia), sensação de aperto no peito e tosse em diferentes frequências e intensidades, juntamente com certa limitação da capacidade expiratória (GINA, 2017; HOLGATE *et al*, 2015). Os sintomas podem tem resolução espontânea ou pelo uso de medicamentos. A asma geralmente está relacionada a uma hiperresponsividade a estímulos diretos ou indiretos. Os estímulos podem ser de origens diversas, como exercício físicos, exposição a alérgenos ou irritantes, até mesmo variações climáticas e modificados por fatores genéticos ou intrínsecos do indivíduo (GINA, 2017; SBPT, 2012).

Apesar da asma ser uma doença crônica ela não é constante e linear por todo o curso vital, apresentando sinais de remissão e surtos de seus sintomas (HOLGATE *et al*, 2015; BUTLAND & STRACHAN, 2007). Essa situação fica esclarecida pela figura proposta por Holgate e colaboradores, 2015, feita com os dados do estudo de Arshad *et al*, 2014, (figura 2.1.1) (HOLGATE *et al*, 2015; ARSHAD *et al*, 2014). Apesar de haver episódios de remissão da doença, a sua cura, do ponto de vista celular não é bem elucidada, impossibilitando a sua determinação.

O diagnóstico clínico da asma é realizado através da avaliação conjunta da história médica e do exame físico, pela presença dos sintomas característicos da doença. Uma vez que o exame físico é inespecífico, a confirmação dos achados ocorre pela avaliação da reversibilidade da obstrução ao fluxo aéreo e da exclusão de diagnósticos alternativos. Dentre os testes, incluem-se a espirometria (com e sem broncodilatador) e os testes de broncoprovocação. Não há um exame único que identifique e determine o diagnóstico de um paciente asmático (SBPT, 2012; GINA, 2017). A asma por sua característica heterogênea devido a etiologia, pode ser agrupada em diferentes fenótipos. Os fenótipos mais comuns são: asma alérgica, asma não-

alérgica, asma tardia, asma com limitação permanente da capacidade respiratória e asma devido a obesidade (GINA, 2017).

A asma é uma condição crônica comum e de escala global, afetando mais de 300 milhões de indivíduos (GINA, 2017; MASOLI *et al*, 2004). A taxa de mortalidade padronizada por idade global da asma no ano de 2013 foi de 8 em 100 000 indivíduos, causando cerca de 489 000 mortes entre todas as idades (GBD 2013 - Mortality and Causes of Death Collaborators, 2014). Da mesma forma a asma foi a 32a condição de saúde a causar maior número de anos perdidos de vida (*years of life lost* – YLLs) (GBD 2013 - Mortality and Causes of Death Collaborators, 2014; LOZANO *et al*, 2012). As estimativas globais da prevalência de asma variam de forma expressiva, sobretudo quanto aos diferentes métodos utilizados para definir a doença e quanto a idade avaliada. Essa variação era atribuída a falta de critérios padronizados e específicos, porém para crianças o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) criou um protocolo padrão para avaliação de asma e sintomas relacionados (ASHE *et al*, 1995).

Segundo dados da fase III do ISAAC a prevalência global de chiado no peito nos últimos 12 meses de vida aos 13-14 anos de idade foi de 14,1% e de 11,5% na idade de 6-7 anos (LAI *et al*, 2009). Apesar de termos medidas globais da prevalência de asma e sintomas relacionados, há uma grande variação nas prevalências aos 13-14 anos de idade no mundo, sendo a prevalência de presença de asma alguma vez na vida de 5,1% no norte e oriente europeu até 22% na Oceania (LAI *et al*, 2009; PEARCE *et al*, 2007).

As diferenças na prevalência entre os países são ainda maiores na idade adulta. A prevalência de diagnóstico médico de asma variou de 0.2% a 21% na idade adulta (TO *et al*, 2012). Quando do uso de um indicador menos restritivo, como a presença de chiado no peito, essa diferença persistiu apresentando valores de 8,6% até 27,4% (TO *et al*, 2012). Nesse mesmo estudo, o Brasil esteve entre os 5 países com maiores prevalências de diagnóstico clínico de asma (13,0%) e de chiado no peito (22,6%)(TO *et al*, 2012).

Não somente em questões pontuais de prevalência, mas a asma e seus sintomas tiveram um crescente aumento nos últimos anos, sobretudo em países onde a prevalência era baixa (WILMER *et al*, 2015; SEARS, 2014;

WEHRMEISTER *et al*, 2012; FIORI *et al*, 2012; LOTUFO & BENSON, 2012; PEARCE *et al*, 2007; ASHER *et al*, 2006; EDER *et al*, 2006). Por fim, salienta-se seu impacto econômico, entre 2002 e 2007 cada indivíduo com asma nos Estados Unidos custou aproximadamente US\$ 3300 em gastos médicos, perda de produtividade e mortes precoces (LOFTUS & WISE, 2015; BAHADORI *et al*, 2009).

Segundo dados do DATASUS, de janeiro a junho de 2017 o número de internações hospitalares por asma no Brasil chegou a 47.194, sendo a maioria (19.062) na região Nordeste. Esse número é muito similar ao número de internações por asma no mesmo período do ano anterior (47.782) e cerca de metade (49,7%) do encontrado para o ano de 2016 (94.949 internações hospitalares) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Em Pelotas, dados provenientes da coorte de nascidos vivos de 1993 demonstram que 13,5% dos indivíduos apresentou episódios de chiado no peito no último ano aos 11 anos de idade e 12,1% aos 15 anos. Além disso, 29,5% apresentou diagnóstico de asma alguma vez na vida aos 15 anos (WEHRMEISTER *et al*, 2015).

Diversos são os fatores de risco para a ocorrência de asma. Vale destacá-los em dois grupos: fatores biológicos inerentes ao hospedeiro e fatores externos/ambientais. Dentre os fatores biológicos, destacam-se o componente genético, o sexo e a obesidade. Dos fatores externos, os alérgenos, a ocupação, as infecções virais, a desigualdade socioeconômica, a exposição ao tabaco, a poluição do ar e a dieta, exercem importante papel na ocorrência da doença (GINA, 2017; BEASLEY *et al*, 2015; HOLGATE *et al*, 2015; TOSKALA & KENNEDY, 2015; GRABENHENRICH *et al*, 2014; OBER & YAO, 2011; HOLGATE, 1999).

A asma não só é agravada por situações individuais, mas também favorece o acontecimento de outras adversidades em saúde. Indivíduos que apresentam asma ou sintomas relacionados a asma, como chiado no peito, tendem a utilizarem-se da via oral para a respiração, caracterizando assim a respiração oral (KAIRAITIS *et al*, 1999). A via oral para respiração, não é a ideal, por não proporcionar as vantagens da via nasal, sendo essa a primeira via de defesa e forma de melhorar a qualidade do ar inalado, aquecendo e umidificando o mesmo. A respiração oral favorece alterações morfológicas e funcionais em todo o sistema estomatognático. Pacientes asmáticos com

respiração oral possuem alterações significativas nas estruturas e funções do sistema estomatognático, como atresia maxilar, mordida aberta e outras maloclusões (CASTRO *et al*, 2012; LEMOS *et al*, 2009). Tais situações favorecem a ocorrência de outras alterações na saúde oral, sendo necessário seu manejo clínico e etiológico, salientando a importância do controle da asma.

O manejo da asma tem evoluído nas últimas décadas, e uma abordagem individualizada vem sendo adotada para a solução do problema em contrapartida à antiga “receita de bolo”. Essa abordagem prevê a garantia das necessidades do paciente frente a doença e suas manifestações, melhorando de fato sua qualidade de vida (HOLGATE *et al*, 2015; TOELLE & RAM, 2004). Uma vez que a prevenção completa e a cura da asma são metas utópicas, as terapias se baseiam na diminuição da inflamação crônica e o alívio dos sintomas, assim como da obstrução das vias aéreas. As recomendações do *Global Initiative for Asthma (GINA)* indicam o uso de medicamentos no controle de sintomas e na redução de risco. Os medicamentos podem ser categorizados em 3: Medicação de controle, reduzem a inflamação das vias aéreas, são utilizadas para manutenção do tratamento; Medicação para alívio, medicamentos recomendados para uso em crises e exacerbações, tem o intuito de amenizar ou solucionar os problemas causados por um surto e; Terapia complementar para indivíduos com asma severa, utilizada em pacientes com sintomas persistentes ou que a terapia convencional não soluciona os problemas causados em um surto (GINA, 2017).

Basicamente, os medicamentos de tratamento prolongado incluem os corticosteroides inalatórios, os agonistas de receptores β -adrenérgicos de longa ação (*long-acting β -adrenergic receptor agonist-LABA*), antagonistas muscarínicos de longa duração, antonistas de receptores leucotrienios (*leukotriene receptor antagonist – LTRAs*) além de broncodilatadores de curta ação (*short-acting bronchodilators – SABA*), esses usados apenas para alívio dos sintomas (GINA, 2017; HOLGATE *et al*, 2015). Apesar dos medicamentos de tratamento apresentarem bons resultados no controle e manejo da doença e diminuírem a necessidade de SABAs nenhum se mostrou capaz de alterar a história natural da doença (MURRAY, 2008). Quanto a sua recomendação, os medicamentos e as estratégias a serem adotadas são alteradas de acordo com as características individuais, porém uma série de abordagens-padrão são

propostas pelo GINA, separadamente para adultos/adolescentes e crianças (GINA, 2017).

Os medicamentos antiasmáticos de forma geral apresentam pequenos efeitos adversos na saúde geral, porém seu efeito na cavidade bucal tem importantes implicações (ROCHELESFSKY *et al*, 2007; BUHL, 2006). Os medicamentos antiasmáticos favorecem uma diminuição no fluxo salivar, alteração na composição da saliva, alteração do pH oral abaixo do crítico para desmineralização do esmalte (pH=5,5) e aumento na frequência de deposição de biofilme dental (BRIGIC *et al*, 2015; ALAKI *et al*, 2013; SANTOS *et al*, 2012; PAGANINI *et al*, 2011; SAG *et al*, 2007). O uso de medicamentos para controle e tratamento da asma parece ser determinante na alteração do equilíbrio do processo dinâmico de desmineralização e remineralização dentária, favorecendo ocorrência da cárie dentária.

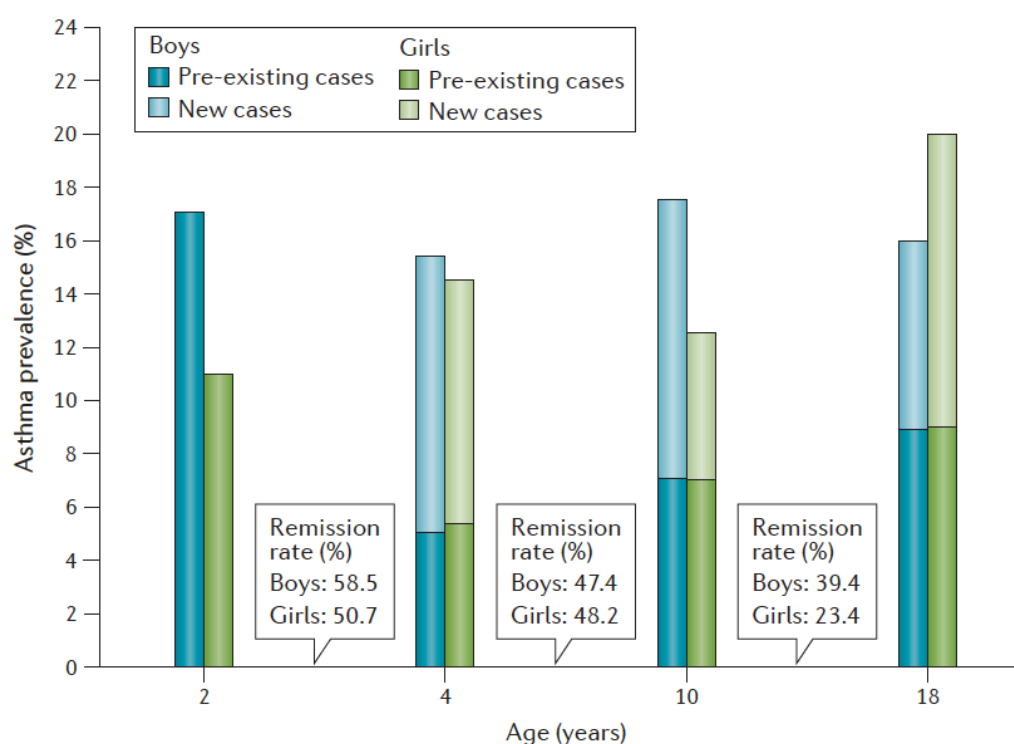


Figura 2.1.1 – Proporção de crianças e adolescentes com asma na coorte de nascimentos de Isle of Wight. A proporção de novos casos (transição positiva) é representada pelas barras com sobra clara em cada acompanhamento. Nas caixas entre as barras temos a porcentagem de indivíduos que tiveram remissão da doença (transição negativa). *Figura retirada do artigo de Holgate et al, 2015.*

2.2- Cárie dentária – Epidemiologia e Patogênese

A cárie é uma doença crônica multifatorial, biofilme bucal (comunidades biológicas estruturadas com um elevado grau de organização, formadas por colonizações bacterianas e seus produtos) dependente, modificada por açúcar, a qual ocasiona um desequilíbrio no dinâmico processo de desmineralização-remineralização dos tecidos dentais (PITTS *et al*, 2017). O termo cárie dentária geralmente é designado as lesões causadas pelo processo da doença, porém além disso a doença é um processo contínuo que impacta diretamente em aspectos funcionais, estéticos e na qualidade de vida relacionada a saúde (PITTS *et al*, 2017; HAAG *et al*, 2017; SELWITZ *et al*, 2007).

Os mecanismos biológicos da patogênese da doença cárie estão bem descritos, pelo mecanismo de desequilíbrio homeostático entre a microbiota bucal, formando biofilme, e os tecidos dentais, uma vez que os tecidos calcificados são afetados. Esse desequilíbrio ocorre a partir da formação de um biofilme microbiano cariogênico sobre os tecidos mineralizados dentais na presença de carboidratos ricos em açúcar. Apesar da formação de biofilme ser um processo natural e parte essencial para formação da lesão cariosa, a presença de biofilme por si só não é indicativo de doença. Devido uma característica multifatorial da doença, esse evento não pode ser considerado de maneira independente. Conceitos modernos incluem a influência de fatores comportamentais, sociais e psicológicos assim como os biológicos na ocorrência da doença. Assim, podemos descrever a cárie como uma doença mediada por biofilme atribuída a comportamentos que envolvam a alta ingestão de carboidratos em combinação com a baixa higiene oral e inadequada exposição ao flúor (PITTS, 2017; SELWITZ *et al*, 2007). Pela sua multiplicidade, foi proposto um conceito ecológico do biofilme, onde fatores externos atuam ativamente na ação sobre o produto bacteriano e consequente desenvolvimento de lesões cariosas. Esse conceito fica claro no esquema desenvolvido por PITTS e colaboradores, 2017 (figura 2.2.1) (PITTS *et al*, 2017).

Em conceitos biológicos, as lesões cariosas são o resultado da desmineralização dos tecidos duros dentais por ácidos, formados pela metabolização de carboidratos fermentáveis por bactérias presentes no

biofilme. Esses ácidos diminuem o pH local, abaixo do de 5,5 (pH crítico para desmineralização das estruturas rígidas do dente) desmineralizando a superfície dentária. Essa desmineralização ocorrendo de forma contínua, promove uma degradação progressiva dos tecidos duros. Quando há uma quantidade suficiente de perda mineral a lesão aparece clinicamente, como uma “mancha” esbranquiçada na superfície dentária, sendo essa ainda passível de reversibilidade sem tratamentos invasivos. Com a contínua ação dos ácidos há a progressão da lesão e cavitações surgem, o próximo passo é consequente amolecimento dos tecidos, atingindo as estruturas em diversos graus de severidade. Se não impedida, a cárie provocará a total destruição dos tecidos dentários, culminando na perda do elemento dentário (PITTS *et al*, 2017; SELWITZ, 2007; FEJERSKOV, 1997).

Para a manutenção da saúde dentária, o equilíbrio do processo de remineralização é fundamental, sendo a saliva parte essencial do mesmo. Através da saliva são repostos os minerais necessários para que ocorra a remineralização das estruturas dentárias. Além disso, o fluxo salivar tem importante papel de limpeza, agindo diretamente sobre o biofilme não permitindo sua organização e maturação. Outra importante ação da saliva é seu efeito “tampão” de modo a neutralizar o pH na cavidade bucal. A saliva também contém fatores de defesa inatos, importantes enzimas são encontradas na saliva (lactoferina, histatinas, entre outras). Por fim, possui fatores de defesa específicos, formado por um conjunto de imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) atuando como sistema de defesa contra a flora bacteriana bucal (PITTS *et al*, 2017; LENANDER-LUMIKARI & LOIMARANTA, 2000). Não somente a saliva atua favorecendo a saúde dos tecidos dentários frente aos ácidos bacterianos. O flúor exerce um importante papel neste processo. Os fluoretos são importantes minerais a serem incorporados no processo de remineralização dos tecidos duros dentários aumentando a taxa e a magnitude da remineralização em lesões iniciais (CAREY, 2014; CLARK & SLAYTON, 2014).

É pertinente relembrar que o mecanismo para o desenvolvimento da doença cárie é complexo e não envolve somente questões biológicas. Devem ser pensadas estratégias de prevenção da doença, as quais atentem não somente para o controle de fatores locais, mas principalmente considerando

todos os fatores contextuais, sociais e psicológicos que envolvem indivíduos ou populações e que contribuem para o aumento no risco de doença. Entendendo da complexidade da doença fica fácil observarmos o impacto da mesma em escala global.

As condições orais afetaram juntas no ano de 2010 3,9 bilhões de pessoas no mundo. A cárie não tratada na dentição permanente afetou 35% da população global em 2010 segundo o *Global Burden of Diseases* (GBD), sendo a doença mais prevalente entre as 291 condições avaliadas (KASSEBAUN *et al*, 2015; MARCENES *et al*, 2013). A incidência padronizada por idade de cárie não tratada nos dentes permanentes no ano de 2010 foi de 27.257 casos por 100.000 pessoas (KASSEBAUN *et al*, 2015). Apesar de uma medida global da doença, a carga da doença e sua incidência não é igual em todo globo, apresentando um decréscimo em países de alta renda e um acréscimo em países de média e baixa renda. A cárie não tratada, tida como uma doença de maior manifestação na infância, parece ter seu pico mais tardio atualmente, aos 25 anos, parecendo ser incorreta a afirmação clássica que os baixos níveis de cárie na infância perduram ao longo da vida. Essa perspectiva sugere que os esforços preventivos continuem a serem preconizados por toda a vida e não somente na infância (KASSEBAUN *et al*, 2015).

No Brasil os dados do último levantamento nacional de saúde bucal, o Saúde Bucal Brasil 2010 (SBBBrasil 2010), mostram que a prevalência de indivíduos livres de cárie nas idades entre 15 e 19 anos foi de 23,9% e menor que 1% na faixa entre 35 e 44 anos. Além disso, vale ressaltar a severidade da doença, onde a média de dentes cariados, perdidos ou restaurados devido a cárie (CPO-D) foi de 4,25 e 16,75 para as idades de 15-19 e 35-44 anos, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

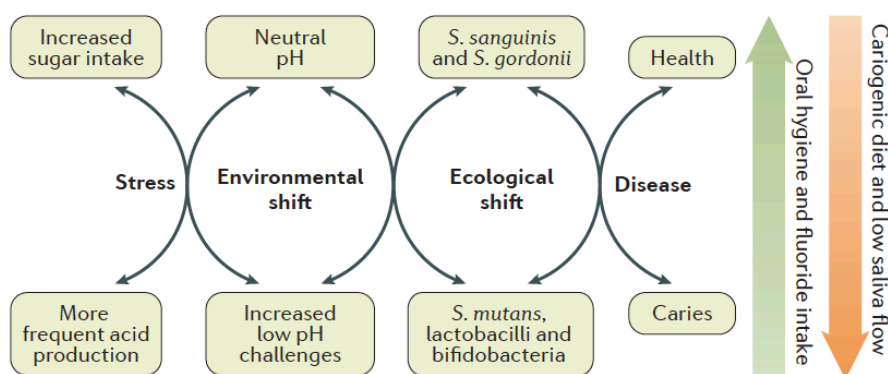


Figura 2.2.1 Hipótese ecológica do biofilme para explicação da etiologia da cárie dentária. Modelo proposto por Pitts *et al*, 2017.

2.3- Relação entre Asma e cárie dentária

Os estudos sobre a associação entre a asma e cárie dentária tiveram início por volta dos anos 80, supondo haver uma relação entre as doenças devido a sua similaridade quanto ao componente crônico que possuem (BJERKEBORN *et al*, 1987; HYPPA & PAUNIO, 1979) uma vez que se manifestam em maior proporção por um padrão de multimorbidade. Os estudos iniciais consideravam somente o diagnóstico médico como fator de exposição da doença. Ao longo do tempo uma série de outros trabalhos foram desenvolvidos tentando entender a associação entre asma e cárie dentária. Os estudos na temática então começaram a explorar a relação do uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária (MEHTA *et al*, 2009; SHASHIKIRIAN *et al*, 2007; WOGELIUS *et al*, 2004; REDDY *et al*, 2003; MELDRUM *et al*, 2001; MCDERRA *et al*, 1998; RYBERG *et al*, 1991). Nesses estudos uma grande heterogeneidade nos resultados foi observada, apresentando evidências inconclusivas quanto a associação da asma e do uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária. Os resultados controversos estavam intimamente ligados as limitações de cada estudo, seja no delineamento, na falta de comparabilidade entre as medidas utilizadas, até no tamanho amostral restrito.

Ao longo do tempo o uso de medicamentos antiasmáticos persistiu sendo sugerido como o principal fator envolvido na relação entre a asma e a ocorrência da cárie dentária. Esse fato se deve a que os medicamentos antiasmáticos, em sua maioria corticosteroides e β -2 agonistas de uso inalatório, provocam a diminuição do fluxo salivar, levando a redução da

capacidade tampão da saliva, alterando sua composição favorecendo o desequilíbrio no processo constante de des-remineralização dos tecidos dentais facilitando por fim a ocorrência de lesões cariosas. Além disso, os medicamentos antiasmáticos contêm uma alta dose de açúcar, proporcionando uma queda brusca no pH do biofilme, abaixo do pH crítico para ocorrência de lesões cariosa ($\text{pH}=5,5$), e assim, contribuindo ainda mais para a ocorrência de lesões nos tecidos dentais.

Além dos medicamentos antiasmáticos os hábitos de vida das crianças asmáticas parecem ter uma relação com a ocorrência de cárie (TURKISTANI *et al*, 2010). As crianças asmáticas muitas vezes adquirem hábitos deletérios para minimizar os sintomas da asma, como o aumento do consumo de bebidas açucaradas. Outro fator que estaria mediando essa relação se dá pela respiração oral, prevalente em pacientes asmáticos (STENSSON *et al*, 2008). Esse mecanismo compensatório para melhorar a capacidade respiratória induziria determinadas maloclusões (LIONE *et al*, 2015; GÓIS *et al*, 2008), como a mordida aberta anterior, condições bucais essas que predispõe uma maior ocorrência de lesões de cárie dentária.

A fim de sintetizar o conhecimento acerca do tema, no ano de 2010 foram desenvolvidas uma série de revisões (MAUPOMÉ *et al*, 2010; THOMAS *et al*, 2010; TURKISTANI *et al*, 2010; WIDMER, 2010). Maupomé e colaboradores incluíram em sua revisão artigos observacionais, sendo que o delineamento mais identificado pelos autores foi o de caso-controle. Foi identificado que os artigos de caso controles foram mais propensos a não encontrarem associação, porém dentro desses os maiores em termos amostrais, apresentaram uma associação negativa com cárie dentária. O único artigo de base populacional incluído na revisão apresentou uma associação positiva entre as situações (WOGELIUS *et al*, 2002). Nessa revisão os autores concluíram que não havia forte evidência causal entre a asma e cárie dentária (MAUPOMÉ *et al*, 2010). As demais revisões conduzidas no mesmo ano salientaram que há pouca evidência sobre o efeito causal da asma sobre a ocorrência de cárie, porém concluíram que a asma, seja pela sua natureza ou pela farmacoterapia proveniente da doença, seriam fatores diretos ou mediadores do aumento do risco de cárie (THOMAS *et al*, 2010; TURKISTANI *et al*, 2010).

Turkistani e colaboradores relatam em salientam em sua revisão de 27 artigos, as limitações apresentadas pela maioria dos trabalhos incluídos, seja pela pobre exploração e entendimento das complexas etiologias envolvendo ambas situações de saúde ou pela baixa qualidade metodológica e baixo poder estatístico dos estudos até o presente momento. O autor relata que apesar de alguns estudos apresentarem uma pequena ou ausência na relação causal entre as duas situações, mesmo com uma série de limitações os estudos induzem a uma plausível relação. Indicando que pacientes asmáticos, seja por um estilo de vida que preza pelo cuidado a doença, seja pelo fato de apresentarem respiração oral ou seja pelo uso de medicamentos antiasmáticos, os quais induzem a uma série de condições bucais, estão predispostos ao estabelecimento da doença cárie (TURKISTANI *et al*, 2010).

No ano de 2011, Alavaikko e colaboradores, apresentaram uma revisão sistemática sobre o tema. A revisão consistiu também de meta-análise e metaregressão para promover uma estimativa global da asma, seus sintomas e medicamentos relacionados na ocorrência de cárie dentária. De um total de 18 artigos sendo 11 fornecendo dados sobre dentição decídua e 15 para dentição permanente, somente um não foi incluído na meta-análise. Foi verificada um *Odds ratio* (OR), OR=2,73 (IC95%: 1,61- 4,64) da relação entre asma e cárie dentária. Uma série de análises estratificadas foram conduzidas devido a heterogeneidade dos estudos. Nas análises estratificadas foi verificado uma certa consistência com o efeito geral encontrado, exceto para duas situações específicas: Análises estratificada dos estudos de coorte e dos estudos classificados como de alta qualidade. Em ambas as análises não houve significância estatística sendo OR=2,50 (IC95%: 0.90 – 6.69) para os estudos de coorte e; OR=1.56 (IC95%: 0,89-2,73) para os considerados de alta qualidade (com 8-9 pontos na *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*). Os autores demonstram que a medida de OR sugere uma forte associação entre asma e a cárie dentária apesar da heterogeneidade das estimativas específicas estratificadas. Além disso, salientam que apesar da associação encontrada, os mecanismos causais permanecem sem o claro entendimento sugerindo a realização de estudos prospectivos de base populacional investigando tal relação e seus possíveis mecanismos causais (ALAVAIKKO *et al*, 2011).

Os estudos realizados após as revisões apresentadas encontram-se na tabela 2.3. Mesmo com a forte recomendação de estudos longitudinais e de base populacional das revisões, os artigos recentes, em sua maioria, têm delineamento transversal com grupo de comparação. Dos 17 artigos propostos 15 tem delineamento exclusivamente transversal. Além disso, são utilizados diferentes critérios para determinação do grupo de indivíduos asmáticos, alguns artigos baseiam-se no auto relato de diagnóstico, porém a maioria leva em consideração o uso de algum tipo de medicação antiasmática. A abordagem utilizando o uso de medicamentos não permite verificar um possível efeito da doença, mas sim o efeito do uso ou frequência da medicação sobre a ocorrência de cárie. Outro fator limitante dos estudos é o pequeno tamanho amostral, não passando de 200 indivíduos na maioria dos estudos.

Foram encontrados apenas dois artigos com delineamento longitudinal (CHUANG *et al*, 2017; VAZQUEZ *et al*, 2011). Ambos os artigos demonstram não haver associação entre o diagnóstico de asma e cárie dentária, contrapondo o proposto por Alavaikko e colaboradores (ALAVAIKKO *et al*, 2011). Porém há um indicativo do uso de medicamentos antiasmáticos como fator de risco para o desenvolvimento de lesões cariosas (VAZQUEZ *et al*, 2011). Chuang e colaboradores, demonstraram em um estudo de coorte retrospectivo que após o ajuste para fatores de confusão incluindo rinite alérgica não houve relação da asma com a cárie dentária. Em contrapartida, quando do uso de medicamentos anti-histamínicos e β -2 agonista independente do tipo de doença, seja asma ou rinite alérgica (condições avaliadas pelo estudo) o uso desses medicamentos esteve relacionado com maiores médias no índice CPO-D, podendo ser essa a explicação de tal relação quando encontrada (CHUANG *et al*, 2017).

Vazquez *et al*. 2011, realizaram uma análise transversal dentro de uma coorte, para tal utilizaram questões propostas pelo ISAAC e permitem uma maior comparação assim como um rigor metodológico na determinação da exposição. Os critérios para determinação do desfecho também são de ampla utilização fazendo o uso do índice proposto pela OMS para avaliar a doença cárie na dentição decídua (índice de dentes cariados perdidos e restaurado – ceo-d). Os autores demonstraram que o diagnóstico de asma ou presença chiado no peito nos últimos 12 meses, não estiveram associados com a cárie

dentária. Porém os sintomas noturnos de asma e o uso de medicação antiasmática noturna estiveram associados com a ocorrência de cárie, OR=1,85 (IC95%: 1;01-3.44) e OR=2,30(IC95%: 1,41-3,73) respectivamente, indicando os fatores decorrentes da asma fatores de risco para o desenvolvimento de cárie na dentição decídua. Apesar da qualidade metodológica, os resultados do estudo não podem ser generalizados uma vez que a população estudada era específica de creches onde havia programas odontológicos preventivos. Portanto, essas diferenças podem não refletir a real situação da população (VAZQUEZ *et al*, 2012).

A maioria dos estudos ainda divergem quanto ao efeito da asma e dos medicamentos antiasmáticos sobre a ocorrência de cárie dentária. Estudos prospectivos e de base populacional ainda são escassos e se fazem necessários. O uso de dados provenientes de coortes de nascimentos é um subterfúgio essencial para o entendimento da relação causal da asma e dos medicamentos antiasmáticos na ocorrência de cárie.

Tabela 2.3 – Artigos sobre associação da asma, sintomas da asma ou uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária encontrados após busca sistematizada, posteriores ao ano de 2011

1º Autor/ Ano/ Local	Delineamento/ Amostra*(idade)	Exposição	Desfecho	Análise estatística	Efeito ajustado (IC 95%)	Confundidores	Conclusão
Chala/ 2017/ Marrocos	Transversal/ 200 – A: 100 e C: 100 (adultos- 36.3 em média)	Auto relato de asma (sim/não)	CPO-D	Regressão de Poisson	PR = 1,39 (1,23- 1,58)	Idade, sexo, nível de educação, ocupação, renda, frequência de escovação, GI e IPV.	Presença de asma esteve associada ao maior número de lesões cariosas
Chuang 2017/ Taiwan	Coorte retrospectiva/ 9038 – A: 1698 e C: 7340 (1 – 9 anos)	Ao menos 4 diagnósticos de asma em 9 anos e no mínimo 2 diagnósticos primários	Visitas ao dentista por motivo de cárie e diagnóstico pelo ICD-9-CM item 521.0 (cárie dentária)	Regressão e Correlação	RR = 1,05 (não apresenta)	Sexo, SES, urbanização, anomalias dento- faciais, problemas no fluxo salivar, uso regular de serviços de saúde e odontológicos, obesidade e rinite alérgica	Não há associação entre diagnóstico de asma e cárie dentária
Heidari/ 2016/ Irã	Transversal/ 85 (entre 3 e 12 anos)	Uso de medicamentos antiasmáticos em 3 formas: Xarope, Tabletes e Spray	CPO-D e ceo- d	Regressão linear	Não há medida de efeito -- Valor de p significativo (p=0.04) para o uso de tabletes	Sexo, idade, Duração da doença, escovação dentária, consumo de açúcar, uso de flúor e xerostomia	Indivíduos que faziam uso de medicação por meio de tabletes tiveram maior número de dentes cariados

Tabela 2.3 – Artigos sobre associação da asma, sintomas da asma ou uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária encontrados após busca sistematizada, posteriores ao ano de 2011. <continuação>

1º Autor/ Ano/ Local	Delineamento/ Amostra*(idade)	Exposição	Desfecho	Análise estatística	Efeito ajustado (IC 95%)	Confundidores	Conclusão
Chellaih/ 2016/ Índia	Transversal/ 110 - A: 55 C: 55 (entre 6 e 14 anos)	Casos definidos como indivíduos utilizando β_2 – agonistas e corticoesteróides como medicação antiasmático	CPO-D	Teste – T e cálculo do Odds Ratio	OR= 6,26 (2,60-14,90)	Houve pareamento por idade	Os indivíduos que utilizaram corticoesteróides inalatórios tiveram 6x chance de desenvolverem cáries do que o grupo controle
Vargas/ 2015/ México	Transversal/ 329.780 – A: 13.218 C: 316.562 (entre 14 e 24 anos)	Auto relato do número de dentes perdidos, cariados e restaurados	Auto-relato de asma (sim/não)	Regressão Logística	Cariados: 0.96 (0.96-0.97) Perdidos: 1.03 (1.01-1.05)	Uso de enxaguatório bucal, número de dentes cariados (para dentes perdidos) e número de dentes perdidos (para dentes cariados)	Indivíduos com maior número de dentes cariados tiveram menor chance de ter asma, indivíduos com mais dentes perdidos tiveram maior chance de ter asma
Ghapanchi/ 2015/ Irã	Transversal/200 A:100 C: 100 (entre 12 e 83 anos)	Pacientes que foram ao Hospital Faghihi com diagnóstico de asma. Duração da doença. Tipo e duração do Uso de medicamentos antiasmáticos. Tipo de respiração	CPO-D	Chi-Quadrado e Mann- Whitney	Não há medida de efeito – valor de $p > 0.05$ para todas situações	Não há	Não houve relação entre asma e cárie
Brigic/ 2015/ Bosnia	Transversal / 200 A: 100 C: 100 (entre 7 e 15 anos)	Tratamento com medicamentos antiasmáticos por no mínimo 2 anos e com asma persistente	CPO-D	Mann-Whitney	Não há medida de efeito – valor de p significativo para o CPO-D total ($p = 0.004$) e componenteariado ($p = 0.004$)	Não há. Pareamento por idade.	Os indivíduos no grupo controle apresentaram uma média significativamente maior que os indivíduos do grupo experimental, 7,46 e 5,99 respectivamente.

Tabela 2.3 – Artigos sobre associação da asma, sintomas da asma ou uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária encontrados após busca sistematizada, posteriores ao ano de 2011. <continuação>

1º Autor/ Ano/ Local	Delineamento/ Amostra*(idade)	Exposição	Desfecho	Análise estatística	Efeito ajustado (IC 95%)	Confundidores	Conclusão
Ehsani/ 2013/ Iran	Transversal/ 90 A: 44 C:46 (entre 3 e 6 anos)	Asmáticos cadastrados no Instituto de pesquisa da Universidade de Tehran, que não utilizassem medicação de uso crônico e que não tinham asma severa.	ceo-d	Não houve para o desfecho cárie dentária, somente regressão linear para o número de colônias de <i>s. mutans</i>	Não há medida de efeito	Não houve	Não há diferença nas médias de ceo-d entre os dois grupos, sendo de 3,34 no grupo de asmáticos e 3,0 no grupo sadio.
Alaki/ 2013/ Arábia Saudita	Transversal/ 60 A:30 C:30 (entre 5 e 13 anos)	Auto relato do diagnóstico médico de asma	CPO-D e ceo-d	Teste-T	Não há medida de efeito	Não houve	Não houve diferença estatística entre nas médias de CPO-D e ceo-d entre asmáticos e sadios.
Godara/ 2013/ Índia	Transversal/ 200 A:100 e C:100 (entre 10 e 45 anos)	Diagnóstico de asma com o uso de antiasmáticos inalatórios por no mínimo 1 ano	CPO-D e CPO-S	Teste-T, ANOVA	OR= 1,04 (0,59-1,82)	Pareado por sexo, idade e raça	Não houve diferença estatística entre os grupos na prevalência de cárie e nos escores médios de CPO-D e CPO-S. Além disso nem a frequência nem a duração do uso de antiasmáticos esteve associada com ocorrência de cárie
Hedge/ 2012/ Índia	Transversal/ 100 A: 50 C:40 (entre 6 e 12 anos)	Com história de asma	CPO-D e; cariado e restaurado para dentes decíduos	Teste-T	Não há medida de efeito. Não houve diferença estatística entre os grupos, p=0.06 para o CPO-D e p=0.84 para o co-d	Não há	Não houve diferença estatística entre nas médias de CPO-D e ceo-d entre asmáticos e sadios.

Tabela 2.3 – Artigos sobre associação da asma, sintomas da asma ou uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária encontrados após busca sistematizada, posteriores ao ano de 2011. <continuação>

1º Autor/ Ano/ Local	Delineamento/ Amostra*(idade)	Exposição	Desfecho	Análise estatística	Efeito ajustado (IC 95%)	Confundidores	Conclusão
Samec/ 2012/ Eslovênia	Transversal/ 440 A: 220 C: 220 (entre 2 e 17 anos)	Indivíduos sobre tratamento para bronquite asmática no Hospital infantil Universitário de Ljubljana, Eslovênia	ICDAS II considerand o d1 e D1 - cariado não cavitado; d2 e D2 – cariado cavitado	Regressão Linear múltipla	Não há medida de efeito. Asma esteve estatisticamente associada em todos modelos de regressão para todas as idades	Idade, frequência de escovação, educação materna, consumo excessivo de doces e bebidas.	Crianças asmáticas que utilizaram medicação antiasmática tiveram uma prevalência maior de cárie na dentição decídua e permanente
Santos/ 2012/ Brasil	Transversal/ 80 A:40 C:40 (entre 10 e 14 anos)	Uso de corticoesteróides inalatórios por no mínimo 3 meses e beta-2-agonistas menos de 1 vez na semana	CPO-D e CPO-S	Mann-Whitney e Chi-quadrado	PR = 1,7 – valor calculado a partir da prevalência de indivíduos com CPO-D >3 em cada grupo. Valor de p para a diferença do valor médio de CPO-D entre os grupos p=0,007	Não há.	Há uma relação do uso de corticosteroides inalatórios com a ocorrência e severidade de cárie dentária.
Botelho/ 2011/ Brasil	Transversal/ 80 A:40 C:40 (entre 3 e 15 anos)	Indivíduos sobre tratamento com corticosteroides ou broncodilatadores	CPO-D e ceo-d	Regresão Logística	OR= 1,27 – calculado a partir do valor de β . Valor de p da regressão para asma (sim/não) p=0.499	Níveis de s. <i>mutans</i> , níveis de Lactobacilli, índice de placa (SOHI) e Idade	Houve associação do número médio de CPOD na idade de 11 anos segundo o teste de Mann-Whitney porém não houve associação quando os pacientes foram considerados asmáticos ou não (variável dicotômica) na análise de regressão ajustada por outros fatores

Tabela 2.3 – Artigos sobre associação da asma, sintomas da asma ou uso de medicamentos antiasmáticos com a cárie dentária encontrados após busca sistematizada, posteriores ao ano de 2011. <continuação>

1º Autor/ Ano/ Local	Delineamento/ Amostra*(idade)	Exposição	Desfecho	Análise estatística	Efeito ajustado (IC 95%)	Confundidores	Conclusão
Paganini/2011/ Brasil	Transversal/ 130 A: 65 C:65 (entre 3 e 15 anos)	Uso contínuo de corticosteroides ou broncodilatadores para crises agudas	CPO-D e ceo-d	Não há relato para comparação da média do CPO e ceo	Não há medida de efeito. Não houve diferença estatística entre os grupos nas diferentes faixas etárias	Não há	Apesar da alteração no fluxo salivar indivíduos com bronquite asmática tiveram uma prevalência de cárie similar aos indivíduos saudáveis
Stensson/2011 / Suécia	Transversal/ 40 A:20 C:20 (entre 18 e 24 anos)	Asmáticos controlados a muito tempo.	Cárie inicial (superfície desmineralizada opaca) e Cárie manifestada (observa-se cavitação a sondagem) e quanto a presença de superfície restaurada	Mann-Whitney	PR=2,33 – calculada a partir da proporção de indivíduos com >9 lesões. Houve diferença estatística entre cárie inicial e cárie inicial proximal e total da experiência de cárie (p=0,02; 0,01 e 0,09 respectivamente)	Não há	Adultos jovens com asma controlada a longo prazo tem maior prevalência de cárie e médias de cárie inicial e cárie inicial proximal maiores que indivíduos saudáveis.
Vazquez/2011/ México	Análise Transversal de uma Coorte/ 1160 (4 e 5 anos)	Considerados asmáticos os indivíduos cujo os pais responderam de forma positivas as questões “seu filho teve chiado no peito nos últimos 12 meses?” e “nos últimos 12 meses, seu filho teve tosse seca pela noite, não associada à resfriado ou infecção respiratória? Ou positiva para a questão “O seu filho teve alguma vez diagnóstico médico de asma?”	ceo-d Dicotomizada em presente ou ausente para análise	Regressão logística	OR=1,24(0,84-1,181) para presença de asma OR=1,04(0,66-1,64) para asma diurna com presença de sintomas OR=1,85(1,00-3,44) para asma noturna com presença de sintomas OR=2,30(1,41-3,73) uso de medicação noturna.	Sexo, consumo de produtos açucarados e frequência de escovação.	Asma não está associada com cárie dentária na dentição decídua. Porém o uso de medicação antiasmática noturna está associado com uma maior prevalência de cárie dentária na dentição decídua

*A: Grupo de pacientes asmáticos, com sintomas relacionados a asma ou grupos “experimentais” os quais fazem uso de medicamentos antiasmáticos. C: Grupo de pacientes saudáveis, sem asma, sintomas relacionados ou não faz uso de medicamentos antiasmáticos.

3. JUSTIFICATIVA:

Apesar da existência de estudos sobre a relação da asma em desfechos na cavidade bucal, algumas lacunas do conhecimento ainda permanecem. O conhecimento sobre a associação entre a asma e a cárie dentária vem sendo estudado ao longo dos anos e é significativo o número de estudos transversais sobre tal relação. As revisões acerca do tema apontam uma influência positiva entre asma e a ocorrência de cárie dental. Apesar disso os resultados baseiam-se, na maioria, em estudos transversais, passíveis de causalidade reversa, sobretudo considerando que ambas doenças possuem caráter crônico e por sua vez compartilham fatores etiológicos comuns. O estabelecimento causal entre essas duas situações crônicas não é claro na literatura, sendo que as revisões que afirmam existir uma relação entre ambas situações são as mesmas que salientam a necessidade de estudos longitudinais de base populacional sobre o tema.

Além disso, a literatura não nos proporciona um conhecimento sólido quanto aos caminhos causais da relação entre asma e cárie. Possíveis mediadores como respiração oral e cuidados em saúde tem seu papel pouco estabelecido. Além disso, os percentuais explicativos dessa relação, não são conhecidos, indicando qual a principal via causal há entre ambas as variáveis, sendo ela direta ou indireta através dos possíveis mediadores propostos.

Mais do que somente a associação, os estudos sugerem que a relação das variáveis se daria por meio do uso de medicamentos antiasmáticos inalatórios, em geral β -inibidores e corticosteroides e pela frequente respiração oral em pacientes com dificuldade respiratória. Essas situações ocasionariam a diminuição de fluxo salivar, redução do pH bucal abaixo do pH crítico para ocorrência de lesões de cárie e consequente modificação de microbiota oral, favorecendo o maior desenvolvimento de microrganismos patogênicos, culminando assim no desenvolvimento de lesões cariosas. Além desses fatores outro fato que parece contribuir na associação da asma com cárie dentária, norteia questões comportamentais. Pais e responsáveis assim como o próprio indivíduo asmático, tendem a preocupar-se mais com relação a doença e negligenciam outros aspectos relacionados a saúde, principalmente quanto a saúde oral. Esse comportamento favorece um menor cuidado com hábitos de saúde bucal e consequentemente maior propensão a desenvolver doenças bucais. Essas associações são inconclusivas em

suas relações causais, uma vez que alguns estudos carecem de rigores metodológicos para tais conclusões

Além dos critérios metodológicos e a natureza dos artigos produzidos até o momento dificultarem o estabelecimento causal de tal relação, a maioria dos estudos é conduzido em poucos pacientes ou em grupos específicos. Esse cenário de baixa representatividade populacional dificulta ainda mais o estabelecimento da relação de ambas situações sobretudo a nível populacional.

A partir do supracitado, salienta-se a necessidade de estudos longitudinais de base populacional frente ao tema. As coortes de nascidos vivos de Pelotas, são umas das poucas coortes mundiais de base populacional com exames de saúde bucal, tornando-se assim uma importante fonte de dados capazes de produzir literatura adequada para sanar as deficiências do conhecimento acerca do tema.

Ademais, com o entendimento que conhecer e determinar os mecanismos etiológicos do processo saúde doença é essencial para o estabelecimento de condutas clínicas e na elaboração de programas e políticas preventivas. O presente estudo é essencial para o estabelecimento das principais vias causais e seus fatores determinantes. O conhecimento da complexa interação de fatores possibilitará o estabelecimento de condutas e medidas específicas para indivíduos asmáticos, promovendo um manejo clínico e preventivo mais eficiente e menos oneroso.

4. OBJETIVOS

4.1- Objetivo Geral

Avaliar a relação da asma e seus sintomas na ocorrência de cárie dentária na dentição decídua e permanente, assim como os possíveis mecanismos causais indiretos dessa relação nos participantes das coortes de nascimento de 1993 e 2004 da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

4.2- Objetivos específicos

- Verificar a influência da asma e seus sintomas até os 4 anos de idade assim como possíveis efeitos crônicos e agudos das variáveis de exposição relacionada a asma na ocorrência de cárie dentária na dentição decídua aos 5 anos de idade nos participantes da coorte de nascimentos de 2004.

- Verificar a influência da asma e seus sintomas na ocorrência de cárie dentária na dentição permanente aos 12 anos de idade nos participantes da coorte de nascimentos de 2004 e aos 18 anos de idade nos integrantes da coorte de nascimentos de 1993.

- Revisar sistematicamente a literatura acerca da influência direta e indireta da asma sobre a ocorrência de cárie dentária.

- Avaliar o possível papel mediador dos medicamentos antiasmáticos, da respiração oral e dos cuidados em saúde oral na ocorrência de cárie dentária da dentição decídua aos 5 anos de idade e na dentição permanente aos 12 e 18 anos de idade.

5. HIPÓTESES

Hipóteses conceituais a serem avaliadas pelos artigos propostos:

a) O risco de desenvolvimento de lesões cariosas na dentição decídua e permanente será aumentado no grupo de indivíduos com diagnóstico médico de asma. Os indivíduos que tem seu diagnóstico mais precoce terão maior ocorrência de cárie dentária

b) O risco de desenvolvimento de lesões cariosas na dentição decídua e permanente será aumentado no grupo de indivíduos que apresentaram chiado no peito;

c) Os indivíduos que apresentarem episódios de chiado no peito em mais de um acompanhamento ou tiverem chiado no peito persistente terão maior risco de desenvolvimento de lesões cariosas em ambas as dentições, decídua e permanente.

d) o uso de medicamentos antiasmáticos favorecerá a ocorrência da cárie dentária, havendo um gradiente em relação ao tempo de uso do medicamento;

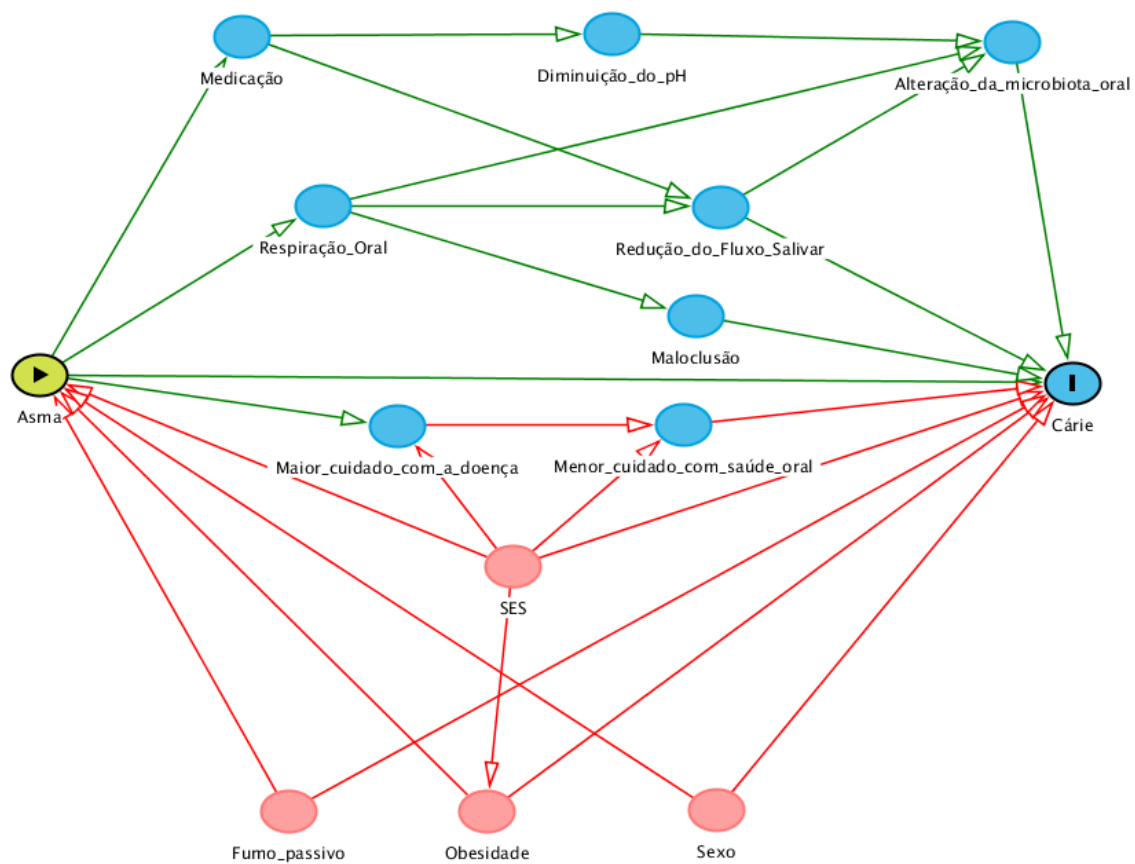
e) indivíduos os quais possuem asma tem maior ocorrência de lesões de cárie dentária em diferentes populações e em diferentes idades;

f) a maior parte do efeito da asma na cárie dentária será mediado pelo uso de medicamentos antiasmáticos. Os demais mediadores: menor atenção a saúde oral e respiração oral, explicarão apenas uma parcela pequena do efeito indireto da asma sobre a cárie dentária.

g) não há efeito direto dos sintomas de asma sobre a ocorrência de cárie dentária.

6. MODELO CONCEITUAL

Modelo Hipotético geral de relação causal entre Asma e Cárie – *Direct Acyclic Graph* (DAG)



O modelo construído é baseado na presente literatura acerca da relação da Asma e cárie dentária, assim como os determinantes individuais de cada condição, os quais possam influenciar a exposição e desfecho de forma a serem confusoras dessa associação. Outras variáveis que pudessem ser consideradas confusoras das variáveis mediadoras também foram avaliadas para serem incluídas como *post-confounder*.

Os caminhos pelos quais a asma pode afetar a ocorrência de cárie dentária são: por via direta sendo a asma *per se* aumente o risco de cárie; através do uso de medicamentos antiasmáticos esses atuam de duas formas, primeiramente pela redução do fluxo salivar que os mesmos proporcionam (SAG *et al*, 2007;) e segundo por possuírem uma maior quantidade de açúcares para a maior aceitação do uso do paciente, consequentemente causando uma diminuição do pH bucal abaixo do pH crítico para desenvolvimento de lesões cariosas (5,5); pela respiração oral, indivíduos asmáticos são mais predispostos a serem respiradores orais (STENSSON *et al*, 2008), a respiração oral por sua vez desencadeia uma série de situações como maloclusões (LIONE *et al*, 2015; GÓIS *et al*, 2008; LOFSTRAND-TIDESTROM *et al*, 1999), alteração da microbiota oral e redução do fluxo salivar (WIDNER, 2010) situações que favorecem a ocorrência de cárie e; por um maior cuidado com a doença, promovendo um menor cuidado com as demais situações de saúde, incluindo a saúde oral.

Nessa relação temos determinantes comuns da ocorrência da doença, sendo esses possíveis confundidores da associação entre asma e cárie dentária. A influência do status socioeconômico (SES)(BOING *et al*, 2014) é evidente para ambas as doenças, sendo que há clara influência da renda e escolaridade para ocorrência de ambas doenças. Além disso o sexo, parece exercer uma influência sobre tal relação, sendo as meninas tendo menor ocorrência de ambas doenças (LEYNAERT *et al*, 2012; BOING *et al*, 2014; LUKACS, 2011). Por fim, o fumo materno também é considerado um possível confusor, uma vez que está associado com a ocorrência de asma (TANAKA *et al*, 2017) e parece estar associado na ocorrência de cárie dentária, sobretudo na primeira infância (BERNABÉ *et al*, 2017).

7. METODOLOGIA

Serão apresentados os procedimentos metodológicos que já foram e serão adotados para a construção de todos os artigos que compõe o presente projeto de tese. A coleta majoritária de dados dos artigos originais já foi realizada e é oriunda de diversos acompanhamentos das coortes de nascimento de Pelotas dos anos de 1993 e 2004. Nesse volume não abordaremos todas as questões que nortearam a realização das coortes e seus acompanhamentos, as informações pertinentes a construção dos artigos que já foram realizadas serão referenciadas. Esse volume visa salientar a forma que os artigos serão desenvolvidos, sobretudo quais os acompanhamentos serão utilizados, quais foram os participantes de cada acompanhamento, a seleção das variáveis e seus métodos de análise. Com a finalidade de atender os objetivos de cada artigo, os quais foram descritos na sessão 4 do presente projeto, os artigos serão descritos separadamente dentro desta sessão.

7.1 - Artigo 1 – Revisão sistemática

O primeiro artigo proposto visa revisar a literatura acerca da relação direta entre a asma e a cárie dentária e mecanismos mediadores dessa relação, a fim de entender o mecanismo causal de relação entre ambas situações crônicas. Para tal objetivo será desenvolvida uma revisão sistemática da literatura nas bases de artigos científicos *PubMed Central*, *Scopus*, *Web of Knowledge (ISI)* e Biblioteca Virtual da Saúde/Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (BVS/LILACS). Primeiramente houve a construção de um caminho de busca de artigos que contenham asma e/ou uso de medicamentos antiasmáticos como exposição para o desfecho cárie dentária. Para a construção dos caminhos foram utilizados termos *Medical Subject Heading (MeSH)* e termos correlatos. A busca foi realizada de forma a abordar o máximo de artigos por cada item específico (exposição e desfecho) e posteriormente unidas para a restrição do assunto de interesse. Para o desfecho serão utilizados termos como: *caries* e *dental caries*; para a exposição: *asthma*, *wheezing*, *breathlessness*, *anti-asthmatic agents*, e *dry powder inhaler*. A busca dos artigos já foi realizada e a quantidade de artigos encontrados e o caminho de busca para cada base de dados pode ser identificado na tabela 7.1.

Os demais passos para a construção da revisão serão os seguintes: leitura dos títulos e resumos; identificação de artigos que preencham os critérios de inclusão e aquisição dos textos na íntegra. Não serão usados limites para a data de publicação. Serão incluídos todos artigos observacionais e eventualmente ensaios clínicos e que tenham a asma, seus sintomas ou possíveis mediadores como exposições para a ocorrência de cárie dentária, a fim de melhor predizermos o impacto da asma na cárie dentária. Não serão incluídos artigos com delineamento transversal a fim de obtermos artigos com maior nível de evidência quanto a qualidade metodológica para o estabelecimento de uma possível relação causal. Não haverá restrição quanto a idade dos participantes. Todo esse processo será realizado em duplicidade entre dois avaliadores, em caso de divergência as decisões de inclusão do artigo serão feitas por consenso.

Os artigos selecionados serão avaliados quanto a qualidade metodológica seguindo o *The Critical Appraisal Checklist*, recomendado e indicado pelo *Joanna Briggs Institute (Checklist for cohort studies)*. A avaliação será feita em duplicidade. Este *checklist* é composto por 11 questões, as quais os revisores atribuem respostas positivas ou negativas (Sim, não) ou inconclusivas (Não está claro, não se aplica), as quais são classificadas como “não”. Será calculada uma pontuação geral de cada artigo para avaliarmos a qualidade de cada estudo. Esta pontuação será baseada no número de respostas positivas obtidas nas questões. Posteriormente os artigos serão classificados em: baixa, 0 a 3 pontos; moderada, 4 a 7 e; alta, 8 a 11 pontos.

Por fim, se possível, será realizada meta-análise e meta-regressão a fim de obtermos uma estimativa geral do efeito da asma na ocorrência de cárie dentária. Serão também realizadas análises estratificadas e de subgrupos pelos diferentes delineamentos e níveis de qualidade metodológica dos artigos incluídos.

Base	Caminho de busca final	Artigos Encontrados
PubMed	((((((("Asthma"[Mesh]) OR "Respiratory Sounds"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh])) OR asthma) OR wheezing)) OR breathlessness)) AND (((("Dental Caries"[Mesh] OR "Dental Caries Susceptibility"[Mesh])) OR caries)	152
Scopus	ABS(asthma OR wheezing OR breathlessness OR "respiratory hypersensitivity") AND ABS(carries)	112
Web of Science (ISI)	TS=(asthma OR wheezing OR breathlessness) AND TS=(carries)	107
LILACS	(tw:(carries)) AND (tw:(asthma))	142

Os caminhos possuem diferentes termos devido a característica de cada base de dados, assim como seu operadores booleanos específicos.

6.2 – As coortes de Nascimentos de Pelotas, RS. Anos de 1993 e 2004.

As coortes de nascimento da cidade de Pelotas formam um dos conjuntos de inquéritos longitudinais de saúde mais importantes do mundo. Atualmente existem quatro coortes em andamento, iniciadas nos anos de 1982, 1993, 2004 e 2015. Sendo a coorte de 2015 a pioneira em avaliar as gestantes dos participantes ainda no período pré-natal, tendo informações mais precisas do período de gestacional do indivíduos integrantes.

A coorte de 1993 é a segunda das coortes de nascimentos da cidade de Pelotas. Avaliou todos os indivíduos nascidos vivos na cidade de Pelotas, RS e no Bairro Jardim América da cidade de Capão do Leão, RS (bairro contíguo a Pelotas e pertencente ao município de Capão do Leão, foram incluídos os seus moradores a fim de comparabilidade entre as coortes). No ano de 1993 foram identificados 5265 nascidos vivos na cidade, destes 5249 fizeram parte da coorte (99,97% de abrangência) nas cinco maternidades da cidade. Os indivíduos foram acompanhados no período dos 3, 6 e 12 meses de idade. Após o primeiro ano, houve acompanhamento somente aos 4 anos dos participantes. Esse acompanhamento teve seu foco no desenvolvimento psicomotor, asma e algumas injúrias. Aos 6 anos de idade dois subestudos foram realizados, a fim de verificar as condições relacionadas a asma e saúde oral. No ano de 2002, outro subestudo foi conduzido, com a intenção de verificar desfechos relacionados à composição corporal dos indivíduos. O primeiro acompanhamento visando avaliar todos os indivíduos do inquérito

inicial aconteceu aos 11 anos de idade dos mesmos, abordando fatores de risco para doenças crônicas, questões de hábitos de vida e condições socioeconômicas. Nesse ano também tiveram alguns subestudos sendo realizados, como o acompanhamento de saúde oral. Apesar de 11 anos se passarem sem toda amostra ser avaliada, as taxas geral de acompanhamento foram de 87.5% (VICTORA *et al.*, 2008). Após isso, o acompanhamento seguinte deu-se aos 15 anos de idade dos participantes, no ano de 2008, nessa idade se identificaram 148 óbitos da coorte original, e dos que ainda sobreviviam 4325 foram avaliados, gerando um total de 85.7% de taxa de acompanhamento.

Posteriormente uma nova avaliação dos indivíduos pertencentes a coorte de 1993 ocorreu no ano de 2011. Aos 18 anos dos participantes o acompanhamento foi realizado integralmente na clínica do Centro de Pesquisas Amílcar Gigante, diferentemente dos inquéritos passados, majoritariamente domiciliares. Dos indivíduos localizados (4563 da coorte inicial) 4106 foram avaliados. Foram avaliadas questões sobre saúde mental, composição corporal, fatores de risco para NCDs e capital humano em toda amostra. Juntamente com o inquérito geral, 4 subestudos foram realizados: Deutério, Exame qualitativo sobre obesidade, Músculo adutor do polegar e Saúde Oral. Este último subestudo contou com a participação de 1019 indivíduos (GONÇALVES *et al.* 2014). O fluxograma dos acompanhamentos está na figura 7.1, extraída do artigo metodológico da coorte de nascimentos em questão. As últimas avaliações com os indivíduos pertencentes a coorte de 1993 ocorreu nos anos de 2015-2016

A terceira coorte de Pelotas teve início no ano de 2004, neste ano nasceram 4.558 crianças de mães que residiam na zona urbana da cidade de Pelotas e no Jardim América. Dos 4.263 nascidos vivos, 4231 foram avaliados dentro das primeiras 24 horas e formaram, então, o número de participantes iniciais da coorte. A coorte inicial teve por objetivo maior avaliar a magnitude das mudanças na saúde materna e infantil e seus determinantes. A periodicidade da avaliação de toda amostra aumentou significativamente em relação a última coorte de 1993, sendo que já aos 3 meses de idade houve o primeiro acompanhamento geral. Subsequentemente os indivíduos foram acompanhados aos 12, 24 e 48 meses de vida. Essa mudança se deu

especialmente pelo interesse da avaliação do impacto de exposições precoces em desfechos de saúde e avaliar inequidades em condições de saúde. As taxas de acompanhamento destes 3 acompanhamentos foram 94,0%, 93,5% e 92,0% respectivamente (SANTOS *et al*, 2011).

No ano de 2010 e 2011, foi conduzida a sexta avaliação dos indivíduos pertencentes a coorte de 2004. Nesse acompanhamento dos 4231 participantes inicialmente avaliados, 3722 foram localizados. Tendo conhecimento que 95 crianças vieram a óbito no período, a taxa de acompanhamento geral foi de 90%. Todos os participantes foram avaliados quanto a: saúde geral, dieta, estilo de vida das famílias, condições de moradia, hábitos de saúde, suporte médico, qualidade de vida, medidas antropométricas, composição corporal, atividade física, espirometria, pressão sanguínea, histórico de injúrias e acidentes, saúde mental e avaliação da cognição dos participantes (SANTOS *et al*, 2014). O Fluxograma dos acompanhamentos até os 6 anos pode ser observado na figura 7.2.

O último acompanhamento geral da coorte de 2004 ocorreu no ano de 2015 entre os meses de fevereiro e setembro. Foram avaliados 3.566 indivíduos, atingindo uma taxa de acompanhamento de 86,6%. Este acompanhamento foi realizado nas dependências do prédio B do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. As perguntas referentes as situações avaliadas foram divididas em blocos dentro de questionários. Foram aplicados questionários direcionados a mãe e ao adolescente, além disso, foram feitas avaliações antropométricas, de composição corporal, pressão arterial, atividade física, entre outros.

Detalhes de ambas as coortes podem ser encontrados em publicações prévias da metodologia empregada nos acompanhamentos de saúde (VICTORA *et al*, 2008; SANTOS *et al*, 2010; GONÇALVES *et al*, 2014; SANTOS *et al*, 2014). Desfechos específicos com suas metodologias detalhadas assim como sub-estudos realizados com amostras das coortes são extensos na literatura.

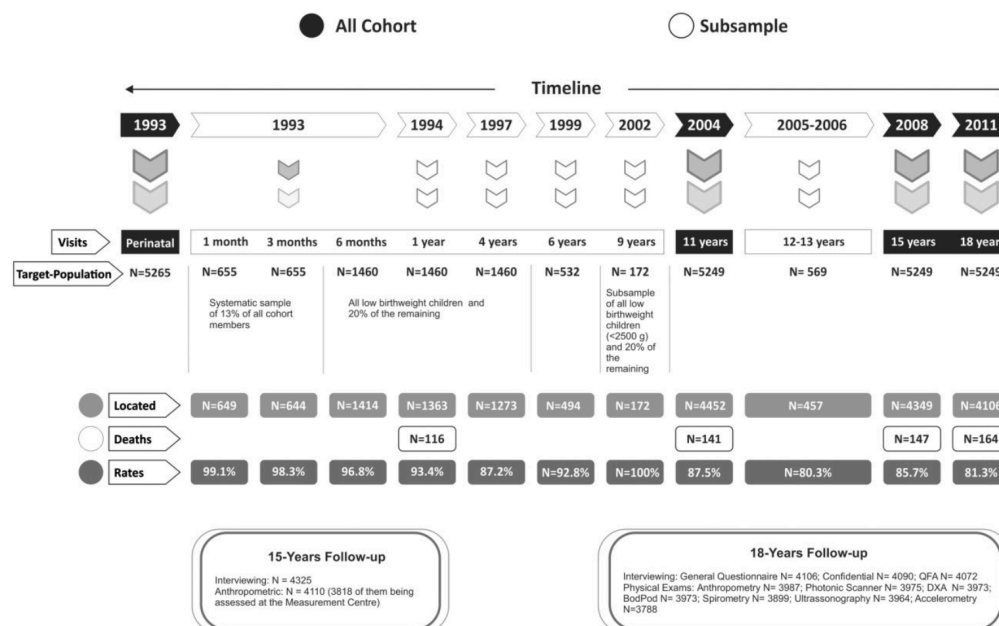


Figura 7.1 – Fluxograma dos acompanhamentos da coorte de 1993, até os 18 anos. Conforme Gonçalves *et al.*, 2014.

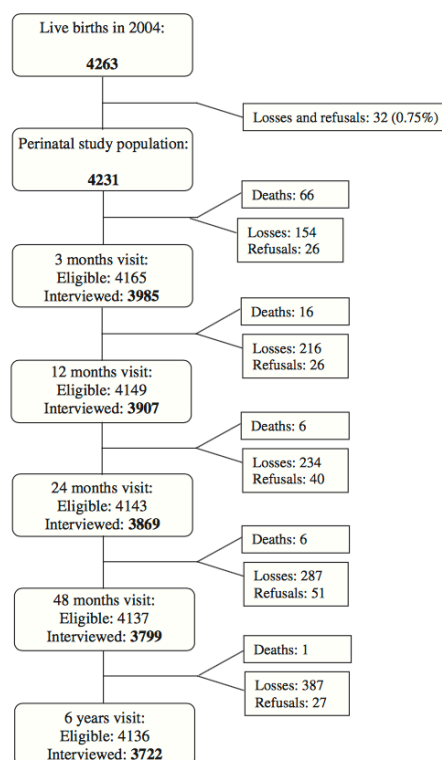


Figura 7.2 – Fluxograma dos acompanhamentos da coorte de 2004, até os 6 anos. Conforme Santos *et al.*, 2014.

7.2.1 Os estudos de saúde bucal da coorte de 1993

Os estudo referentes a saúde bucal dos participantes da coorte são 4, sendo 1 com apenas por informações autorreferidas. A primeira avaliação deu-se aos 6 anos de idade no ano de 1999. O objetivo inicial foi verificar o efeito de fatores sociais, biológicos e comportamentais na prevalência e severidade de cárie dentária e maloclusões. A amostra do acompanhamento de saúde bucal foi proveniente da subamostra do acompanhamento realizado com 20% da amostra inicial no ano de 1998, a qual recrutou 1.273 indivíduos. Desta uma subamostra de 400 indivíduos foi requerida. Além dos exames realizados nas crianças, os responsáveis responderam um questionário estruturado sobre os hábitos, comportamentos de saúde oral, dor dentária e uso de serviços odontológicos. Tanto os exames quanto a aplicação dos questionários foram realizados na residência do participante. O exame incluiu o diagnóstico de lesões de tecidos moles, condição da coroa dentária (cárie dentária) e avaliação da oclusão. Os exames foram realizados por 3 pares contendo 1 dentista e 1 entrevistador. Ao decorrer do estudo as perdas foram definidas quando impossíveis de contatar após 4 tentativas, resultando em 38 indivíduos perdidos. Somadas as perdas, foram 3 recusas, gerando um número amostral final de 359 (89,8% de taxa de participação)(PERES *et al*, 2010; PERES *et al*, 2014).

O segundo estudo de saúde bucal da coorte de 1993 deu-se aos 12 anos de idade dos indivíduos (idade índice segundo a OMS)(WHO,1997). Os 359 participantes do primeiro ESB aos 6 anos foram contatados a participar da segunda avaliação. Novamente conduzida por meio de um questionário e exames odontológicos. O questionário avaliou questões referentes ao uso de serviços odontológicos, história de dor dentária e os comportamentos relacionados a higiene oral. Os exames clínicos incluíram o diagnóstico de fluorose dentária, traumatismos dentários, cárie dentária, sangramento gengival, maloclusões e anomalias dentofaciais. Além disso foi aplicado o instrumento *Oral impacts on Daily Performance (OIDP)* para avaliar qualidade de vida relacionada a saúde oral. Para o estudo foram utilizadas 4 equipes compostas de 1 examinador e 1 entrevistador. Dos 359 participantes contatados 339 foram avaliados (PERES *et al*, 2010; PERES *et al*, 2014).

O terceiro e último ESB da coorte de 1993 ocorreu concomitantemente ao acompanhamento de saúde geral e outros desfechos de todos participantes da coorte. Uma amostra maior foi obtida nesse estudo, a subamostra desse acompanhamento foi composta por participantes que compareceram ao centro de pesquisa para o acompanhamento geral da coorte em horários específicos da manhã e da tarde, os agendamentos dos participantes era feito de modo aleatório. A amostra final deste acompanhamento foi composta de 1014 adolescente, sendo 307 participantes do ESB aos 6 anos de idade e 301 do ESB aos 12 anos de idade. O acompanhamento aos 18 anos foi realizado por um único examinador previamente calibrado, nesse acompanhamento foi realizado o exame das condições da coroa dentária a fim de avaliar a ocorrência de cárie dentária e o número de dentes presentes na cavidade oral. Juntamente com o exame um questionário foi aplicado aos participantes com questões sobre uso de serviços odontológicos, frequência de higiene oral e auto-percepção de saúde oral. No questionário também foram perguntadas questões sobre auto-relato de experiência de cárie dentária e do auto-relato do número de dentes presentes na cavidade oral, questões essas realizadas a fim de comparar com os exames, o qual era o foco principal do estudo (SILVA *et al*, 2014).

Os exames de cárie dentária em todos os acompanhamentos foram conduzidos segundo os critérios estabelecidos pela OMS determinados no manual *Oral Health Surveys-Basic Methods 4th ed* (WHO, 1997).

7.2.2 Os estudos de saúde bucal da coorte de 2004

Até o presente momento foi realizado apenas um acompanhamento de saúde oral na coorte de 2004. No ano de 2009, aos 5 anos de idade foi realizado em uma subamostra da coorte, proveniente das crianças que foram acompanhadas aos 4 anos de idade, avaliando a saúde oral dos indivíduos por meio de um questionário e de exames odontológicos. O levantamento realizado no domicílio o qual o participante residia. Neste acompanhamento foram avaliados 1.129 indivíduos, dos 1303 amostrados no ano anterior, os quais foram base para a amostra do estudo e saúde oral.

O questionário foi aplicado em forma de entrevista, na residência das crianças e em horário pré-agendado, sendo dirigido à mãe ou responsável. Informações sobre a percepção de saúde bucal das crianças, acesso e uso de serviços odontológicos, dor de origem dentária, hábitos relacionados à alimentação e higiene bucal, medo odontológico, além de questões relativas à saúde bucal materna, foram investigadas. Da mesma forma que o questionário exame clínico visual ocorreu na residência das crianças, obedecendo a uma rotina previamente estabelecida de acordo com o treinamento e seguindo a ordem da ficha clínica. Os exames odontológicos foram realizados com objetivo de avaliar a cárie dentária na dentição decídua, presença de pigmentações dentárias extrínsecas, problemas oclusais, lesões de tecidos moles, o estágio de erupção dos primeiros molares permanentes e condição da higiene da criança pela presença de placa.

Foi planejado um novo acompanhamento quando os indivíduos tivessem 12 anos. Este levantamento está sendo realizado atualmente. O estudo ocorrerá entre os meses de abril e setembro de 2017. Nele serão avaliados os indivíduos pertencentes da coorte que foram avaliados no ano de 2009. O acompanhamento será realizado no domicílio dos participantes, com agendamento prévio. Para a realização dos exames de saúde bucal nove cirurgiões-dentistas, pós-graduandos em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, e sete entrevistadoras, farão parte da equipe de coleta. Toda a equipe foi treinada e os examinadores calibrados para as seguintes situações de saúde oral: defeitos de desenvolvimento de esmalte não-fluoróticos, erosão dentária, fluorose dentária, traumatismos, restaurações (qualidade, falha e razão da falha), oclusopatias e cárie dentária. A concordância interexaminador obtida através do coeficiente Kappa variou de 0,83 a 0,95 para cárie dentária. O desfecho cárie dentária será avaliado através do Índice CPO-S, índice que considera superfícies cariadas, perdidas e restauradas de dentes permanentes, de acordo com os critérios sugeridos pela Organização Mundial da Saúde no manual *Oral Health Surveys-Basic Methods 5th ed* (WHO, 2012). O índice será adaptado quando da presença de dentes decíduos, sendo assim o uso do índice ceo-s, o qual é o equivalente do CPO-S, para a dentição decídua. Dessa forma, mesmo os indivíduos possuírem majoritariamente a

dentição permanente completa, casos em que algum dente decíduo se faça presente, também será avaliado.

7.3 Artigo 2 – Influência da asma e seus sintomas na cárie dentária da dentição decídua

Será desenvolvido um estudo longitudinal prospectivo com intuito de identificar os efeitos do relato de: diagnóstico de asma, presença de sintomas de sibilância (chiado no peito) e o uso de medicamentos antiasmáticos na primeira infância na ocorrência de cárie da dentição decídua aos 5 anos nos participantes da coorte de 2004. A amostra do estudo será composta por indivíduos participantes dos acompanhamentos de 12, 24 e 48 meses e do sub-estudo de saúde bucal aos 5 anos com $n=1129$.

7.3.1 Cálculo do Poder estatístico

Este artigo se baseia em dados já coletados, devido a isso foi verificado o poder estatístico para associação teste de associação entre o chiado no peito e a presença de cárie dentária. Tendo um n amostral de 1129 indivíduos considerou-se a prevalência de exposição de 28%, esses dados são da proporção de indivíduos expostos (que apresentaram chiado no peito aos 4 anos) da coorte de 2004 (MENEZES *et al*, 2011). Além disso, foi considerado o percentual de não expostos com o desfecho (para variável dicotômica) de 48,4% (FRANÇA-PINTO *et al*, 2012) como o risco de desenvolver a doença sendo não-exposto. Considerou-se um intervalo de confiança de 95%. Por fim, foram simulados os valores de risco de desenvolver a doença nos expostos, sendo essa a intenção do estudo. Os valores do poder estatístico de acordo com cada risco encontra-se na tabela 7.3.1.

Tabela 7.3.1 – Poder estatístico estimado para verificar diferenças no risco de desenvolvimento de cárie dentária na dentição decídua aos 5 anos entre indivíduos asmáticos e sadios.

n expostos	n não-expostos	Risco da doença nos expostos	Risco estimado da doença nos não-expostos	Poder estatístico
317	812	48%	20%	100%
317	812	48%	30%	99%
317	812	48%	40%	68%
317	812	48%	50%	9%
317	812	48%	60%	95%
317	812	48%	70%	100%
317	812	48%	80%	100%

6.3.2 Variáveis de Exposição

O instrumento de coleta das variáveis de exposição consistiu de um questionário estruturado aplicado por uma entrevistadora treinada. As exposições a serem avaliadas serão provenientes de questões obtidas a partir da entrevista em diferentes acompanhamentos dos participantes da coorte. Para o artigo proposto serão considerados os acompanhamentos dos participantes da coorte de 2004 nas idades de 12, 24 e 48 meses. As questões referentes às exposições de interesse presentes nos questionários dos diferentes acompanhamentos encontram-se na Tabela 7.3.2.

Tabela 7.3.2. Questões propostas para construção das diferentes variáveis de exposição e mediação a serem avaliadas.

Variável de exposição a ser avaliada	Questões	Opções de resposta	Período avaliado
Ocorrência de chiado no peito	<NOME> já teve chiado no peito alguma vez?	não sim	12 meses

	<NOME> teve chiado no peito desde que completou 1 ano?	não sim	24 meses
	Nos últimos 12 meses, isto é, desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve chiado no peito?	não sim	48 meses
Frequência de episódios de chiado	Quantas vezes <NOME> teve chiado no peito até fazer os 6 meses?	Valor numérico	12 meses
	Quantas vezes <NOME> teve chiado no peito depois de fazer 6 meses?	Valor numérico	12 meses
	Quantas vezes <NOME> teve chiado no peito desde que completou 1 ano?	Valor numérico	24 meses
	Desde <MÊS> do ano passado, quantas crises de chiado no peito o/a <NOME> teve?	Valor numérico	48 meses
Uso de medicação antiasmática	Até fazer os 6 meses, alguma vez quando <NOME> teve chiado, precisou fazer nebulização ou usar bombinha?	não sim, nebulização sim, bombinha sim, ambos	12 meses
	Depois de fazer 6 meses, alguma vez quando <NOME> teve chiado, precisou fazer nebulização ou usar bombinha?	não sim, nebulização sim, bombinha sim, ambos	12 meses
	Desde que completou 1 ano, alguma vez quando <NOME> teve chiado, precisou fazer nebulização ou usar bombinha?	não sim, nebulização sim, bombinha sim, ambos	24 meses
	Desde que completou 2 anos, alguma vez quando <NOME>	não sim, nebulização sim, bombinha	48 meses

	<i>teve chiado, precisou fazer nebulização ou usar bombinha?</i>	sim, ambos	
Diagnóstico médico de asma/bronquite	<i>Algum médico já lhe disse que <NOME> tem asma ou bronquite?</i>	não	24 meses
		sim	
	<i>Algum médico já lhe disse que <NOME> tinha asma?</i>	não	48 meses
		sim	
	<i>Algum médico já lhe disse que <NOME> tinha bronquite?</i>	não	48 meses
		sim	

a) Operacionalização das variáveis de exposição para análise:

Para verificarmos o efeito dos sintomas sibilantes (chiado no peito) ao longo da primeira infância será realizada uma análise de trajetória em grupo para identificar diferentes trajetórias da presença de chiado no peito ao longo do período avaliado. O método tem a finalidade de identificar grupos de indivíduos (clusters) que compartilham trajetórias similares da variável de interesse. Para a construção da variável serão consideradas as questões referentes a ocorrência de chiado no peito presentes na tabela 6.3.2.

Alternativo a análise de trajetória, será construída uma variável da soma simples de episódios de chiado no peito ao longo dos acompanhamentos. Podem variar entre sem episódios de chiado no peito, chiado em apenas 1 acompanhamento, chiado em 2 acompanhamentos e chiado em 3 acompanhamentos. Essa variável será realizada a partir das mesmas questões supracitadas, utilizadas para a análise de trajetória. Da mesma forma será avaliado a frequência de chiados em cada acompanhamento. A variável em questão, terá o intuito de verificar o acúmulo de risco ao longo do tempo.

Da mesma forma, para avaliar o acúmulo de risco, será realizado o somatório da frequência de chiado no peito ao longo dos acompanhamentos. Para tal serão utilizadas as variáveis sobre frequência de chiado no peito, presentes na tabela 6.3.2.

Quanto ao diagnóstico de asma/bronquite, será avaliado de duas formas. Uma das variáveis será proveniente de uma combinação das questões sobre o tema oriundas dos acompanhamentos de 24 e 48 meses. Está, terá caráter

dicotômico, classificando os indivíduos em “com diagnóstico de asma/bronquite” e “sem diagnóstico de asma/bronquite”. Serão classificados como tendo diagnóstico de asma alguma vez na vida, os indivíduos que apresentarem positivo em pelo menos uma das questões referentes ao assunto de cada acompanhamento.

Além disso, com o intuito de verificar o efeito do diagnóstico precoce, será criada uma variável agrupando as questões referentes ao diagnóstico de asma dos dois levantamentos. Primeiramente, ambas as questões sobre diagnóstico médico do levantamento dos 48 meses serão unidas gerando uma variável dicotômica de diagnóstico médico de asma/bronquite. Posteriormente, essa variável construída será unida a questão do questionário dos 24 meses, gerando uma nova variável categoria com três categorias: Não diagnosticada/sem asma bronquite, diagnóstico de asma/bronquite aos 24 meses e diagnóstico de asma/bronquite aos 48 meses. Essa variável tem o intuito de avaliar se há efeito do período de diagnóstico.

Da mesma forma que a presença de sintomas sibilantes, será realizada uma análise de trajetória do uso de medicamentos antiasmáticos entre os 12, 24 e 48 meses. Isso será avaliado através das questões sobre uso de medicamentos antiasmáticos (nebulização e bombinha) presente na tabela 6.3.2.

As questões referentes a asma ou sintomas sibilantes (chiado no peito) foram utilizadas previamente em outros estudos das coortes de nascimentos de Pelotas e estão em consonância com as questões propostas pelo *International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)* (ASHE et al, 1995) para avaliação de asma na infância, identificando adequadamente o proposto pelo estudo.

7.3.3 Variável de desfecho

As seguintes variáveis serão utilizadas para o desfecho:

Coorte de 2004

Estudo de saúde bucal 2010, acompanhamento dos 5 anos, n=1129: Índice ceo-s, score obtido a partir da contagem de superfícies dentárias cariados, extraídos e restaurados segundo o exame clínico da condição da coroa dentária da dentição decídua. Os exames foram conduzidos segundo os

critérios estabelecidos pela OMS determinados no manual *Oral Health Surveys-Basic Methods 4th ed* (WHO, 1997). Os critérios utilizados para avaliação encontram-se no ANEXO II deste projeto. A ficha de avaliação para cárie dental está descrita no Apêndice I do presente projeto.

O desfecho será abordado na forma de variável discreta, considerando o número de superfícies dentárias com alguma experiência de cárie, ou seja, que receberem os códigos B,C,D e E do índice ceo-d proposto (ANEXO II). Além disso o desfecho será analisado considerando somente o componente cariado (B), a fim de avaliar a ocorrência de cárie não tratada, justifica-se tendo entendimento que os casos não tratados possivelmente sejam mais recentes e os quais receberam menor cuidado. Alternativo ao uso da variável discreta, os dados serão categorizados em uma variável dicotômica tendo ponto de corte ceo-d ≥ 1 . Tendo um grupo com experiência de cárie e um livre de cárie.

7.3.4 Variáveis de confusão para ajuste no modelo

Serão utilizadas as seguintes variáveis:

NES – Mensurado através da renda familiar, escolaridade do chefe da família e índice de bens. Essas variáveis serão provenientes do questionário aplicado no estudo perinatal (BLOCO F – CARACTERÍSTICAS DO TRABALHO, DO PAI E RENDA FAMILIA do estudo perinatal).

Fumo materno – Variável obtida pelo estudo perinatal de acordo com o auto relato materno sobre fumo

Sexo – Variável obtida pelo estudo perinatal de acordo com o sexo do recém-nascido.

Obesidade – Obtida a informação de obesidade na infância nos primeiros 2 anos de vida.

7.3.5 Análise estatística

Análise de Associação

As análises serão conduzidas no programa estatístico STATA IC/14.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA). O efeito das exposições relacionadas a asma com a cárie dentária, determinada pelo índice cpo-s (a fim de aumentar a sensibilidade do índice, em comparação ao índice cpo-d, o qual a unidade é o dente, devido a expressiva redução na gravidade da doença nos últimos

anos). Este desfecho será avaliado por modelos de regressão binomial negativa com excesso de zeros (*zero inflated negative binomial regression*). Esse é indicado como um dos melhores modelos, quando trabalhamos com dados de cárie dentária na infância, uma vez que esses dados se caracterizam por um sobredispersão e um “excesso” de valores zero (TROTTINI *et al.*, 2015). Alternativo a esse modelo também testaremos as associações através da regressão de Poisson com excesso de zero (*zero inflated Poisson*) ou regressão de Poisson. A determinação do modelo será de acordo com a distribuição dos dados. Para a variável dicotômica será utilizado um modelo de regressão de Poisson. A inclusão de covariáveis no modelo será por meio de um modelo conceitual de análise, utilizando as variáveis contempladas no modelo de análise que pode ser identificado na Figura 7.3 as quais foram mensuradas em acompanhamentos prévios a exposição e desfecho. Todas as variáveis serão incluídas no modelo final ajustado, tendo como justificativa teórica a sua inclusão, mesmo sem significância estatística. Serão realizadas análises de sensibilidade a fim de identificar o melhor modelo a ser utilizado. Para as variáveis que apresentarem alto grau de colinearidade pelas análises de sensibilidade, será verificada qual mais se adequa e melhor explica o modelo, a sua correspondente colinear será removida do modelo final, isso será verificado através do Fator de inflação da variância (VIF).

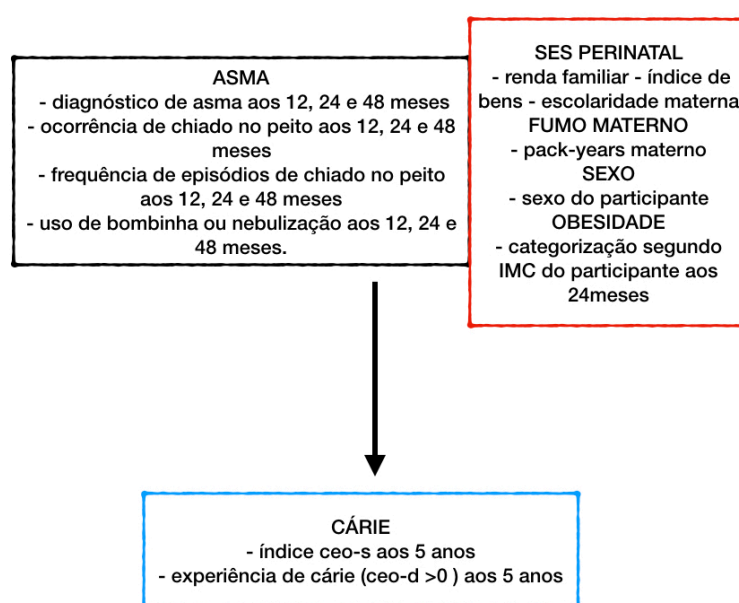


Figura 7.3 – Modelo de análise da relação entre asma e ocorrência de cárie na dentição decídua. Caixa preta indica variáveis de exposição, caixa azul as variáveis de desfecho e a caixa vermelha as variáveis de ajuste (confundidores)

Análise de Mediação

Será realizada uma análise de mediação a partir do hipotético modelo causal proposto (capítulo 6) nos indivíduos participantes da coorte de 2004 aos 5 anos. No modelo proposto temos a relação da asma sobre a ocorrência cárie dentária por uma via direta e através de possíveis mediadores. Quando consideramos a presença de variáveis mediadoras três são as principais “vias indiretas” causais. O modelo sugere que: O uso de medicamentos antiasmáticos, a respiração oral e o maior cuidado com a doença seriam mediadores da relação entre a doença asma e a cárie dentária. A análise será feita através de modelos de equações estruturais a fim de indicar os caminhos explicativos da relação de asma com a cárie.

Serão usadas como variáveis de mediação:

- Uso de Medicamentos antiasmáticos: Será construída uma variável considerando todos os pontos amostrais abordados (12, 24 e 48 meses).

- Maior cuidado com saúde devido a doença: Será avaliado por uma variável *proxy*. Utilizaremos o sangramento gengival (avaliado no exame de saúde bucal aos 5 anos) como variável, uma vez que indivíduos menos atentos com sua saúde oral tem menores percentuais de doenças bucais. Portanto, será utilizado o sangramento gengival avaliado através do índice periodontal comunitário que classifica os sítios periodontais pela presença ou ausência de sangramento em dentes índices. Serão considerados indivíduos doentes os que apresentarem sangramento em mais de 20% dos sítios.

- Respiração oral: Serão utilizados os dados sobre maloclusão dentária (avaliados no exame de saúde bucal aos 5 anos) como *proxy* para respiração oral, uma vez que respiração oral apresenta aumento na prevalência e uma alta correlação com má-oclusões dentárias (ZICARI AM, 2009; GÓIS *et al*, 2008). Para tal serão considerados possuindo maloclusão os indivíduos que apresentarem *overjet* maxilar superior a 3mm. O exame pode ser visto no ANEXO IV.

7.4 Artigo 3 - Influência da asma e seus sintomas na cárie dentária da dentição permanente

Este artigo visa identificar os efeitos do relato de diagnóstico de asma, presença de sintomas sibilantes e uso de medicamentos antiasmáticos na infância na ocorrência de cárie na dentição permanente em diferentes faixas etárias. Para tal serão utilizados os dados dos indivíduos das coortes de 1993 e 2004 que realizaram exames de saúde bucal aos 18 anos (coorte de 1993) e aos 12 anos (coorte 2004).

7.4.1 Cálculo do Poder estatístico

Vale ressaltar que a amostra já coletada com dados de saúde oral desse estudo possui uma amostra de 1014 indivíduos, devido a isso foi verificado o poder estatístico para associação teste de associação entre o diagnóstico de asma na vida e a presença de cárie dentária. Para o cálculo se considerou a prevalência de exposição de 29,5%, esses dados são da proporção de indivíduos com diagnóstico de asma alguma vez na vida aos 15 anos de idade pertencentes da coorte de 1993 (WEHRMEISTER *et al*, 2011). Além disso, foi considerado o percentual de não expostos com o desfecho (CPO-D>0) de 66,5% (SILVA *et al*, 2014) como o risco de desenvolver a doença sendo não-exposto. Considerou-se um intervalo de confiança de 95%. Por fim, foram simulados os valores de risco de desenvolver a doença nos expostos, sendo essa a intenção do estudo. Os valores do poder estatístico de acordo com cada risco encontram-se na tabela 7.4.1.

Tabela 7.4.1 – Poder estatístico estimado para verificar diferenças no risco de desenvolvimento de cárie dentária da dentição permanente aos 18 anos entre indivíduos asmáticos e sadios

n expostos	n não- expostos	Risco da doença nos expostos	Risco estimado da doença nos não-expostos	Poder estatístico
300	714	30%	66,5%	100%

300	714	40%	66,5%	100%
300	714	50%	66,5%	99%
300	714	60%	66,5%	51%
300	714	70%	66,5%	19%
300	714	80%	66,5%	99%
300	714	90%	66,5%	100%

7.4.2 Variáveis de Exposição

O instrumento de coleta das variáveis de exposição consistiu de questionários estruturados, aplicados por uma entrevistadora treinada. As exposições a serem avaliadas serão provenientes de questões obtidas a partir da entrevista em diferentes acompanhamentos dos participantes de cada coorte. As questões referentes às exposições de interesse presentes nos questionários dos diferentes acompanhamentos encontram-se na Tabela 7.4.2.

Tabela 7.4.2. Questões propostas para construção das diferentes variáveis de exposição a serem avaliadas de acordo com cada acompanhamento da respectiva coorte.

Variável de exposição a ser avaliada	Questões	Opções de resposta	Coorte	Acompanhamento avaliado (em anos)
Ocorrência de chiado no peito	Nos últimos 12 meses, isto é, desde <MÊS> do ano passado, o/a <NOME> teve chiado no peito?	não sim	1993/ 2004	6, 10 e 15/ 4, 6-7 e 10-11
Frequência de episódios de chiado	Desde <MÊS> do ano passado, quantas crises de chiado no peito o/a <NOME> teve?	Valor numérico	1993/ 2004	6, 10 e 15/ 4, 6-7 e 10-11

Diagnóstico médico de asma/bronquite	<i>Alguma vez o médico já lhe disse que <NOME> tem asma ou bronquite?</i>	não	1993/	6, 10 e 15/
		sim	2004	6-7 e 10-11
	<i>Algum médico já lhe disse que <NOME> tinha asma?</i>	não	2004	4
		sim		
	<i>Algum médico já lhe disse que <NOME> tinha bronquite?</i>	não	2004	4
		sim		

c) Operacionalização das variáveis para análise:

Para verificarmos o efeito dos sintomas sibilantes (chiado no peito) ao longo da primeira infância será realizada uma análise de trajetória em grupo para identificar diferentes trajetórias da presença de chiado no peito ao longo do período avaliado. O método tem a finalidade de identificar grupos de indivíduos (clusters) que compartilham trajetórias similares da variável de interesse. Para a construção da variável serão consideradas as questões referentes a ocorrência de chiado no peito presentes na tabela 6.4.2. As trajetórias serão criadas para cada coorte específica.

Alternativo a análise de trajetória, será construída uma variável da soma simples de episódios de chiado no peito ao longo dos acompanhamentos de cada coorte. A fim de verificar chiado persistente. Podem variar entre sem episódios de chiado no peito, chiado em apenas 1 acompanhamento, chiado em 2 acompanhamentos e chiado em 3 acompanhamentos, para cada coorte. Essa variável será realizada a partir das mesmas questões supracitadas, utilizadas para a análise de trajetória. A variável em questão, terá o intuito de verificar o acúmulo de risco ao longo do tempo.

Quanto a frequência de chiado no peito, será avaliada o efeito da frequência em algum ponto do acompanhamento sobre a cárie dentária. Será utilizada a pergunta de frequência de chiado no peito para cada acompanhamento, e verificado se a frequência de chiado no peito no último ano em algum acompanhamento tem efeito sobre a ocorrência de cárie dentária. Essa variável tem o intuito de verificar diferentes períodos os quais o agravamento da doença asma pode influenciar a ocorrência de cárie dentária.

Quanto ao diagnóstico de asma/bronquite, será avaliado de duas formas. Uma das variáveis será proveniente de uma combinação das questões sobre o tema oriundas dos diferentes acompanhamentos de cada coorte. Está, terá caráter dicotômico, classificando os indivíduos em “com diagnóstico de asma/bronquite” e “sem diagnóstico de asma/bronquite”. Serão classificados como tendo diagnóstico de asma alguma vez na vida, os indivíduos que apresentarem positivo para a questão as questões de diagnóstico em ao menos um dos acompanhamentos de cada coorte.

Além disso, com o intuito de verificar o efeito do diagnóstico precoce, será criada uma variável agrupando as questões referentes ao diagnóstico de asma. Primeiramente, para a coorte de 2004 ambas as questões sobre diagnóstico médico do levantamento dos 4 anos serão unidas gerando uma variável dicotômica de diagnóstico médico de asma/bronquite. Posteriormente, essa variável construída será unida a questão do questionário dos demais acompanhamentos, gerando uma nova variável categoria com 4 categorias: Não diagnosticada/sem asma bronquite, diagnóstico de asma/bronquite aos 4 anos, diagnóstico de asma/bronquite aos 6-7 anos e diagnóstico de asma/bronquite aos 10-11 anos. Para a coorte de 1993 será realizado o mesmo processo de construção, porém as categorias mudarão, tendo sua definição pelo período de acompanhamento da referida coorte. As categorias para a coorte de 1993 serão: Não diagnosticada/sem asma bronquite, diagnóstico de asma/bronquite aos 6 anos, diagnóstico de asma/bronquite aos 10 anos e diagnóstico de asma/bronquite aos 15 anos. Essa variável tem o intuito de avaliar se há efeito do período de diagnóstico em ambas as coortes.

As questões referentes a asma ou sintomas sibilantes (chiado no peito) foram utilizadas previamente em outros estudos das coortes de nascimentos de Pelotas e estão em consonância com as questões propostas pelo *International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)* para avaliação de asma na infância, identificando adequadamente o proposto pelo estudo.

7.4.3 Variáveis de desfecho

As seguintes variáveis serão utilizadas para avaliar o desfecho:

a) Coorte de 1993

Estudo de saúde bucal 2012, 18 anos: Índice CPO-D, 18 anos, n=1014: Índice CPO-D, escore obtido a partir da contagem de dentes cariados, perdidos e restaurados segundo o exame clínico da condição da coroa dentária da dentição permanente. Os exames foram conduzidos segundo os critérios estabelecidos pela OMS determinados no manual *Oral Health Surveys-Basic Methods 4th ed* (WHO, 1997)

b) Coorte de 2004

Estudo de saúde bucal 2017, 12 anos: Índice CPO-D, escore obtido a partir da contagem de dentes cariados, perdidos e restaurados segundo o exame clínico da condição da coroa dentária da dentição permanente. Os exames estão sendo conduzidos segundo os critérios estabelecidos pela OMS determinados no manual *Oral Health Surveys-Basic Methods 5th ed* (WHO, 2013) os quais permaneceram os mesmos da edição anterior, utilizada como manual para a condução dos demais acompanhamentos. A ficha de avaliação para cárie dentária está descrita no Apêndice I do presente projeto.

c) Operacionalização dos desfechos

As análises serão feitas separadamente para cada Coorte, tendo, portanto, dois desfechos a serem analisados, CPO-D aos 12 anos (coorte de 2004) e CPO-D aos 18 anos (coorte de 1993). Os desfechos serão abordados na forma de variável discreta, considerando o número de dentes com lesões de cárie dentária. Alternativo ao uso da variável discreta, os dados serão categorizados em uma variável dicotômica tendo ponto de corte CPO-D ≥ 1 . Tendo um grupo com experiência de cárie e um livre de cárie.

7.4.4 Variáveis de Ajuste do Modelo

Serão utilizadas as mesmas variáveis do artigo na dentição decídua, porém referentes de cada uma das coortes. As variáveis que compreendem os possíveis confundidores são:

SES – Mensurado através da renda familiar, escolaridade do chefe da família e índice de bens. Essas variáveis serão provenientes do questionário aplicado no estudo perinatal de cada coorte.

Fumo materno –Serão utilizadas as variáveis referente ao tabagismo materno obtidas no estudo perinatal.

Sexo – Variável obtida pelo estudo perinatal de acordo com o sexo do recém-nascido.

Obesidade – Obtida a informação de obesidade na infância nos primeiros 2 anos de vida.

7.4.5 Análise estatística

As análises serão conduzidas no programa estatístico STATA IC/14.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA). O efeito das exposições relacionadas a asma com a cárie dentária, determinada pelo índice CPO-D será avaliado por modelos de regressão binomial negativa com excesso de zeros (*zero inflated negative binomial regression*). Esse é indicado como um dos melhores modelos, quando trabalhamos com dados de cárie dentária, uma vez que esses dados se caracterizam por um sobredispersão e um “excesso” de valores zero (TROTTINI *et al.*, 2015). Alternativo a esse modelo também testaremos as associações através da regressão de Poisson com excesso de zero (zero inflated Poisson) ou regressão de Poisson. A determinação do modelo será de acordo com a distribuição dos dados. Para a variável dicotômica será utilizado um modelo de regressão de Poisson. A inclusão de covariáveis nos modelos será por meio de um modelo conceitual de análise, utilizando as variáveis contempladas no modelo de análise presente na figura 7.4.5, as quais foram mensuradas em acompanhamentos prévios a exposição e desfecho. Todas as variáveis serão incluídas no modelo final ajustado, tendo como justificativa teórica a sua inclusão, mesmo sem significância estatística. Serão realizadas análises de sensibilidade a fim de identificar o melhor modelo a ser utilizado. Para as variáveis que apresentarem alto grau de colinearidade pelas análises de sensibilidade, será verificada qual mais se adequa e melhor explica o modelo, a sua correspondente colinear será removida do modelo final, isso será verificado através do Fator de inflação da variância (VIF).

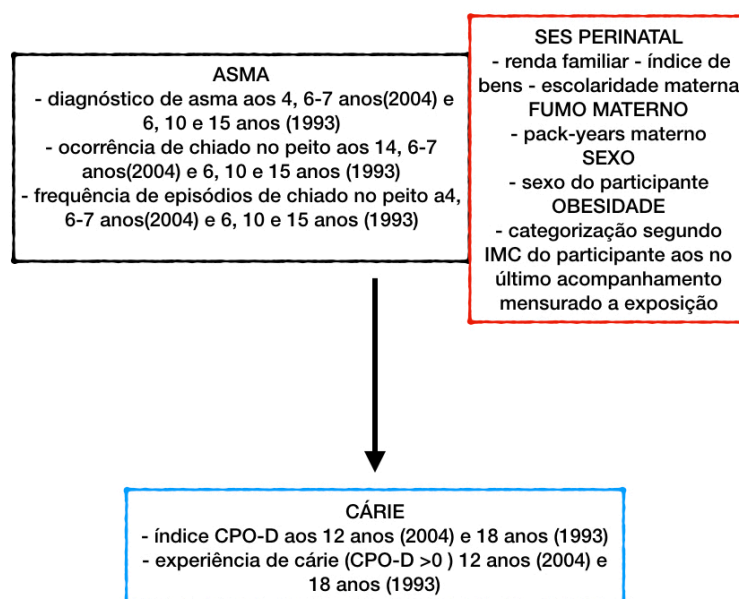


Figura 7.4.5 – Modelo de análise da relação entre asma e ocorrência de cárie na dentição permanente. Caixa preta indica variáveis de exposição, caixa azul as variáveis de desfecho e a caixa vermelha as variáveis de ajuste (confundidores)

Análise de Mediação

Será realizada uma análise de mediação a partir do hipotético modelo causal proposto (capítulo 6) nos indivíduos participantes da coorte de 2004 aos 12 anos e nos indivíduos participantes da coorte de 1993 aos 18 anos. No modelo proposto temos a relação da asma sobre a ocorrência cárie dentária por uma via direta e através de possíveis mediadores. Quando consideramos a presença de variáveis mediadoras três são as principais “vias indiretas” causais. O modelo sugere que: O uso de medicamentos antiasmáticos, a respiração oral e o maior cuidado com a doença seriam mediadores da relação entre a doença asma e a cárie dentária. A análise será feita através de modelos de equações estruturais a fim de indicar os caminhos explicativos da relação de asma com a cárie.

Serão usadas como variáveis de mediação:

- Uso de Medicamentos antiasmáticos: Será construída uma variável considerando todos os pontos amostrais abordados para obtenção das exposições de ambas as coortes.

- Maior cuidado com saúde devido a doença: Será avaliado por uma variável *proxy*. Utilizaremos o sangramento gengival (avaliados no exame de saúde bucal aos 12 anos na coorte de 2004 e aos 18 na coorte de 1993) como variável, uma vez que indivíduos menos atentos com sua saúde oral tem menores percentuais de doenças bucais. Portanto, será utilizado o sangramento gengival avaliado através do índice periodontal comunitário que classifica os sítios periodontais pela presença ou ausência de sangramento em dentes índices. Serão considerados indivíduos doentes os que apresentarem sangramento em mais de 20% dos sítios.

- Respiração oral: Serão utilizados os dados sobre maloclusão dentária (avaliados no exame de saúde bucal aos 12 anos na coorte de 2004 e aos 18 na coorte de 1993) como *proxy* para respiração oral, uma vez que respiração oral apresenta aumento na prevalência e uma alta correlação com má-oclusões dentárias (ZICARI AM, 2009; GÓIS *et al*, 2008). Para tal serão considerados possuindo maloclusão os indivíduos que apresentarem *overjet* maxilar superior a 3mm. O exame pode ser visto no ANEXO IV.

7.5 Aspectos Éticos

Em todos os acompanhamentos, os projetos tiveram parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

8- Participação do doutorando no trabalho de campo

O doutorando terá seu trabalho de campo em 2 estudos realizados pelo PPGE. Tendo em vista que os dados necessários para realização da presente tese já foram coletados, o trabalho de campo será realizado como forma de “pedágio”, visando o aprendizado do aluno no contato direto ao trabalho de campo de estudos epidemiológicos de base populacional. O primeiro trabalho de campo, foi realizado juntamente com a turma de mestrado de 2015, no Consórcio de Saúde Rural, consórcio de pesquisa esse, realizado com o intuito da elaboração das dissertações da turma de mestrado em questão. O doutorando participou do campo no período compreendido entre Março e Junho 2016. O segundo trabalho de campo a ser realizado será na coorte de 2015. No segundo, o doutorando está participando e participará como supervisor do acompanhamento de 24 meses dos participantes da coorte de 2015. O trabalho teve início em setembro de 2016 e ocorrerá até o mês de fevereiro de 2018. Para tal supervisão o doutorando atuou na seleção, calibração e treinamento das entrevistadoras. Atua e atuará no processamento dos dados, orientação quanto a logística e fluxo das entrevistas realizadas na clínica e, eventualmente, no domicílio e presença nas reuniões semanais com os demais envolvidos no trabalho de campo, juntamente com a coordenação do estudo.

9 - Cronograma

ANO	2016										2017											
ETAPAS	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro
Revisão da literatura																						
Elaboração do Plano de Trabalho																						
Elaboração do projeto																						
Defesa do Projeto de Tese																						
Redação do primeiro artigo																						

ANO	2018												2019					
ETAPAS	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho
Revisão da literatura																		
Submissão do Artigo 1																		
Análise dos dados dos artigos 2, 3 e 4																		
Redação da tese de doutorado																		
Submissão dos artigos originais																		
Defesa da Tese																		

10 – Divulgação dos Resultados

Os resultados serão divulgados tanto para a comunidade acadêmica quanto para a sociedade. Para a comunidade acadêmica será sob forma de artigos científicos a serem submetidos em revistas de impacto nacional e internacional. A sociedade poderá ter acesso ao conhecimento produzido através de um documento reduzido com os principais achados e reflexões sobre o tema, que será apresentado aos meios de comunicação.

11 – Financiamento

Os dados de saúde bucal da coorte de 2004 os quais serão fonte de dados de desfecho dos estudos receberam financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). O acompanhamento de saúde bucal aos 5 anos foi financiado pelo processo n. 402372/2008-5 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Em 2017, o acompanhamento de saúde bucal aos 12-13 anos contou com financiamento do CNPq, obtido através de dois processos (Processo n. 454796/2014-5, com valor aprovado de R\$ 87.000,00, e Processo n. 457025/2014-0, com valor de R\$ 125.166,70).

Os dados de saúde bucal referente aos 18 anos da coorte de 1993 foram coletados através de financiamento do próprio pesquisador proponente pelo estudo de validação de cárie dentária. O projeto em questão se refere a tese de doutorado do presente programa defendida no ano de 2014 pelo. A coleta teve custo total no valor de R\$ 1.515,50.

Os acompanhamentos anteriores das coortes de nascimentos de 1993 e 2004 foram financiados pela Wellcome Trust, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Organização Mundial de Saúde, Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), Ministério da Saúde e Pastoral da Criança.

12 – Referências Bibliográficas

- Alaki, S.M., et al., The effects of asthma and asthma medication on dental caries and salivary characteristics in children. *Oral Health Prev Dent*, 2013. 11(2): p. 113-20.
- Alavaikko, S., et al., Asthma and caries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2011. 174(6): p. 631-41.
- Arshad, S.H., et al., Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. *Respir Res*, 2014. 29(15): p.153.
- Asher, M.I., et al., International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 1995. 8(3): p.483-91.
- Asher, M.I., et al., Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet*, 2006. 368(9537): p. 733-743.
- Asher, M.I. and N. Pearce, Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014. 18(11): p. 1269-78.
- Bahadori, K., et al., Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*, 2009. 9: p. 24.
- Barros, A.J., et al., Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. *Cad Saude Publica*, 2008. 24(Suppl 3): p.371-80.
- Beasley, R., A. Semprini, and E.A. Mitchell, Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet*, 2015. 386(9998): p. 1075-1085.
- Ben-Shlomo, Y. and D. Kuh, A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *International Epidemiological Association*, 2002. 31: p. 285-293.
- Bernabe, E., et al., Birth Weight, Breastfeeding, Maternal Smoking and Caries Trajectories. *J Dent Res*, 2017. 96(2): p. 171-178.
- Bjerkeborn, K., et al., Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *Scand J Dent Res*, 1987. 95(2): p.159-64.
- Boing, A.C., et al., Social determinants of health and dental caries in Brazil: a systematic review of the literature between 1999 and 2010. *Rev Bras Epidemiol*, 2014. 17(1): p.147-62.
- Botelho, M.P., et al., Cariogenic microorganisms and oral conditions in asthmatic children. *Caries Res*, 2011. 45(4): p. 386-92.

Brigic, A., S. Kobaslija, and A. Zukanovic, Cariogenic Potential of Inhaled Antiasthmatic Drugs. *Med Arch*, 2015. 69(4): p. 247-50.

Buhl, R., Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy*, 2006. 61(5): p.518-26.

Butland, B.K., Strachan, D.P., Asthma onset and relapse in adult life: the British 1958 birth cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 98(4): 337-43.

Carey, C.M., Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *J Evid Based Dent Pract*, 2014. 14(Suppl): p.95-102.

Castro, M.S., et al., Evaluation of oral functions of the stomatognathic system according to the levels of asthma severity. *J Soc Bras Fonoaudiol*, 2012. 24(2): p.119-24.

Chala, S., et al., Association between untreated carious lesions and asthma in adults at Rabat University Hospital, Morocco: a cross sectional study. *BMC Res Notes*, 2017. 10(1): p. 221.

Chellai, P., et al., Effect of anti-asthmatic drugs on dental health: A comparative study. *J Pharm Bioallied Sci*, 2016. 8(Suppl 1): p.S77-S80.

Chuang, C.Y., H.L. Sun, and M.S. Ku, Allergic rhinitis, rather than asthma, is a risk factor for dental caries. *Clin Otolaryngol*, 2017.

Clark M.B. and Slayton, R.L., Fluoride use in caries prevention in the primary care setting. *Pediatrics*, 2014. 134(3): p. 626-33.

Costa, F.O., et al., Tooth loss in individuals under periodontal maintenance therapy: 5-year prospective study. *J Periodontal Res*, 2014. 49(1): p. 121-8.

Demarco, F.F., K.G. Peres, and M.A. Peres, Life course epidemiology and its implication for oral health. *Braz Oral Res*, 2014. 28.

Eder, W., et al., The asthma epidemic. *N Engl J Med*, 2006. 355(21): p.2226-35.

Ehsani, S., et al., Oral Health Status in Preschool Asthmatic Children in Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2013. 12(3): p. 254-261.

Fejerskov, O., Concepts of dental caries and their consequences for understanding the disease. *Community Dent Oral Epidemiol*, 1997. 25(1): p.5-12.

Fiori, N.S., et al., Ten-year trends in prevalence of asthma in adults in southern Brazil: comparison of two population-based studies. *Cad. Saúde Pública*, 2012. 28(1): p. 135-144.

Franca-Pinto, C.C., et al., Association between black stains and dental caries in primary teeth: findings from a Brazilian population-based birth cohort. *Caries Res*, 2012. 46(2): p. 170-6.

Global Burden of Disease 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators, Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 2015. 385(9963): p. 117-171.

Ghapanchi, J., et al., Oral Manifestations of asthmatic patients. *J Pak Med Assoc*, 2015. 65(11): p. 1226-1227.

Global Initiative for Asthma, (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Online Appendix. 2017.

Global Initiative for Asthma (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.

Godara, N., et al., Evaluation of cariogenic potential of dry powder inhalers: A case-control study. *Lung India*, 2013. 30(2): p. 113-6.

Góis, E.G.O., et al., Influence of Nonnutritive Sucking Habits, Breathing Pattern and Adenoid size on the development of malocclusion. *Angle Orthod*, 2013. 78(4): p. 647-654.

Gonçalves, H., et al., Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol*, 2014. 43(4): p. 1082-8.

Grabenhenrich, L.B., et al., Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. 133(4): p. 979-88.

Haag, D.G., et al., Oral Conditions and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 2017: p. 1-11.

Harrington, N., N. Prado, and S. Barry, Dental treatment in children with asthma - a review. *Br Dent J*, 2016. 220(6): p. 299-302.

Heidari, A., et al., Relationship Between Different Types and Forms of Anti-Asthmatic Medications and Dental Caries in Three to 12 Year Olds. *J Dent (Tehran)*, 2016. 13(4): p. 238-243.

Herzog, R. and S. Cunningham-Rundles, Pediatric asthma: natural history, assessment, and treatment. *Mt Sinai J Med*, 2011. 78(5): p. 645-60.

Hedge, A.M., et al., Relation of caries status on the salivary total antioxidant levels in asthmatic children. *Contemp Clin Dent*, 2012. 3(4): p. 402-405.

Holgate, S.T., et al., Asthma. *Nat Rev Dis Primers*, 2015. 1: p. 15025.

Holgate, S.T., The epidemic of allergy and asthma. *Nature*, 1999. 402(6760 Suppl): p.B2-4.

Horta, B. L., et al., Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort study. *Int J Epidemiol*, 2015. 44(2): p. 441a-441e

Hyypä, T. and Paunio, K., Oral health and salivary factors in children with asthma. *Proc Finn Dent Soc*, 1979. 75(1-2): p.7-10.

Jayasrikruppa, R., et al., ORAL MANIFESTATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA. *Int J Pharm Bio Sci*, 2014. 5(1): p. 368-372.

Kassebaum, N.J., et al., Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res*, 2015. 94(5): p. 650-8.

Lai, C.K., et al., Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 2009. 64(6): p. 476-83.

Lawrence, H.P., et al., Oral health-related quality of life in a birth cohort of 32-year olds. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2008. 36(4): p. 305-316.

Lemos, C.M., et al., Functional alterations of the stomatognathic system in patients with allergic rhinitis: case-control study. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2009. 75(2): p.268-74.

Leynaert, B., et al., Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*, 2012. 67(7): p. 625-31.

Lione, R., et al., Palatal surface and volume in mouth-breathing subjects evaluated with three-dimensional analysis of digital dental casts-a controlled study. *Eur J Orthod*, 2015. 37(1): p. 101-4.

Lofstrand-Tidestrom, B., et al., Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *European Journal of Orthodontics*, 1999. 21: p. 323-332.

Loftus, P.A. and S.K. Wise, Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015. 5 Suppl 1: p. S7-10.

Lotufo, P.A. and I.M. Bensenor, Temporal trends of asthma mortality rates in Brazil from 1980 to 2010. *J Asthma*, 2012. 49(8): p. 779-84.

Lozano, R., et al., Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2095-2128.

Lukacs, J.R., Sex differences in dental caries experience: clinical evidence, complex etiology. *Clin Oral Investig*, 2011. 15(5): p. 649-56.

Lynch, J. and G.D. Smith, A life course approach to chronic disease epidemiology. *Annu Rev Public Health*, 2005. 26: p. 1-35.

Masoli, M., et al., The Global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004. 59(5): p. 469-78.

Marcenes, W., et al., Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *J Dent Res*, 2013. 92(7): p. 592-7.

Matthews, J., Asthma and dental caries. *Evid Based Dent*, 2012. 13(2): p. 41.

Maupomé, G., et al., Is There a Relationship Between Asthma and Dental Caries? *The Journal of the American Dental Association*, 2010. 141(9): p. 1061-1074.

McDerra, E.J., et al., The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent*, 1998. 20(4): p.281-7.

Mehta, A. et al., Bronchial asthma and dental caries risk: results from a case control study. *J Contemp Dent Pract*, 2009. 10(4): p.59-66.

Meldrum, A.M., et al., Is asthma a risk factor for dental caries? Finding from a cohort study. *Caries Res*, 2001. 35(4): p.235-9.

Menezes, A.M.B., et al., Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin Exp Allergy*, 2011. 41(2): p.218-223.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal SBBrasil 2010 - Resultados Principais. 2012.

Ministério da Saúde, DATASUS. 2017, Available: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203>. Accessed: Aug, 8, 2017.

Murray, CS., Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008. 8(1): p.77-81.

Nicolau, B., et al., Life-course epidemiology: concepts and theoretical models and its relevance to chronic oral conditions. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2007. 35(4): p. 241-9.

Ober, C. and Yao, T.C., The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*, 2011. 242(1): p. 10-30.

Ozdoganoglu, T. and M. Songu, The Burden of Allergi rhinitis and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2012. 6(1): p. 11-23.

Paganini, M., et al., Dental caries status and salivary properties of asthmatic children and adolescents. *Int J Paediatr Dent*, 2011. 21(3): p. 185-91.

Pearce, N., et al., Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 2007. 62(9): p. 758-66.

Peres, K.G., et al., A saúde bucal nas coortes de nascimentos de Pelotas, RS, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*, 2014: p. 281-284.

Peres, K.G., et al., Oral health studies in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort: methodology and principal results at 15 and 24 years of age. *Cad. Saúde Pública*, 2011. 27(8): p. 1569-1580.

Peres, M.A., et al., Life course dental caries determinants and predictors in children aged 12 years: a population-based birth cohort. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2009. 37(2): p. 123-33.

Peres, M.A., et al., Oral health follow-up studies in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study: methodology and principal results. *Cad. Saúde Pública*, 2010. 26(10): p. 1990-1999.

Peres, M.A., et al., Sugar Consumption and Changes in Dental Caries from Childhood to Adolescence. *J Dent Res*, 2016. 95(4): p. 388-94.

Pitts, N.B., et al., Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: p. 17030.

Prietsch, S.O.M., et al., Asthma mortality among Brazilian children up to 19 years old between 1980 and 2007. *Jornal de Pediatria*, 2012.

Primožic, J., et al., Influence of sucking habits and breathing pattern on palatal constriction in unilateral posterior crossbite--a controlled study. *Eur J Orthod*, 2013. 35(5): p. 706-12.

Rachelefsky, G.S., et al., Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 98(3): p.225-38.

Ramos-Jorge, J., et al., Impact of untreated dental caries on quality of life of preschool children: different stages and activity. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2014. 42(4): p.311-22

Rantala, A.K., et al., Early Respiratory Infections and Dental Caries in the First 27 Years of Life: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*, 2016. 11(12): p. e0168141.

Reddy, D.K., et al., Dental caries status of children with bronchial asthma. *J Clin Pediatr Dent*, 2003. 27(3): p.293-5.

Ryberg, M. et al., Saliva Composition and caries development in asthmatic patients treated with beta 2-adrenoceptor agonists: a 4-year follow-up study. *Scand J Dent Res*, 1991. 99(3): p.212-8.

Samec, T., et al., Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. *Int J Paediatr Dent*, 2013. 23(3): p. 188-96.

Santos, I.S., et al., Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*, 2011. 40(6): p. 1461-8.

Santos, I.S., et al., Cohort profile update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. *Int J Epidemiol*, 2014. 43(5): p. 1437-1437a-f.

Santos, N.C., et al., Assessing caries, dental plaque and salivary flow in asthmatic adolescents using inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2012. 40(4): p. 220-4.

Sears, M.R., Trends in the prevalence of asthma. *Chest*, 2014. 145(2): p. 219-225.

Selwitz, R.H., A.I. Ismail, and N.B. Pitts, Dental caries. *The Lancet*, 2007. 369(9555): p. 51-59.

Shashikiran, N.D., V.V.S. Reddy, and P.K. Raju, Effect of antiasthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2007. 25(2): p. 65-68.

Silva, A.E., et al., Validation of self-reported information on dental caries in a birth cohort at 18 years of age. *PLoS One*, 2014. 9(9): p. e106382.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2012. 38(1): p. 1-46

Stensson, M., et al., Oral health in young adults with long-term, controlled asthma. *Acta Odontol Scand*, 2011. 69(3): p. 158-64.

Tanaka, K., et al., Secondhand smoke exposure and risk of wheeze in early childhood: a prospective pregnancy birth cohort study. *Tob Induc Dis*, 2017. 15: p. 30.

Tavares, M., K.A. Lindefjeld Calabi, and L. San Martin, Systemic diseases and oral health. *Dent Clin North Am*, 2014. 58(4): p. 797-814.

Thomas, M.S., et al., Asthma and oral health: a review. *Aust Dent J*, 2010. 55(2): p. 128-33.

Thomson, W.M. Monitoring Edentulism in Older New Zealand Adults over Two Decades: A Review and Commentary. *Int J Dent*, 2012.

Thomson, W.M., Locker, D., Dental neglect and dental health among 26-years-olds in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2000. 28(6): p.414-8.

To, T., et al., Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health, 2012. 19(12): p.204.

Toelle, B.G. and Ram, F.S., Written individualized management plans for asthma in children and adults, Cochrane Database Syst Rev, 2004.

Toledo, M.F., et al., Changes over time in the prevalence of asthma, rhinitis and atopic eczema in adolescents from Taubate, Sao Paulo, Brazil (2005-2012): Relationship with living near a heavily travelled highway. Allergol Immunopathol (Madr), 2016. 44(5): p. 439-44.

Toskala, E. and D.W. Kennedy, Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol, 2015. 5 Suppl 1: p. S11-6.

Turkistani, J.M., et al., Caries Experience in asthmatic children: a review of literature. The Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 2010. 35(1).

Vargas, M.H., et al., Oral hygiene and dental status as factors related to asthma in high school and college students. J Asthma, 2015. 52(4): p. 376-81.

Vazquez, E.M., et al., Association between asthma and dental caries in the primary dentition of Mexican children. World J Pediatr, 2011. 7(4): p. 344-9.

Victora, C.G., Barros, F.C., Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. Int J Epidemiol, 2006. 35(2): p.237-42

Victora, C.G., et al., Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. Int J Epidemiol, 2008. 37(4): p. 704-9.

Werhmeister, F.C., et al., Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008. Rev Saude Publica, 2012. 46(2).

Werhmeister, F.C., et al., Intrauterine exposure to smoking and wheezing in adolescence: the 1993 Pelotas Birth Cohort. J Dev Orig Health Dis, 2015. 6(3): p. 217-24.

World Health Organization (WHO), Oral Health Surveys: Basic Methods, 4th , Geneva. 1997

World Health Organization (WHO), Oral Health Surveys: Basic Methods, 5th , Geneva. 2012

World Health Organization (WHO), Prevention of Allergy and asthma 2002: Geneva.

Widmer, R.P., Oral health of children with respiratory diseases. Paediatr Respir Rev, 2010. 11(4): p. 226-32.

Wilmer, F.A., et al., Temporal trends in the prevalence of asthma and rhinoconjunctivitis in adolescents. Rev Saude Publica, 2015. 49.

Wogelius, P., et al., Use of asthma-drugs and risk of dental caries among 5 to 7 year old Danish children: a cohort study. *Community Dent Health*, 2004. 21(3): p. 207-11.

ANEXO I
JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies

	Yes	No	Unclear	NA*
1. Were the groups similar and recruited from the same population?	☐	☐	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☐	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
4. Were confounding factors identified?	☐	☐	☐	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☐	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	☐	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☐	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to belong enough for outcomes to occur?	☐	☐	☐	☐
9. Was follow-up complete, and if not, were the reasons to loss to follow-up described and explored?	☐	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow-up utilized?	☐	☐	☐	☐
11. Was appropriate statistical analysis used?	☐	☐	☐	☐

***NA = Not Applicable**

ANEXO II
Critérios diagnósticos para cárie dentária em dentes decíduos.

Código	Classificação*	Descrição
A	Hígido	Não há evidência de cárie. Estágios iniciais da doença não são levados em consideração
B	Cariado	Sulco, fissura ou superfície lisa apresenta cavidade evidente, ou tecido amolecido na base ou descoloração do esmalte ou de parede ou há uma restauração temporária (exceto ionômero de vidro).
C	Restaurado com cárie	Há uma ou mais restaurações e ao mesmo tempo uma ou mais áreas estão cariadas.
D	Restaurado sem cárie	Há uma ou mais restaurações definitivas e inexistente cárie primária ou recorrente.
E	Perdido por cárie	Dente decíduo extraído por causa de cárie e não por outras razões. Deve-se aplicar apenas quando o indivíduo está numa faixa etária na qual a esfoliação normal não constitui justificativa suficiente para a ausência.
F	Dente com Selante	Há um selante de fissura ou a fissura oclusal foi alargada para receber um compósito.
G	Apoio de Ponte ou coroa dentária	Indica um dente que é parte de uma prótese fixa.
9	Impossível de avaliar	Não é possível de avaliar as superfícies dentárias. É aplicado para qualquer situação que o exame não possa ser realizado

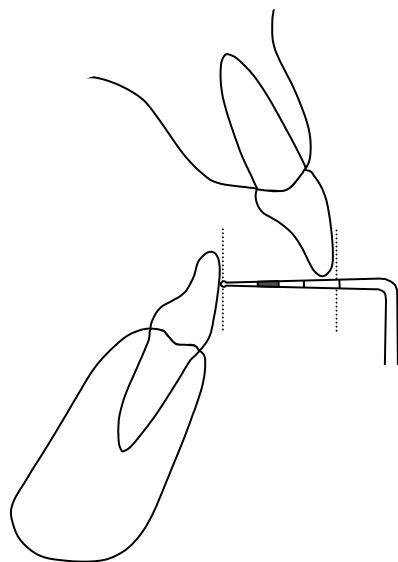
* World Health Organization, Oral health surveys: basic methods – 4 ed. 1997

ANEXO III
Critérios diagnósticos para cárie dentária em dentes permanentes.

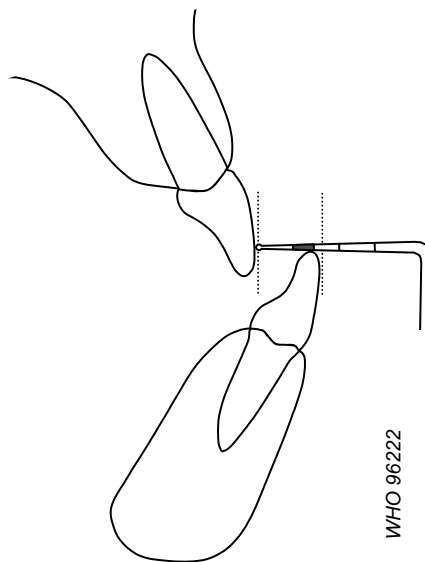
Código	Classificação*	Descrição
0	Hígido	Não há evidência de cárie. Estágios iniciais da doença não são levados em consideração
1	Cariado	Sulco, fissura ou superfície lisa apresenta cavidade evidente, ou tecido amolecido na base ou descoloração do esmalte ou de parede ou há uma restauração temporária (exceto ionômero de vidro).
2	Restaurado com cárie	Há uma ou mais restaurações e ao mesmo tempo uma ou mais áreas estão cariadas.
3	Restaurado sem cárie	Há uma ou mais restaurações definitivas e inexistente cárie primária ou recorrente.
4	Perdido por cárie	Dente extraído por causa de cárie e não por outras razões.
5	Perdido por outra razão	Ausência se deve a razões ortodônticas, periodontais, traumáticas ou congênitas
6	Dente com selante	Há um selante de fissura ou a fissura oclusal foi alargada para receber um compósito.
7	Apoio de ponte ou coroa	Indica um dente que é parte de uma prótese fixa.
8	Dente não irrompido	Quando o dente permanente ainda não foi erupcionado, atendendo à cronologia da erupção
9	Impossível de avaliar	Não é possível de avaliar as superfícies dentárias. É aplicado para qualquer situação que o exame não possa ser realizado

* World Health Organization, Oral health surveys: basic methods – 5 ed. 2012

ANEXO IV
Crêterios diagnósticos para *overjet* acentuado.



Overjet Maxilar Anterior



Overjet Mandibular Anterior
(protrusão mandibular)

WHO 96222

APÊNDICE I

Ficha de Avaliação de Cáries dentária utilizada nos diferentes inquéritos de Saúde bucal das coortes de nascimentos de Pelotas.

FICHA DE EXAME Data exame: ____/____/____	EXAMINADOR NUM Nome: _____
---	---

Uso e Nec. Prot. USO ^{Sup} ^{Inf} NEC ^{Sup} ^{Inf}	TAD <table style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">12</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">11</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">21</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">22</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">32</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">31</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">41</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 2px 5px;">42</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> </table> Outro: _____	12	11	21	22	32	31	41	42								
12	11	21	22	32	31	41	42										

Condição da Coroa																	
18	17	16	15	14	13	12	11	Face	21	22	23	24	25	26	27	28	
								O									
								M									
								V									
								D									
								L									
								R									
								LCNC									
48	47	46	45	44	43	42	41	Face	31	32	33	34	35	36	37	38	
								O									
								M									
								V									
								D									
								L									
								R									
								LCNC									

II ALTERAÇÕES DO PROJETO APROVADO

No decorrer do desenvolvimento da presente tese, algumas mudanças na proposta original aprovada foram necessárias, suas mudanças essenciais constam no presente capítulo e estão listadas a seguir.

Artigo Original 2.

Proposta original: Avaliar os efeitos da asma na dentição permanente em duas coortes 2004 (aos 12 anos de idade) e 1993 (aos 18 anos de idade).

Alteração e Justificativa de alteração: O presente artigo foi desenvolvido somente com dados da coorte de 1993. Após rediscussão do projeto, os autores identificaram que apesar de ser idade índice preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os 12 anos de idade poderiam não ser adequados para avaliar a presente relação, uma vez que a totalidade da dentição permanente não está presente e por não haver tempo suficiente para o desenvolvimento de lesões de cárie na dentição em virtude das variáveis de exposição de interesse, sobretudo quanto ao diagnóstico de asma. O diagnóstico de asma em indivíduos pré-escolares é difícil, não tendo medidas objetivas precisas e com grande variação da definição do diagnóstico de médico para médico, não havendo um consenso frente ao quadro clínico. Portanto, o diagnóstico após essa faixa etária (após os 6 anos) parece ser mais coerente de ser estudado. Entretanto, uma vez o diagnóstico realizado após o início da erupção dos dentes permanente (média de 6 anos de idade) e não antes do término de erupção dos mesmos, completando a dentição permanente (média de 11 anos de idade) não haveria tempo do desenvolvimento de lesões de cárie neste curto espaço de tempo devido a exposição estudada em questão (diagnóstico de asma). Avaliar o desfecho somente aos 18 anos, possibilita que todos os dentes da dentição permanente estejam expostos ao fator de risco por um tempo mínimo possível para desenvolvimento de novas lesões de cárie.

III RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO

Participação do doutorando em trabalho de campo

A Participação do aluno em uma coleta de dados primários é pré-requisito, quando da utilização de dados provenientes das coortes de nascimentos de Pelotas, para obtenção do título de doutor em epidemiologia pelo PPGE-UFPEL. Podendo este não ser relacionado a tese a qual o aluno desenvolverá no decorrer do curso.

A coleta dos dados utilizados para o desenvolvimento da presente tese ocorreu em um período anterior ao início do curso do doutorado do autor. Portanto, o cumprimento deste pré-requisito, participação em trabalho de campo junto a uma das coortes de nascimentos, deu-se em outro acompanhamento realizado dentro do período do curso.

Dessa forma, o relatório a seguir refere-se ao trabalho de campo do Acompanhamento de 24 meses da Coorte de Nascimentos Pelotas 2015.



Universidade Federal de Pelotas
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia



Coorte de Nascimentos de 2015
Pelotas/RS

Relatório do trabalho de campo

ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO DOS 24 MESES



Apoio

Lista de Figuras

Figura 1. Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA)	11
Figura 2. Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança)	12
Figura 3. Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE	12
Figura 4. Prática da colocação do acelerômetro	13
Figura 5. Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza	13
Figura 6. Kit utilizado para a coleta de saliva	14
Figura 7. Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança	16
Figura 8. Prática da medida de comprimento da criança	16
Figura 9. Prática da medida do perímetro cefálico da criança	17
Figura 10. Antropômetro infantil	17
Figura 11. Fita antropométrica	18
Figura 12. Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017	27
Figura 13. Aplicação do NDA	31
Figura 14. Brinde para a criança	41
Figura 15. Jaleco da coorte	41

Lista de Tabelas

Tabela 1. Proporção de controle de qualidade por entrevistadora	37
Tabela 2. Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio	38
Tabela 3. Tempo de duração da entrevista em minutos	38
Tabela 4. Questões avaliativas da qualidade da entrevista	39
Tabela 5. Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento	40
Tabela 6. Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015	43

Lista de Quadros

Quadro 1. Cronograma do treinamento da aplicação do questionário	20
Quadro 2. Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.	22
Quadro 3. Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.	23
Quadro 4. Cronograma do estudo piloto e retreinamento.	24
Quadro 5. Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.	25

Sumário

1. Contextualização da coorte de 2015	7
2. Grupo de trabalho.....	8
2.1 Coordenadores e supervisores do estudo.....	8
2.2 Equipe geral da coorte.....	9
2.3 Equipe de entrevistadoras.....	9
2.4 Remuneração.....	9
3. Seleção e treinamento de entrevistadoras	10
3.1 Treinamento da entrevista.....	10
3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.	11
3.3 Treinamento da coleta de saliva.....	14
3.4 Treinamento das medidas antropométricas.....	15
3.5 Estudo piloto	18
3.6 Retreinamento	19
3.7 Novas seleções e treinamentos	19
4. Equipe de entrevistadoras.....	25
5. Plantões.....	25
6. Logística da coleta de dados.....	28
6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)	29
6.2 Logística da coleta de saliva.....	31
6.3 Logística antropometria	32
6.4 Logística acelerometria	32
7. Logística de reversão de recusas.....	33
8. <i>Download</i> das entrevistas.....	34
9. Inconsistências.....	34
10. Reuniões.....	34
11 Controle de Qualidade.....	35
12 Presentes para as crianças.....	41
13 Uniformes.....	41

14 Números finais do acompanhamento dos 24 meses.....	42
Apêndice.....	44

1 Contextualização da Coorte de 2015

Em 1982, teve início em Pelotas um estudo sobre a saúde dos recém-nascidos da cidade. Todos os bebês nascidos no município foram avaliados e suas mães entrevistadas. Foi feito um acompanhamento dos bebês com um mês de vida, com três meses, com seis meses e com 12 meses. Este estudo teve um grande impacto nos meios de pesquisa no Brasil e no exterior e seus resultados levaram a um grande número de publicações, que, por sua vez, serviram de referência para a elaboração de políticas de saúde e de novas pesquisas. Em 1993 e 2004 duas novas coortes tiveram início. A repetição destas coortes permite que se avalie como está mudando a saúde dos bebês, o atendimento às gestantes durante o pré-natal, o atendimento ao parto e o perfil da população em termos de fatores de risco para diversas doenças. Estas informações são fundamentais para que as políticas de saúde sejam atualizadas e reflitam as mudanças observadas ao longo do tempo.

Em 2015, uma nova coorte foi iniciada. Diferentemente das outras coortes, em que o primeiro contato com a mãe se deu logo após o nascimento do bebê, nesta coorte as mães dos bebês com nascimento previsto para 2015 foram entrevistadas durante a gestação e, como nas demais coortes, seus filhos já estão sendo acompanhados após o nascimento, aos três, doze e no ano vigente aos 24 meses de idade. Isto possibilitará a coleta de informações mais detalhadas sobre a saúde e os hábitos maternos no período gestacional, possibilitando uma melhor compreensão das influências da gestação sobre a saúde do filho ao longo da vida.

O nosso papel neste estudo foi fazer com que ele tenha mantido os mais altos padrões de qualidade de modo que os dados obtidos reflitam a realidade da forma mais fiel possível. Os dados coletados fornecerão informações muito importantes e serão analisados e reanalisados durante as próximas décadas. Para atingir o patamar de qualidade desejado, foi necessário muito esforço e dedicação. Neste contexto, este relatório do trabalho de campo reúne toda a base de sustentação deste esforço no acompanhamento dos 24 meses de idade das crianças pertencentes à coorte de 2015.

2 Grupo de trabalho

2.1 Coordenadores e supervisores do estudo

O projeto da Coorte de 2015 tem como coordenadores: Prof. Pedro Curi Hallal, Prof.^a Mariângela Freitas da Silveira, Prof.^a Andréa Homsí Dâmaso, Prof. Fernando César Wehrmeister e Prof. Flávio Fernando Demarco, do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), juntamente com o Prof. Marlos Rodrigues Domingues, da Escola Superior de Educação Física (ESEF) da Universidade Federal de Pelotas e Prof. Diego Garcia Bassani, da Universidade de Toronto (Canadá). O acompanhamento dos 24 meses foi coordenado pelos professores Andréa Dâmaso e Marlos Domingues. Ainda fizeram parte da equipe de supervisão: Grégore Iven Mielke (aluno de Pós-doutorado do PPGE) e Mariana Haertel (Supervisora Geral de Campo das Coortes do Centro de Pesquisas Epidemiológicas).

A supervisão geral do trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses foi de responsabilidade dos doutorandos: Andréia Hartwig, (aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel); Bárbara Heather Lutz, Lina Sofia Morón Duarte, Mariane da Silva Dias, Nadege Jacques e Priscila Weber (alunas de doutorado do PPGE) e Werner Muller (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Educação Física da UFPel). As doutorandas do PPGE, Laísa Rodrigues Moreira, Luiza Ricardo e Rafaela Martins, foram responsáveis pela supervisão do trabalho de campo relativo à coleta de dados de acelerometria. Também integrantes do PPGE, as doutorandas Gloria Cruz e Thaynã Flores, supervisionaram a coleta de dados referentes ao desenvolvimento infantil e à antropometria respectivamente. A supervisão dos procedimentos de coleta de saliva foi de responsabilidade do doutorando Luiz Alexandre Chisini (aluno de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPel). Ao doutorando Bernardo Agostini (aluno de doutorado do PPGE) coube o gerenciamento e processamento dos dados do acompanhamento dos 24 meses.

2.2 Equipe geral da coorte

A equipe geral da coorte 2015 (acompanhamento dos 24 meses) contou com o auxílio de uma secretária, Ana Roja, e três pessoas contratadas para a organização e a logística dos agendamentos dos 24 meses: Caroline Barragan, Iara Bonneau e Julia Larré Afonso.

A equipe foi composta também por uma pessoa responsável pela programação dos acelerômetros, Christian Tavares Lourenço, e duas responsáveis pela coleta dos mesmos no domicílio, Carlos Alberto Crochemore e Marcio José Dias Machado. O rastreamento dos endereços foi realizado por Lindomar Almeida Pires e a reversão de recusas por Maria da Graça Stalla.

Além disso, sete bolsistas e seis voluntários colaboraram em atividades diversas no acompanhamento dos 24 meses a citar: controle de qualidade, agendamentos, digitação e acelerometria.

2.3 Equipe de entrevistadoras

Foram contratadas 06 entrevistadoras que iniciaram o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses, três no turno da manhã e três no turno da tarde. Os acréscimos e mudanças na equipe de entrevistadoras serão descritos no item 4.

2.4 Remuneração

Todas as entrevistadoras contratadas foram devidamente remuneradas e receberam uma quantia mensal de R\$ 1100,00, caracterizado como bolsa de pesquisa.

Posteriormente, conforme a necessidade, o acompanhamento dos 24 meses contou também com entrevistas realizadas nos domicílios. Neste caso, as entrevistadoras que as realizam no turno inverso ao seu horário habitual de trabalho recebiam, além da quantia mensal de R\$ 1100,00, R\$ 35,00 por entrevista realizada mais vale transporte. Caso as entrevistas domiciliares coincidisse com o seu horário de trabalho no Centro de Pesquisas Epidemiológicas, as mesmas recebiam apenas o vale transporte.

3 Seleção e treinamento de entrevistadoras

As inscrições para o processo seletivo iniciaram no dia 31 de outubro com término no dia 09 de novembro de 2016, tendo aproximadamente 300 candidatas inscritas. Foi realizada uma pré-seleção das inscritas, sendo selecionadas 70 candidatas para o início do treinamento e seleção das entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses.

A avaliação das candidatas foi realizada durante o treinamento com base nos seguintes critérios:

- ✓ Pontualidade/Assiduidade;
- ✓ Interesse;
- ✓ Postura durante o treinamento;
- ✓ Desenvoltura nas práticas de aplicação do questionário;
- ✓ Desempenho na prova teórica;
- ✓ Desempenho nas práticas da aplicação do teste de desenvolvimento infantil e colocação do acelerômetro;
- ✓ Desempenho nas práticas das medidas antropométricas;

3.1 Treinamento da entrevista

Na semana do dia 28 de novembro até o dia 02 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento do questionário (Quadro 1), tendo a presença de 67 candidatas no primeiro dia de capacitação. Foi realizada apresentação da parte teórica de cada bloco de questões da entrevista pelos doutorandos, seguida da realização de práticas da aplicação do questionário em papel e no tablet. No dia 02 de dezembro, foi realizada uma prova teórica e após o resultado desta foram eliminadas algumas candidatas considerando a nota da prova, desenvoltura nas práticas e o desempenho geral durante o treinamento. Assim, foram selecionadas 40 candidatas para a próxima etapa do processo seletivo.

3.2 Treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria

Após o resultado da prova teórica, no período de 05 a 09 de dezembro de 2016, foi realizado o treinamento do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA) e acelerometria (Quadro 2). As doutorandas Gloria Cruz e Andréia Hartwig, foram as responsáveis pelo treinamento da aplicação do INTER-NDA, e a doutoranda Luiza Ricardo pelas instruções referentes acelerometria. Inicialmente, foi realizada a explanação da parte teórica no Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), com apresentação de slides e demonstrações com os objetos do kit do INTER-NDA (Figura 1) e da acelerometria (Figura 2). Após o treinamento teórico, foi realizada uma prática de aplicação do teste de desenvolvimento infantil, onde as candidatas tinham que marcar as respostas de cada item do INTER-NDA com base em vídeos apresentados no data show. Em seguida, as candidatas treinaram a aplicação do teste de desenvolvimento infantil entre elas, sendo discutidas as dúvidas e corrigidos os erros no momento da aplicação (Figura 3). Num segundo momento, as candidatas foram divididas em dois grupos (A e B) para realização das práticas de colocação do acelerômetro e teste de desenvolvimento infantil com crianças na faixa etária próxima aos 24 meses da Escola Herbert de Souza (Figura 4 e 5). Com base no desempenho durante as práticas, 20 candidatas foram selecionadas para o treinamento da antropometria.

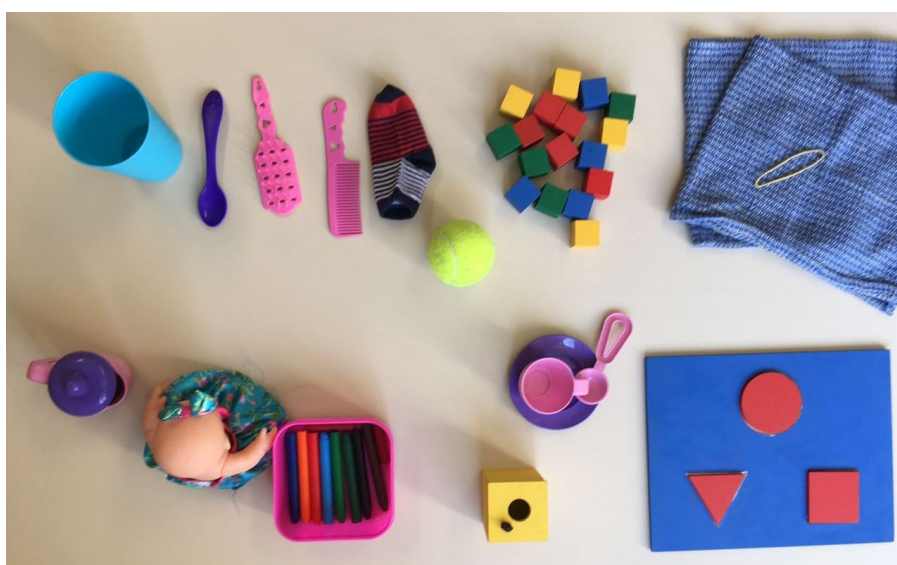


Figura 1. Kit do teste de desenvolvimento infantil (Ox-NDA).

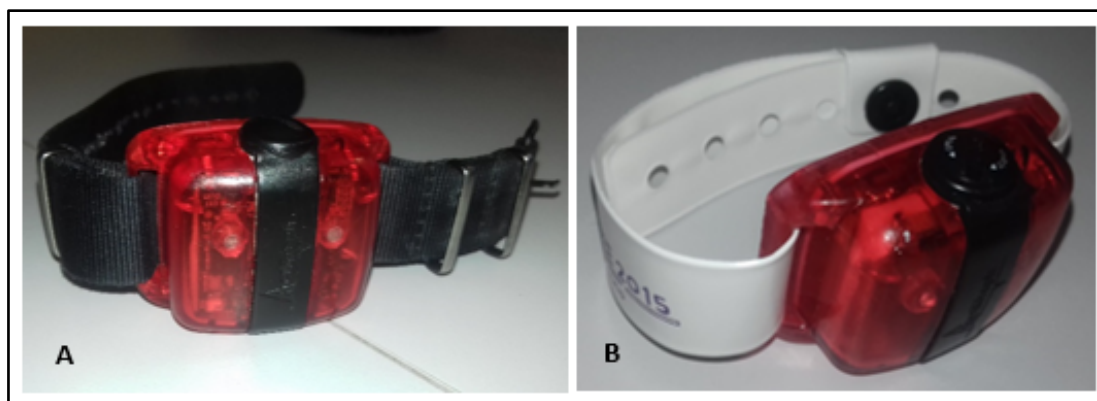


Figura 2. Acelerômetro e pulseiras (A: Adulto; B: Criança).



Figura 3. Prática do teste de desenvolvimento infantil no CPE.



Figura 4. Prática da colocação do acelerômetro.



Figura 5. Prática do teste de desenvolvimento infantil na Escola Herbert de Souza.

3.3 Treinamento da coleta de saliva

No dia 12 de dezembro de 2016 foi realizado o treinamento da coleta de saliva, no turno da tarde, pelo doutorando Luiz Alexandre Chisini juntamente com a participação da professora Luciana Tovo Rodrigues e das responsáveis pelo laboratório Clarice Brum e Deise Farias Freitas. Foi realizado um treinamento teórico prático, onde primeiramente o doutorando responsável fez uma apresentação com PowerPoint explicando o método de coleta de saliva seguido de parte prática que foi realizada entre as entrevistadoras. Tendo em vista o custo elevado dos kits, as práticas foram realizadas com uma esponja semelhante àquela que foi utilizada no acompanhamento.

O kit de coleta de saliva utilizado no acompanhamento foi o OG-575 (DNA Genotek) (Figura 6), específico para a coleta de saliva de crianças abaixo de 4 anos de idade. Esse kit utiliza esponja coletora (semelhante a um cotonete de tamanho maior), que serve como instrumento para a coleta de saliva e tubo coletor, local onde a saliva era armazenada na quantidade exigida pelo fabricante.



Figura 6. Kit utilizado para a coleta de saliva.

3.4 Treinamento das medidas antropométricas

No dia 15 de dezembro de 2016 deu-se início ao treinamento das medidas antropométricas da mãe e da criança (Quadro 3). No primeiro dia, foi realizado o treinamento teórico e prático da antropometria do adulto, a qual consistiu na coleta do peso materno (em kg), sob a responsabilidade da doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes, com o auxílio de outros doutorandos da equipe. Após receberem as orientações teóricas sobre o manuseio da balança e técnica de medida, contidas no manual de instruções, as candidatas treinaram a coleta da medida de peso entre elas mesmas. Neste momento os doutorandos supervisionaram a replicação da técnica de medida tal qual descrita no manual e a conduta da entrevistadora no momento de instruir a mãe como se posicionar sobre a balança. Foram utilizadas balanças da marca SECA modelo 803, com precisão de 100 gramas e capacidade para 150 kg (Figura 7). Posteriormente a esta etapa, as candidatas foram divididas em grupos para a realização do treinamento das medidas antropométricas de comprimento e perímetro cefálico das crianças.

A pediatra e especialista em padronização de medidas antropométricas em crianças, Prof^a Denise Mota, foi a responsável por esta parte do treinamento com o auxílio das doutorandas Thaynã Ramos Flores Nunes, Lina Sofia Morón Duarte e Nadege Jacques. A antropometria da criança consistiu no treinamento das medidas de comprimento (Figura 8) e perímetro cefálico (Figura 9). As candidatas treinaram a técnica de coleta das medidas em crianças de faixa etária semelhante à 24 meses atendidas no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFPEL.



Figura 7. Balança utilizada para medida do peso da mãe/criança



Figura 8. Prática da medida de comprimento da criança.



Figura 09. Prática

da medida do

perímetro cefálico da criança.

Para a medida do comprimento (cm) foi utilizado um antropômetro fixo da marca HARPENDEN® com amplitude de 30 a 110 cm e precisão de 0,1 cm (Figura 10).

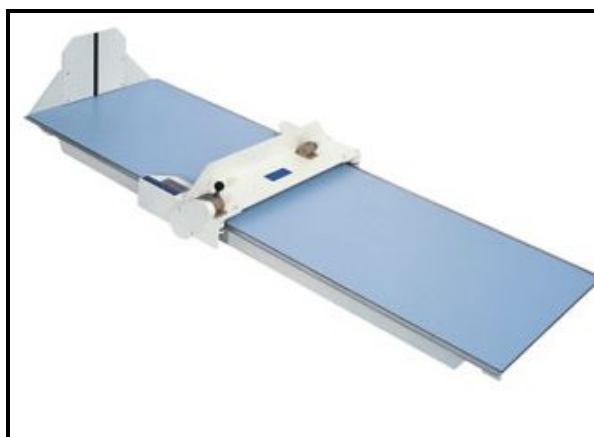


Figura 10. Antropômetro infantil.

O perímetro cefálico foi aferido utilizando fita métrica metálica (aço flexível) e inelástica da marca CESCORF com extensão de 2 m e precisão de 0,1 mm (Figura 11).



Figura 11. Fita antropométrica.

As entrevistadoras foram supervisionadas durante a coleta das medidas antropométricas pela doutoranda Thaynã Ramos Flores Nunes ou pela Prof^a Denise Mota. A avaliação das candidatas consistiu da observação da técnica de coleta da medida ensinada e do cálculo dos erros intra observador, entre observadores e com o padrão ouro (exatidão). Após a avaliação do desempenho na realização das medidas antropométricas, foram selecionadas 15 candidatas para o estudo piloto.

As entrevistadoras selecionadas, durante o trabalho de campo, eram submetidas à retreinamentos das medidas antropométricas a cada 90 dias.

3.5 Estudo piloto

O estudo piloto foi realizado nos dias 20 e 21 de dezembro de 2016 (Quadro 4), no qual as candidatas realizaram entrevistas domiciliares com mães e crianças de idade entre 12 e 16 meses voluntárias (não participantes da Coorte 2015) acompanhadas de um doutorando (Figura 13).

- ✓ Pontualidade;
- ✓ Apresentação/postura;
- ✓ Explicação sobre a pesquisa;
- ✓ Termo de consentimento;
- ✓ Aplicação e manuseio do tablet;
- ✓ Cartão de figuras/escalas;

- ✓ Desenvolvimento Infantil;
- ✓ Antropometria;
- ✓ Acelerometria;
- ✓ Atenção/simpatia/dicção.

Após a avaliação das candidatas no estudo piloto, a equipe se reuniu para selecionar as 06 melhores entrevistadoras para iniciar em o trabalho de campo do acompanhamento dos 24 meses.

3.6 Retreinamento

Nos dias 22 e 23 de dezembro de 2015 foi realizado o retreinamento, visando retomar os pontos mais importantes a serem considerados nas entrevistas, bem como repassar algumas instruções referentes ao manual dos 24 meses. Além disso, foram realizadas mais práticas do teste de desenvolvimento infantil as quais tiveram supervisão da doutoranda Gloria Cruz. Para tanto, as entrevistadoras assistiam à dois vídeos, os quais continham a gravação da aplicação do NDA, ao passo que preenchiam o questionário do NDA. Ao final, foram comparadas as respostas das entrevistadoras conforme o conteúdo do vídeo e então eram discutidos os pontos relevantes e os itens com maior dificuldade.

3.7 Novas seleções e treinamentos

Com a saída de algumas entrevistadoras no decorrer do trabalho de campo, outras seleções e treinamentos foram realizados ao longo do ano para contratação de novas entrevistadoras. Essas seleções e treinamentos seguiram a mesma logística e protocolos utilizados no primeiro processo seletivo.

Quadro 1. Cronograma do treinamento da aplicação do questionário

Horário	Segunda-feira (28/11)	Terça-feira (29/11)	Quarta-feira (30/11)	Quinta-feira (01/12)	Sexta-feira (02/12)
18:00 às 19:30	Inscrições - identificação fotos Apresentação cronograma treinamento (Fernanda) 1) Apresentação da Coorte (Andrea) 2) Instruções gerais (Glória e Werner) Bloco A - Identificação Q1 - Q3b (Luiz) Glória Em torno de 70 pessoas	Bloco C- Saúde da criança (Q54 - Q126) (Barbara/Marysabel - medicamentos) Bloco C- Saúde da criança (Q127 - Q153) (Bernardo) Mariangela Thaynã	Bloco F - Atividade física (Q169 - Q228 (Werner/ Inácio)	Bloco H - Saúde da Mãe e Contracepção (Q268 - Q313) (Lina) Bloco I - Antropometria (Q314-final) (Nadege) Luiza Fernanda	Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)
19:30 às 19:45	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo

Horário	Segunda-feira (28/11)	Terça-feira (29/11)	Quarta-feira (30/11)	Quinta-feira (01/12)	Sexta-feira (02/12)
19:30 às 21:00	Bloco B - Cuidado e alimentação da criança - Q4 - Q17 (Luiz) Bloco C- Saúde da criança (Q18 - Q53) (Nadege) Aplicação no tablet Bernardo (simulação individual frente) AUDITÓRIO B	Bloco D - Características da Mãe (Q154 - Q159) (Andréia) Bloco E - Hábitos de vida (Q160 - 168 (Lina) Aplicação no tablet Nadege Simulação individual AUDITÓRIO B	Bloco G - Renda e Gastos com saúde (Q229 - Q267) (Andréia) Aplicação no tablet Lina Simulação individual AUDITÓRIO B	Teste de Aplicação entre elas (Todos) Simulação em grupo AUDITÓRIO B	Prova Questionário (Bernardo+Luiz+Nadege)

Quadro 2. Cronograma do treinamento do teste de desenvolvimento infantil e acelerometria.

Horário	Segunda-feira (05/12)	Terça-feira (06/12)	Quarta-feira (07/12)	Quinta-feira (08/12)	Sexta-feira (09/12)
18:00 às 19:30	Acelerometria Luiza + Bernardo	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00- 12:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia MANHÃ (8:00- 12:00) Herbert de Souza	Prova NDA/Acelerometria MANHÃ
19:30 às 19:45	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo	Intervalo
19:30 às 21:00	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil (teoria) Gloria + Andréia AUDITÓRIO B	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00- 18:00) Herbert de Souza	Desenvolvimento infantil CRECHE Gloria+Andréia TARDE (14:00- 18:00) Herbert de Souza	Resultado das entrevistadoras que irão para próxima etapa (Antropometria+Saliva) TARDE Em torno de 30 pessoas DIVULGAÇÃO SEGUNDA PELA MANHÃ

Quadro 3. Cronograma do treinamento das medidas antropométricas e coleta de saliva.

Horário	Segunda-feira (12/12)	Terça-feira (13/12)	Quarta-feira (14/12)	Quinta-feira (15/12)	Sexta-feira (16/12)
MANHÃ				Bloco I - Antropometria - teórica (Thaynã + Lina + Nadege) CPE AUDITÓRIO B	
TARDE	Coleta de Saliva Prática Luciana + Luiz AUDITÓRIO B			Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadege) AMBULATÓRIO	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Lina + Nadege) AMBULATÓRIO

Quadro 4. Cronograma do estudo piloto e retreinamento.

Horário	Segunda-feira (19/12)	Terça-feira (20/12)	Quarta-feira (21/12)	Quinta-feira (22/12)	Sexta-feira (23/12)
MANHÃ		Início do Agendamento	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) REUNIÃO
TARDE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Bloco I - Antropometria - prática (Denise+Thaynã + Nadge) ESCOLA OU CRECHE	Início do Agendamento PILOTO (todos) (15 pessoas)	Retreinamento apenas com as selecionadas (todos) (6 entrevistadoras + recepção) AUDITÓRIO B	

4 Equipe de entrevistadoras

A equipe de entrevistadoras do acompanhamento dos 24 meses foi composta inicialmente por seis entrevistadoras, sendo, posteriormente, realizada mais cinco contratações ao longo do trabalho de campo. O motivo para a chamada de mais entrevistadores consistiu na necessidade de aumentar o número de agendamentos em determinados horários considerados de maior fluxo na clínica e, ainda em virtude de três entrevistadoras terem deixados do seu término por optarem por outras oportunidades de emprego.

A relação das entrevistadoras participantes do acompanhamento dos 24 meses bem como as respectivas datas de entrada e saída do campo está contemplada no quadro abaixo.

Quadro 5. Entrevistadoras que fizeram parte da equipe do acompanhamento dos 24 meses.

Entrevistadora	Entrada no campo*	Saída do campo**
Aline Monteiro	26/12/2016	21/07/2017
Ana Santos	26/12/2016	15/12/2017
Bruna Borba	05/04/2017	15/12/2017
Camila Bonow	03/07/2017	15/12/2017
Clenice Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Fernanda Bastos	26/12/2016	15/12/2017
Keti Moreira	26/12/2016	15/12/2017
Juliana Peil	24/07/2017	31/08/2017
Larissa Mota	26/12/2016	15/12/2017
Marina Silveira	10/02/2017	02/08/2017
Michele Caruccio	09/08/2017	15/12/2017

* Data da primeira entrevista realizada;

** Data da última entrevista realizada

5 Plantões

Os

plantões deste acompanhamento foram de inteira responsabilidade dos doutorandos que supervisionaram o trabalho de campo. Através de escala alternadas, incluindo os finais de semana e feriados (Figura 12), cada doutorando foi responsável pela tomada de decisões no dia do seu plantão. Além

de contribuir para o bom andamento do campo, diariamente era enviado pelo doutorando de plantão um relatório via e-mail para os coordenadores e supervisores, contendo informações a respeito de entrevistas pendentes, assim como recusas e/ou informações relevantes que tenham ocorrido durante o plantão. Frente a outras demandas eram feitos também os encaminhamentos necessários (treinamentos, descarrego de dados, etc).

E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	
	OUTUBRO																										
	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	Q	Q	S	S	S	T	
	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	16	17	18	19	20	21	23	24	25	26	27	28	30	31	
Andreia Hartwig	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	
Bárbara Lutz	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	P	
Bernando	F	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	PM	F	P	F	P	P	F	F	F	F	F	F	F	
Lina Moron	F	F	F	F	PM	F	F	P	F	F	P	F	F	F	F	F	PM	F	F	PM	F	F	F	F	PM	F	
Luiz Alexandre	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Nàdege Jacques	F	P	F	F	F	F	PM	F	PM	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Rafaela Martins	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	
Gustavo Jaeger	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Laísa	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	F	PT	F	
Priscila Weber	F	F	PT	F	PT	P	PT	F	PT	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	PT	F	F	F	F	F	F	
Mariane Dias	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	P	F	F	F	F	

Figura 12. Ilustração da escala de plantões referente ao mês de outubro de 2017.

6 Logística da coleta de dados

Para o acompanhamento dos 24 meses das crianças pertencentes a coorte de 2015 as entrevistas foram realizadas na clínica localizada no Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel e quando as mães não podiam comparecer a clínica era agendada a entrevista no domicílio em horário definido pela mãe ou responsável. As entrevistas eram realizadas em salas devidamente equipada para a realização da entrevista*. Cada entrevistadora foi selecionada com base na disponibilidade de 8h por dia, tendo a distribuição de 4h por turno (manhã e tarde). Todas entrevistadoras possuíam devida identificação, portando crachá e estando uniformizadas.

As entrevistas eram previamente agendadas, respeitando o período da janela de entrevista, a qual consistia em um período de trinta dias antes ou depois do aniversário de doze meses da criança. Um dia antes da entrevista, era realizada uma ligação para a confirmação da visita da entrevistadora no domicílio da mãe e criança.

Quando as entrevistas eram realizadas no domicílio a entrevistadora deveria no dia anterior ou no mesmo dia retirar no CPE os acelerômetros, kit de coleta de saliva assim como materiais de consumo (fichas impressas, lenços umedecidos, uvas-passa) que eventualmente estivessem em falta para a realização da entrevista. Entrevistas não realizadas pelas entrevistadoras eram informadas à equipe de agendamento para controle.

6.1 Logística do teste de desenvolvimento infantil (INTER-NDA)

Preferencialmente o teste de desenvolvimento infantil era realizado antes da aplicação do questionário, realização da coleta de saliva e medidas antropométricas a fim de que a criança estivesse acordada e bem disposta. Outros aspectos de logística para a aplicação do teste de desenvolvimento infantil incluíam:

- a) Explicar para a mãe que seria realizada uma avaliação do desenvolvimento da criança através de atividades que a criança deveria resolver sozinha;
- b) Explicar para a mãe que para algumas questões seriam feitas algumas perguntas sobre algum aspecto particular da criança e que, nesses casos, a criança não precisaria realizar nenhuma tarefa relacionada a esses itens;
- c) Deixar claro para a mãe que alguns itens são para crianças de maior idade e outros para crianças de menor idade e, assim sendo, haveria alguns itens que a criança com idade entre 22 e 26 meses não seria capaz de responder, portanto, ela não deveria se preocupar caso a criança não conseguisse fazer;
- d) Explicar para a mãe que avaliação deveria ser feita com o mínimo de interferência de possíveis fatores que afetariam a avaliação do desenvolvimento da criança. Dessa forma, a televisão deveria ser desligada (assim como outros aparelhos eletrônicos) e ela deveria permanecer junto com a criança, que deveria ficar sentada em seu colo;
- e) As salas das clínica estavam equipadas com uma mesa e duas cadeiras adequadas para a aplicação do teste, a criança não poderia ficar muito baixa ou muito alta em relação à altura da mesa, pois isso poderia influenciar no resultado da avaliação.

Antes da aplicação do teste, a entrevistadora pegava o material (questionário impresso, prancheta, caneta, e sacola com o kit), anotando os dados da mãe e da criança e escrevendo seu código e a data da aplicação do teste.

Finalmente a entrevistadora iniciava a aplicação do teste seguindo a ordem do questionário, lembrando que no caso que a criança não conseguisse fazer alguma das atividades do teste por interferência do cuidador ou do ambiente era indicado para que a entrevistadora marcasse a opção “impossível de avaliar”, fazendo com que o item avaliado não fosse incluído para gerar o escore total do teste.

Diariamente as entrevistadoras enviavam um relatório para a supervisora do trabalho de campo, que conferia o número de testes feitos com as entrevistas agendadas. Posteriormente durante os dois dias programados para o *download* das entrevistas dos

tablets, as entrevistadoras levavam todos os questionários para sua revisão. As figuras 18 e 19 mostram como era realizado o teste.

Assim que resolvidas as inconsistências, os questionários eram agrupados em lotes e enviados para dupla digitação no software EpiData. A dupla digitação era realizada por bolsistas e voluntários de iniciação científica.

Foram consideradas como perdas da avaliação do desenvolvimento infantil as crianças cujas mães não foram entrevistadas presencialmente. Como critérios de exclusão, as crianças com alguma incapacidade física relatada pela mãe ou responsável não foram avaliadas no componente de desenvolvimento infantil (malformação congênita, síndrome de Down). Nos casos em que no dia da visita a criança se encontrava indisposta por alguma doença (febre, diarreia, resfriado) a entrevistadora marcava uma nova data para realizar o teste, considerando ainda a janela de entrevista de sete dias.

Periodicamente era conferido o estado do material que compunha o kit do desenvolvimento infantil e a cada quatro meses era realizado um re-treinamento do protocolo de aplicação do teste de desenvolvimento infantil.

Semanalmente, junto ao controle de qualidade geral da coorte, 5 questões do NDA eram reaplicadas às entrevistadas sorteadas para verificar a consistência dos dados.



Figura 13. Aplicação do NDA

6.2 Logística da coleta de saliva

Preferencialmente a coleta de saliva era realizada após a aplicação do teste de desenvolvimento infantil e antes da aplicação do questionário, devendo a criança estar em jejum por pelo menos 30 minutos antes da coleta.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) Explicação sobre a coleta aos responsáveis: A coleta foi explicada para os responsáveis pela criança a fim de esclarecer qualquer dúvida;
- b) Preparação e organização do material: Todo o material a ser utilizado deve estar preparado para a realização da coleta da saliva. Exemplo: kit coletor, etiquetas, luvas, lixo para descarte de material, estante de suporte para tubo;
- c) O kit deveria ser aberto na frente da mãe e/ou responsável, ser manuseado com luvas tomando sempre o cuidado de não contaminar a amostra enquanto mantém comunicação com a mãe ou criança;
- d) Ao final do turno de trabalho as entrevistadoras deveriam levar as amostras devidamente etiquetadas com os dados da criança juntamente com suas folhas identificação de coleta para o laboratório do CPE, onde elas serão armazenadas a temperatura ambiente ou resfriadas até o processamento.

6.3 Logística antropometria

Preferencialmente as medidas antropométricas eram realizadas após a aplicação do questionário a fim de evitar maiores estresses na criança.

Outros aspectos de logística para a coleta de incluíam:

- a) A criança deveria estar despida ou com o mínimo de roupa possível para ambas as medidas de peso e comprimento;
- b) Como a medida de peso foi realizada com a criança no colo da mãe, esta também deveria estar com o mínimo de roupa possível e descalça;

6.4 Logística acelerometria

Após a realização da entrevista e demais procedimentos, as entrevistadoras realizavam a leitura e explicação das instruções de uso do acelerômetro, no acompanhamento dos 24 meses o acelerômetro foi colocado na criança e na mãe.

Os cuidados com o acelerômetro incluem:

- a) Cuidados com a pele do bebê (secagem após imersão em água);
- b) Explicação sobre o aparelho e dados de contato para emergências;
- c) As entrevistadoras foram orientadas a colocar o acelerômetro no punho esquerdo dos bebês e com o botão de fechamento voltado para os dedos. A pulseira fixada com o auxílio da mãe, solicitando que a mesma segure a criança sentada no colo, segurando o braço esquerdo e mão esquerda da criança firmemente a fim de facilitar a colocação do aparelho;
- d) Para as mães foi recomendada a utilização do acelerômetro no punho não dominante;
- e) O tempo de uso foi de três dias para a criança e sete dias para a mãe, após os sete dias de uso era agendado um turno para que um motoboy recolhesse o acelerômetro no domicílio da criança.

*Materiais para coleta de dados

- Crachá e carteira de identidade;
- Uniforme: camiseta/moletom;
- Mochila contendo todos os materiais de coleta (balança, antropômetro infantil, kit de coleta de saliva, acelerômetro e kit do nda);

- Tablet (sempre com bateria suficiente para as entrevistas do dia), capa de proteção e carregador;
- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); (Apêndice I)
- Manual de instruções;
- Questionários impressos;
- Caneta, lápis, borracha, apontador, prancheta;
- Vales-transportes;
- Diário de campo;
- Presentes para os bebês (jogo da memória);
- Lenço umedecido, álcool em gel, papel toalha;
- Telefone celular e carregador (de cada entrevistadora).

7 Logística de reversão de recusas

Após a identificação de uma recusa, algumas estratégias foram aplicadas com o intuito de reverter o posicionamento inicial da mãe e/ou responsável da não participação no acompanhamento. A primeira estratégia foi a realização de uma ligação telefônica por uma pessoa específica da equipe (Maria da Graça) onde era explicado a importância do estudo. Caso a mãe continuasse não aceitando participar do estudo, como segunda estratégia, era realizada uma visita ao domicílio na tentativa de convencer a mãe da importância da participação no estudo. Após estas tentativas era decidido pela coordenação se o caso deveria ser considerado uma recusa definitiva.

8 Download das entrevistas

As entrevistas eram descarregadas por turnos diariamente pelo doutorando de plantão, nesta mesma ocasião as entrevistadoras relatavam as possíveis pendências a serem solucionadas no banco de dados. Essas pendências eram anotadas em uma planilha específica para cada dia de descarrego. Além das pendências, as entrevistadoras nestes dias buscavam materiais para as próximas entrevistas, entregavam os termos de consentimento e, eventualmente, relatavam as peculiaridades de cada entrevista.

9 Inconsistências

Para verificar as inconsistências no banco de dados foi aplicada a seguinte rotina no acompanhamento dos doze meses:

- (1) Elaboração do mapa de inconsistências;
- (2) Aplicação do *Do-file* no banco de dados;
- (3) Construção de uma planilha com as inconsistências geradas;
- (4) Checagem semanal com as entrevistadoras;
- (5) A planilha com as soluções das inconsistências era então encaminhada para o responsável pelas modificações diretas no banco de dados.

10 Reuniões

No acompanhamento dos 24 meses foram realizadas reuniões semanais entre a equipe, incluindo coordenadores, supervisores do trabalho de campo e secretárias, a fim de discutir e encaminhar resoluções para as pendências observadas durante o trabalho de campo. Pautas sempre presentes nessas reuniões foram: a avaliação do controle de qualidade a cada 15 dias, o acompanhamento do número de entrevistas do trabalho de campo e, ainda, o feedback dos supervisores do trabalho de campo, neste caso os doutorandos, acerca do desempenho das entrevistadoras. Ainda, foram realizadas, periodicamente, reuniões entre a equipe de coordenação e supervisão e entrevistadoras. Todas as reuniões aconteceram nas dependências do Centro de Pesquisas Epidemiológicas e foram previamente agendadas, a fim de não prejudicarem os horários de trabalho e realização de entrevistas.

11 Controle de Qualidade

Neste acompanhamento o controle de qualidade (CQ) foi realizado através de ligações telefônicas. O questionário de CQ era composto por 22 questões, realizado por uma entrevistadora devidamente treinada para essa função. Quinzenalmente eram realizados sorteios sistemáticos em 20% da amostra para a realização do CQ, tendo uma margem de segurança de 10% para aqueles casos em que não se conseguia contato com as mães. Do total de 20%, eram realizados 10% dos Ids sorteados. A proporção de controles de qualidade realizados por cada entrevistadora e de entrevistas realizadas por telefone e domiciliares foram monitoradas ao longo do ano e podem ser observadas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. Os tempos de duração das entrevistas, por entrevistadora, estão descritos na tabela 3 e questões avaliativas e estatística kappa estão descritos nas tabelas 4 e 5. Foram realizadas 383 entrevistas de controle de qualidade. Quinzenalmente o controle de qualidade era apresentado e discutido nas reuniões gerais da Coorte de 2015. A doutoranda Andréia Hartwig era responsável pela confecção do relatório do CQ, o qual era dividido em “banco parcial” o qual incluía as informações mais atuais (últimos 15 dias) e “banco geral” que continha todos os CQs do acompanhamento até o momento. A doutoranda gerava o banco de dados do controle de qualidade no formato excel a partir dos questionários digitados no programa EpiData versão 3.1 e realizava um merge do banco de dados do acompanhamento dos 24 meses no programa STATA versão 12.0.

Quando se verificava algum problema nas questões avaliativas da qualidade da entrevista (Tabela 4) a doutoranda responsável pelo controle de qualidade entrava em contato com a entrevistadora responsável, e nos casos em que não eram esclarecidas as dúvidas entrava-se em contato com a mãe participante da pesquisa para investigar. Nesta mesma tabela é possível observar um grande número de mães que não foram avisadas do acompanhamento dos 48 meses. Com isso, imediatamente as entrevistadoras foram informadas do problema e orientadas a sempre esclarecer a data do próximo acompanhamento. Além disso, é possível verificar que na questão referente a pontualidade da entrevistadora algumas respostas foram negativas. Esse problema ocorreu, pois em algumas situações específicas de entrevista residencial, a entrevistadora não encontrou o endereço residencial e despendeu um tempo para isso, gerando o atraso. Já em outras situações, houve momentos em que as mães que estavam agendadas em um determinado horário, acabavam chegando mais cedo ao centro de pesquisa, gerando o possível atraso, visto que a equipe estava seguindo a logística do acompanhamento estava realizando outras entrevistas. Com relação aos brindes, algumas vezes as entrevistadoras esqueciam-

se de levar junto com o restante do material, nesses casos, contatava-se a mãe participante da pesquisa e agendava-se um horário para a entrega do brinde que foi esquecido, que muitas vezes foi feito junto ao responsável pela coleta dos acelerômetros. Na tabela 5 verifica-se o índice de concordância (Kappa) das entrevistas. Neste momento, quando se verificava que uma entrevistadora possuía mais de uma inconsistência em uma mesma entrevista, entrava-se em contato com essa mãe aplicando novamente o questionário, solicitando que a mesma responde-se de acordo com o que relatou no dia da entrevista, verificava-se o possível equívoco na resposta do controle de qualidade. Nota-se um grande número de inconsistências nas questões referentes a criança já ter internado em hospital desde os 12 meses, se a mãe fumou depois que a criança completou 12 meses, se a mãe, se a mãe trabalhou fora de casa após a criança ter completado 12 meses e se a mesma tem marido ou companheiro. Nos três primeiros casos o que pode ter ocorrido é que as mães podem ter se equivocado no período referente à resposta, que era após os 12 meses da criança. Apesar delas sempre serem alertadas a responder conforme o dia da entrevista, algumas podem ter respondido referente a um período anterior aos 12 meses. Já no último caso, que diz respeito à mãe ter marido ou companheiro as mesmas podem ter se equivocado com as definições de marido e companheiro no dia da entrevista ou no dia da aplicação do controle de qualidade, visto que muitas podem não ter o registro civil da união e com isso ocorrer as respostas diferentes.

Tabela 1. Proporção de controle de qualidade por entrevistadora.

Entrevistadora	N	%
Total	383	100,0
1- Ana Dias	52	13,6
2- Aline Monteiro	32	8,4
3- Clenice Moreira	45	11,8
4- Fernanda Bastos	52	13,6

5- Ketí Moreira	46	12,0
6- Larissa Mota	51	13,4
7- Marina Silveira	32	8,4
9- Bruna Borba	34	8,9
10- Camila Bonow	16	4,2
11- Juliana Peil	10	2,6
12- Michele Carúcio	13	3,4

Tabela 2. Proporção de entrevistas de controle de qualidade realizadas por telefone ou no domicílio.

	n	%
Domicílio	90	23.5
Clínica	293	76.5

Tabela 3. Tempo de duração da entrevista em minutos.

Entrevistadora	Média	Amplitude
Total	81.7	30-210
1- Ana Dias	77.9	40-200
2- Aline Monteiro	74.0	40-120
3- Clenice Moreira	90.6	40-210
4- Fernanda Bastos	84.8	30-180
5- Ketí Moreira	78.9	40-120
6- Larissa Mota	74.8	30-130
7- Marina Silveira	85.0	60-130
9- Bruna Borba	95.0	60-120
10- Camila Bonow	75.0	60-120
11- Juliana Peil	73.0	40-90
12- Michele Carúcio	81.5	60-120

Tabela 4. Questões avaliativas da qualidade da entrevista.

Entrevistadora	Não veio até a clínica/recebeu visita da entrevistadora	A entrevistadora não foi pontual	Mãe não foi bem tratada pela entrevistadora	Não sabe da visita dos 4 anos	Mãe não foi pesada	Criança não foi pesada junto	Não usou cotonete para coletar saliva	Não recebeu brinde
N discordantes (%)	0 (0.0)	6 (1.5)	0 (0.0)	34 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.6)
1- Ana Dias				5 (9.6)				1 (1.9)
2- Aline Monteiro				5 (15.6)				1 (3.1)
3- Clenice Moreira		1 (2.2)		1 (2.2)				
4- Fernanda		1 (1.9)		2 (3.8)				
5- Ketí Moreira		2 (4.3)						1 (2.1)
6- Larissa Mota		1 (2.0)		9 (17.6)				3 (5.9)
7- Marina Silveira				1 (3.2)				
9- Bruna Borba		1 (2.9)		6 (17.6)				
10- Camila Bonow				1 (6.3)				
11- Juliana Peil				4 (40.0)				
12- Michele								

Tabela 5. Concordância (Kappa) entre as variáveis do banco do CQ e banco do acompanhamento.

Entrevistadora	Criança chupa bico	Criança já internou em hospital desde os 12 meses	Criança já teve pontada ou pneumonia	Mãe fumou depois que a criança completou 12 meses	Mãe tem marido ou companheiro	Mãe trabalhou fora de casa desde que a criança completou 12 meses	Engravidou depois que a criança nasceu
N discordantes (%)	5 (1.3)	20 (5.2)	9 (2.3)	11 (2.9)	10 (2.6)	30 (7.8)	0 (0.0)
Kappa	0.96	0.69	0.76	0.91	0.86	0.82	1.00
1- Ana Dias	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	
2- Aline Monteiro	1 (3.1)	3 (9.3)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (6.2)	
3- Clenice Moreira		2 (4.4)		1 (2.2)	1 (2.2)	5 (11.1)	
4- Fernanda		4 (7.7)	2 (3.8)	1 (1.9)		6 (11.5)	
5- Ketí Moreira		1 (2.1)			4 (8.7)	1 (2.1)	
6- Larissa Mota		3 (5.9)	2 (3.9)	3 (5.8)		5 (9.8)	
7- Marina Silveira		3 (9.7)		1 (3.2)		4 (12.9)	
9- Bruna Borba	2 (5.9)	1 (2.9)		1 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.8)	
10- Camila Bonow			1 (6.3)	2 (12.5)		1 (6.3)	
11- Juliana Peil						2 (20.0)	
12- Michele			1 (7.7)		1 (7.7)		

12 Presentes para as crianças

Após a aplicação do questionário de pesquisas e da realização do INTER-NDA, coleta de saliva e das medidas, na mãe e na criança, a entrevistadora entregou para a mãe uma lembrança da Coorte de 2015. O presente era um jogo de memória personalizado com o logo da Coorte de 2015 (Figura 20).



Figura 14. Brinde para a criança

13 Uniformes

No início do trabalho de campo foram disponibilizados jalecos para serem utilizados nas entrevistas realizadas na clínica, para as entrevistas realizadas nos domicílios foram fornecidas camisetas com o logo da coorte para identificação das mesmas, além do crachá.



Figura 15. Jaleco da coorte

14 Números finais do acompanhamento dos 12 meses

No acompanhamento dos 24 meses, foram realizadas 4.014 entrevistas, de 4.211 elegíveis para o acompanhamento. O total de perdas no período foi de 92 e 105 de recusas. Por fim, o percentual de acompanhamento foi de 95,4% [(entrevistados + óbitos do nascimento aos 24 meses) / total de crianças do Perinatal). Seguem também as taxas de resposta do acompanhamento dos 24 meses:

Taxa do perinatal = Entrevistados no PERI / (Elegíveis - FM) = $4275 / (4387 - 54) = 0,986614 = 98,7\%$.

Taxa dos 3 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4110 + 46) / 4275 = 0,972164 = 97,2\%$.

Taxa dos 12 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4018 + 59) / 4275 = 0,953684 = 95,4\%$.

Taxa dos 24 meses = (Entrevistados + Óbitos) / total da coorte = $(4014 + 64) / 4275 = 0,953918 = 95,4\%$.

A descrição detalhada dos números pode ser observada na Tabela 6.

Tabela 6. Números finais do acompanhamento dos 12 meses da coorte de 2015

	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV
Elegíveis (baseado nos RP's, revisado com os registros da SMS)	365	349	393	385	359	365	392	367	326	370	330
Perdas do Perinatal	3	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1
Recusas (planilha excel)	8	9	9	3	4	5	7	1	0	4	1
FM (estudo de Morbi/mortalidade)	6	3	5	8	5	5	2	1	6	2	6
Total entrevistado Perinatal (SEM FM)	348	336	379	374	350	355	381	365	320	364	322
Óbitos (0-3 meses) (estudo de Morbi/mortalidade)	2	3	6	3	2	6	1	1	8	4	2
Total elegível para os 3M	346	333	373	371	348	349	380	364	312	360	320
Perdas aos 3 Meses	5	0	2	3	3	2	3	6	3	3	6
Recusas aos 3 Meses	5	5	1	5	3	4	5	10	8	9	12
Entrevistado aos 3 Meses (deve ser igual ao estimado)	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302
Estimado aos 3M	336	328	370	363	342	343	372	348	301	348	302
Óbitos (3 aos 12 meses)	1	0	2	0	1	0	3	2	0	0	2
Total elegível para os 12M	345	333	371	371	347	349	377	362	312	360	318
Perdas aos 12 meses	11	4	10	14	10	9	7	9	10	10	15
Recusas aos 12 meses	10	3	1	5	4	3	8	8	10	6	8
Entrevistado aos 12 Meses (deve ser igual ao estimado)	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295
Estimado aos 12 meses	324	326	360	352	333	337	362	345	292	344	295
Óbitos (12 aos 24 meses)	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0
Total elegível para os 24M	345	333	370	370	346	349	377	361	311	360	318
Perdas aos 24 meses	11	7	4	8	7	7	13	11	9	5	8
Recusas aos 24 meses	7	4	6	3	6	9	11	9	7	12	11
Entrevistado aos 24 Meses (deve ser igual ao estimado)	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299
Estimado aos 24 meses	327	322	360	359	333	333	353	341	295	343	299
Fechamento - atualizacao	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan	17/jan
Taxa de acompanhamento 24 meses	94,8	96,7	97,4	97,1	96,3	95,5	93,7	94,5	95,0	95,3	94,1
Taxa acompanhamento 12 meses	94,0	97,9	97,1	94,9	96,0	96,6	96,1	95,3	93,8	95,6	92,9
Óbitos registrados após os 24 meses			1								

Apêndice

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:

Objetivos do projeto: *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

Procedimentos: *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples, não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.

Riscos e desconforto: *Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o*



aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.

Benefícios: *A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.*

Participação voluntária: *A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.*

Despesas: *Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.*

Sigilo: *Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.*

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone: 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura a seguir significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Por favor, gostaríamos que a Sra. (o Sr.) assinalasse abaixo quais os procedimentos que concorda fazer e que seu(sua) filho(a) faça, agora aos 24 meses:

MÃE/RESPONSÁVEL:

- ☐ Questionário
- ☐ Medida de peso
- ☐ Acelerômetro (relógio que mede movimentos)

FILHO(A):

- ☐ Teste de avaliação de desenvolvimento infantil
- ☐ Coleta de Saliva
- ☐ Medidas (peso, comprimento e perímetro cefálico)
- ☐ Acelerômetro (relógio que mede movimentos)

*Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas
Telefone: (53) 3284-1300
Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal*

Recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, sendo que todas as minhas perguntas foram respondidas claramente. Declaro estar de acordo em participar voluntariamente deste estudo, autorizando acesso às informações referente a mim e a criança, sabendo que tenho o direito de deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

Nome da mãe ou responsável

Nome do bebê

Assinatura da mãe ou responsável

Data

Entrevistadora

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Acompanhamento aos 24 meses de idade da Coorte de Nascimentos de 2015

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MÃE ou RESPONSÁVEL

Bom dia/ Boa tarde! Novamente estamos lhe procurando. Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e no bairro Jardim América (Capão do Leão), estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015”, agora na idade de 2 anos de seus filhos. Nosso estudo tem novamente seus objetivos e procedimentos, que lhe serão apresentados agora e para que a(o) Sra.(Sr.) possa conhecê-los, aceitar ou recusar a participar total ou parcialmente. São eles:

Objetivos do projeto: *Avaliar a influência de aspectos da gestação, parto e anos iniciais de vida sobre a saúde ao longo dos anos; Identificar todas as internações, óbitos e suas causas, de modo a investigar como estas poderiam ter sido evitadas; Avaliar a influência de marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA sobre o desenvolvimento infantil e a saúde da criança.*

Procedimentos: *Assim como fizemos em acompanhamentos anteriores deste estudo (no hospital e duas vezes no domicílio), agora, aos 24 meses, você está sendo convidada(o) a vir na clínica com seu(sua) filho(a), onde responderá a um questionário sobre aspectos da vida e de saúde de vocês e serão medidos e pesados. Vocês também serão convidados a utilizar um aparelho similar a um relógio de pulso (chamado de acelerômetro) que serve para medir apenas os seus movimentos corporais.*

Também aos 24 meses, está programada a coleta de saliva de seu(sua) filho(a) para exames que permitirão avaliar características relativas ao crescimento e saúde das crianças. A coleta é bem simples,



não causa qualquer dor, pois ela é coletada com um tipo de cotonete, que se passa na parte de dentro da bochecha. Essa saliva será armazenada em local adequado e seguro, no Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com ela serão realizados exames que objetivam identificar alguns marcadores genéticos e alterações químicas normais no DNA da criança. Como as análises são demoradas e caras, não esperamos ter resultados antes de dois anos. Informamos ainda que eles poderão ser realizados em laboratórios fora do Brasil, caso os pesquisadores consigam financiamentos e que qualquer análise decorrente da saliva, que não esteja prevista, só se realizará com aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e/ou com seu consentimento, se encontrarmos a Sra (o Sr.). Informamos que não será realizado teste de paternidade.

Riscos e desconforto: *Este projeto envolve entrevistas, medidas de peso e altura, utilização de um acelerômetro e coleta de saliva que possuem riscos mínimos, ou seja, os únicos desconfortos que podem ocorrer são devido a um empenho seu em participar do estudo (deslocamento até a clínica, por exemplo). A Sra. (o Sr.) pode, a qualquer momento, interromper a entrevista ou mesmo desistir da participação na pesquisa. Da mesma forma, pode interromper o uso do acelerômetro ou optar por não colocar o aparelho. Uma vez detectado algum problema de saúde, a Sra (o Sr.) será avisada(o) e aconselhada(o) a consultar um profissional de saúde.*

Benefícios: *A participação nesse estudo poderá trazer benefícios indiretos à mãe e à criança no futuro pois os nossos resultados poderão ser usados para ajudar na prevenção de doenças comuns como diabetes, doenças do coração, hipertensão, entre outras. Os testes com a saliva não objetivam diagnosticar doenças.*

Participação voluntária: *A participação no estudo deve ser voluntária. A(O) Sra.(Sr.) pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e sem que isso lhe traga qualquer prejuízo.*

Despesas: *Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material ao participar deste estudo.*

Sigilo: *Após a entrevista, as informações coletadas serão utilizadas sem que seu nome ou de seu(sua) filho(a) seja identificado em todas as etapas deste estudo. Todas as informações serão identificadas por um código numérico e serão utilizadas exclusivamente para essa pesquisa. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma conjunta, falando de forma geral sobre a população em estudo.*

Este estudo foi aprovado pelos Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (telefone 3273.2752) e da Faculdade de Medicina da UFPEL (telefone: 3284.4960). A Sra. (O sr.) ficará com uma cópia deste documento, com o nosso telefone e endereço (escrito no final dessa página) e poderá nos procurar para tirar dúvidas em qualquer momento. Sua assinatura significa que você entendeu todas as informações e concorda em participar.

Contato: *Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas Telefone: (53) 3284-1300
Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal*

IV ARTIGOS

1. Artigo de Revisão Sistemática 1

Artigo intitulado,

The role of asthma in caries occurrence – meta-analysis and meta-regression.

Publicado no Periódico: *Journal of Asthma*.

The role of asthma in caries occurrence – meta-analysis and meta-regression

Short Title: Asthma and caries: a review and meta-regression

Key-words: Asthma. Dental caries. Chronic inflammatory disease. Anti-asthmatic drugs.

Bernardo Antonio Agostini^I

Kaue Farias Collares^{II}

Francine dos Santos Costa^{I,II}

Marcos Britto Correa^{II}

Flavio Fernando Demarco^{I,II}

I- Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

II- Post-Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

Corresponding author:

Bernardo Antonio Agostini

Rua Marechal Deodoro, 1160 - 3º Piso, Bairro Centro - Pelotas, RS, Brazil.

Cep: 96020-220 - Caixa Postal 464

Tel/fax +55 (53) 3284 - 1300

Email: bernardoagostini@gmail.com

Abstract:

Objective: We aimed to conduct a systematic review of the literature regarding the association between asthma and caries, assess the effect of asthma on the occurrence of caries in primary and permanent dentitions, and determine factors that could affect the estimates of this association. *Data Source:* We used the following databases: PubMed, Web of Science, SCOPUS, and LILACS/BVS, for the literature review. *Study Selection:* We included observational studies that investigated the association between asthma and dental caries, excluding studies with syndromic patients, literature reviews, case reports, and *in vitro* and *in situ* studies. A meta-analysis was performed to estimate a pooled effect, and meta-regression was conducted to determine study factors that could affect the estimates. *Results:* From 674 studies initially identified, 40 fulfilled the inclusion criteria, and 36 of these were used in the meta-analysis. Odds ratio (OR) for the pooled effect was 1.45 (95% confidence interval (CI): 1.22–1.72; I^2 , 71.8%; $P < 0.001$) and 1.52 (95% CI: 1.34–1.73; I^2 , 83.1%; $P < 0.001$) for primary and permanent dentitions, respectively. In addition, a small proportion of the heterogeneity was attributed to included factors in the meta-regression (primary dentition, 10.7%; and permanent dentition, 3.1%). *Conclusions:* This study provides reliable and robust evidence that emphasizes the impact of asthma on the occurrence of dental caries in both, primary and permanent, dentitions. The findings provide useful data for recommending that dentists and physicians collaborate to establish the control for both diseases in a multidisciplinary manner.

Introduction

Dental caries is a progressive disease, accounting for the loss of tooth structure, resulting in several functional and aesthetics complications, and thereby, affecting the individuals' quality of life [1,2]. According to the Global Burden of Disease 2010, untreated caries of permanent teeth is the most prevalent condition in the world, affecting more than 35% of the population [3,4] and it is the primary reason for tooth loss in young and adults [5]. Likewise, asthma is a chronic disease affecting 300 million people worldwide, resulting from a complex process of chronic inflammation in the airways; it is the highest prevalent chronic disease of childhood, accounting for several years of life lost (YLLs)[6]. Given the high prevalence of both conditions and their negative impacts on the lives of the individuals, both are considered public health problems.

The similar occurrence of asthma and caries in early ages, their chronic characteristics, and some shared risk factors have highlighted the interest for investigating the association between these conditions since the 1980s [7,8] to date [9,10]. Some studies have assessed the effects of antiasthmatic drugs, such as salivary flow reduction, a decline in oral pH, and higher consumption of sugary beverages by asthmatic individuals, intending to elucidate the effects of asthma on the occurrence of caries. Although several studies using different designs have been conducted, no consensus has been attained to date. The inconclusive results could be attributed to several limitations associated to methodological aspects and definitions of asthma and dental caries.

Although some reviews were conducted to summarize the knowledge about the association between asthma and caries [11-14], just one conducted a meta-analysis [14]. Based on this late study, the risk of caries occurrence in asthmatic patients is two times higher than in healthy subjects. Despite this effect demonstrated, the authors raised several queries regarding methodological designs that affected the estimate because of the high heterogeneity detected. In addition, Matthews et al. [15], criticized the meta-analysis regarding the exclusion of several studies, the heterogeneous definition of the exposure, and the lack of explanation about the possible reasons for the association observed. The previous meta-analysis also highlighted the need for future high-quality prospective studies to elucidate the association between asthma and the occurrence of caries along with possible causal pathways [14]. Furthermore, earlier reviews have

suggested that the observed association could be related to the antiasthmatic medication regimes, oral breathing, psychological aspects in consequence of the disease, or even to the adoption of unhealthy behaviors [12,13]. All of these factors could be mediators of the association between asthma and caries.

After the meta-analyses published in 2011, several other studies appeared in literature [9-10,16-22]; however, some of these could not establish an association between the two chronic conditions [10,16, 18, 19-21]. In addition, the pathways responsible for the relationship remain unclear. A better understanding of this association could enable the prevention of the caries occurrence in individuals affected by asthma. Hence, this study aimed to conduct an extensive, updated, and critical systematic review of the literature regarding the association of asthma and caries. Moreover, the study aimed to estimate the effect of asthma on the occurrence of caries and determine study factors that could affect the estimates. We hypothesized that asthmatic subjects are at an increased risk of dental caries, and methodological aspects of the studies can affect the estimates.

Methods

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines based on the following review questions: “What is the influence of asthma on the occurrence of caries?” and “Are there any methodological aspects affecting this relationship?”

Eligibility Criteria

We included original observational studies that investigated the association between asthma diagnosis, asthma symptoms, wheezing, or people using antiasthmatic drugs and dental caries. The inclusion criteria comprised the following: well described definition of asthma or asthma-related exposure (i.e., persistent wheezing or use of anti-asthmatic drugs), evaluated independently of other respiratory diseases; caries detection must have been diagnosed through clinical examination, describing the criteria used. Of note, no age restriction was applied. In contrast, we excluded the following: animal studies; studies conducted in samples presenting specific health conditions, such as cancer, paralysis or syndromes and similar convenience samples; literature reviews; case reports; anthropological studies; *in vitro* and *in situ* studies;

comments or conference abstracts; and studies in languages other than English, Spanish or Portuguese.

Search strategy

We conducted an Electronic search in four different databases: PubMed, Web of Science, SCOPUS, and LILACS/BVS, with no initial date restriction until December 2017. Keywords comprised MeSH and free terms, which were combined using Boolean operators with different tags, specific to each base. All of the independent searches used “asthma”, “wheezing”, and “breathlessness” to determine the exposure of interest and “dental caries”, “caries”, and “tooth decay” for the outcome. Table 1 presents different combinations for each database.

References were managed using the software EndNote X7.4 (Thomson Reuters, New York, NY, USA). First, duplicate records were excluded. Then, titles and abstracts were independently screened by two reviewers based on the aforementioned criteria (BAA and KFC). Next, the screened lists were compared and differences were discussed and resolved by consensus. In the absence of consensus, a third examiner intervened to determine the inclusion or exclusion of the article in question. Full-text articles were screened by the same two observers. Reference lists of the eligible papers were reviewed according to the eligibility criteria.

Critical appraisal

We adopted the Critical Appraisal Checklist recommended by the Joanna Briggs Institute (JBI) (23) to assess the quality of the studies included in this review. The checklist evaluates methodological aspects through questions answered as “YES”, “NO”, or “UNCLEAR”. Same reviewers assessed each study independently. The appraisal used for each study was selected matching the study design to its corresponding appraisal checklist. As the total number of questions differed among the instruments (i.e., JBI Critical Appraisal checklist for cohort studies is composed by 11 questions while there are just 9 questions in the prevalence studies checklist), we adopted the percentage of “yes” answers in the instrument to compare different study designs. Disagreements were resolved by reaching consensus through discussion.

Data extraction and Statistical analysis

Data about sample size, geographic location of the study, income of the country (according to the World Bank income level classification) [24], study design, age of the study population, exposure definition, criteria used for assessing the outcome and, adjustment in the analysis matched for socioeconomic background, and the effect size were collected. Two reviewers (BAA and KFC) performed the data extraction independently. Structured data collection worksheets were used for the assessment of each publication. For any unclear answer or doubts about methodological aspects and the results presented by the included articles, contacting the corresponding authors was attempted.

A meta-analysis was conducted to address the impact of asthma on the occurrence of caries in primary and permanent dentitions. The combined results for both dentitions were presented as a pooled odds ratio (OR). We estimated using fixed- and random-effect models. In the event of the heterogeneity ($P < 0.05$, *chi square* or $I^2 > 50\%$), we preferred the random-effect model [25]. In addition, other effect estimates presented, as relative risk were appropriately converted to ORs when necessary [26]. Moreover, when articles presented only results based on the mean differences for the exposed (asthmatics) and unexposed (healthy subjects) groups, those values were converted to ORs and standard error. We performed the conversions using the formulas presented in Borenstein et al. [27]. When more than one measurement of caries was presented in the assessed study, we selected data from tooth estimates (dmt, DMFT) rather than those from the surface because the classification of missing teeth in surfaces index (dms, DMFS) could overestimate the real caries experience due to missing components [28].

To assess any potential publication bias, we used the funnel plot and the Egger test. In addition, we performed meta-regression and subgroups analyses to investigate potential sources of between-study variability. Methodological characteristics were included in a multivariable meta-regression model using a backward stepwise approach. Variables with a $P < 0.20$ remained in the final model, and adjusted R^2 was used to assess the explained heterogeneity of the final model. Furthermore, sensitivity analyses were conducted to estimate the impact of each study on the pooled effect. The statistical analysis was performed using the STATA 14.2 software (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

The electronic search identified 674 studies, of which 294 were duplicates and thus, excluded. Overall, 353 articles were submitted to title and abstract screening. Of these, 55 studies were included for full-text evaluation, resulting in 16 of this being excluded and one being included after manual search in references list of the included studies. Thus, 40 articles fulfilled the inclusion criteria; however, four of them do not provide any effect measure or adequate data for necessary conversions. Hence, the final number of articles available for the statistical analysis considering, at least, one dentition, was 36 (Figure 1). Table 2 summarizes the main characteristics of the included studies. Since 2011 to the end of database search (December 2017), 20 new studies were published; two of them were not being included in any meta-analysis due to the lack of information to estimate effect size. Considering all studies included, 13 do not fulfil $> 50\%$ of the JBI Critical Appraisal checklist specific for the study design, and only nine answered $>70\%$ of positive answers in the checklists.

The meta-analysis for primary and permanent dentition was performed separately. The OR of the pooled effect for primary dentition was 1.45 (95% confidence interval (CI): 1.22–1.72), with significant heterogeneity between studies ($I^2 = 71.8\%$; *chi square* p -value < 0.001 ; Figure 2). Similarly, the OR of the pooled effect for permanent dentition was 1.52 (95% CI: 1.34–1.73), with high heterogeneity between studies (I^2 , 83.1%; *chi square* $P < 0.001$; Figure 3). The Egger test revealed the presence of publication bias for primary ($P = 0.003$) and permanent dentition ($P < 0.001$), which was confirmed by the meta-funnel analysis for both dentitions (Figure 4). Furthermore, sensitivity analysis demonstrated that the omission of any study would not significantly modify the effect for both dentitions (Figure 5).

Table 3 presents the subgroup analysis for primary and permanent dentition and the results from the final adjusted meta-regression models for each dentition. In the final meta-regression analysis for permanent dentition, just 3% of the heterogeneity was explained and none of the variables included to assess heterogeneity were statistically related ($P < 0.05$). However, some variables with $P \leq 0.20$ must be highlighted. The type of dentition assessed by the study ($P = 0.090$) and the sample size ($P = 0.113$) remaining in the final model and are considered important factors that must be included in further analysis. In addition, the results of meta-regression for primary dentition did not exhibit the same pattern and explained 10.7% of the total heterogeneity from 16 included studies. Country income (based on the World Bank income classification) and the sample size of the studies were associated in the adjusted meta-regression ($P =$

0.045 and 0.001, respectively). Besides its no statistical significance, the use of medication ($P = 0.056$) and the quality of the study ($P = 0.085$) remained in the adjusted meta-regression model because these improved the explained heterogeneity. Although few variables in the meta-analysis provided statistical evidence, Table 3 presents all the factors tested. Despite the absence of statistical significance, estimates were higher in the low-quality studies (<70% of positive answers in the JBI critical appraisal) for both dentitions.

Discussion

Asthma has been suggested as a potential factor enhancing the occurrence of dental caries; however, this association has not been well-understood, especially because of several methodological aspects from different studies. In this study, we conducted a comprehensive updated systematic review to assess the relationship between asthma and dental caries and possible methodological aspects that could result in biased estimates. We included 36 manuscripts in the meta-analysis, under well-defined criteria allowing its reproducibility, amplifying the statistical power and undertaking an additional quality assessment of studies included. Thus, it provided a robust source of evidence with more reliable results, strengthening a previous idea of the effect of asthma in dental caries [14]. By adopting a random-effect model due to a large heterogeneity, we determined that individuals with asthma had nearly 1.5 times higher odds of the occurrence of dental caries for both primary and permanent dentitions. In addition, publication bias was present for primary and permanent dentition, being high in the permanent one. Although this fact does not invalidate the findings, it could overestimate the effect size; hence, some caution must be considered in the interpretation of data.

Even with high heterogeneity, the similar effects size for both dentitions suggest that mechanisms underlying this association could be the same for primary and permanent dentitions; thus, prevention or management strategies could be useful for both dentitions. The meta-regression identified methodological aspects that explained the heterogeneity and affected the pooled effect as statistically significant only for primary dentition. In addition, studies conducted in lower-middle income countries reported larger estimates compared with high-income countries; this result could be attributed to better resources and quality of data collection in high income countries.

However, only one study assessed primary dentition in lower-middle-income countries and all the estimates for such groups were based on a single measure. More than just location, sample size explained some source of heterogeneity in primary dentition ($P < 0.001$), and was included in the final model in permanent dentition ($P < 0.20$), small studies ($n < 200$) reported higher effect-size. Conversely, studies with $> 1,000$ participants reported no effect of asthma on the occurrence of caries for both dentitions, suggesting that population-based studies exhibited lower difference, or even no difference, questioning the real impact of this association in public health and demonstrating that the present findings may be more useful in clinical practice than supporting the planning public health policies because the effect exist but could be readily observed in specific populations, as observed in clinical environments.

Despite no association in meta-regression, studies with the utilization of anti-asthmatic drugs seem to show high estimates, suggesting some effect of medication intake on the relationship between asthma and caries. This could favor the continuous effort in the investigation of the consequences of anti-asthmatic medication and justify further medication development with less harmful effects. This meta-analysis did not aim to verify the mechanisms of the association between dental caries and asthma; however, our systematic review reported a lack of methodologically high-quality studies addressing such association. More than just prospective studies, new statistical approaches, such as structural equation modeling or pathway analysis approaches, verifying possible mediators or effect modifiers are warranted. Assumedly, such approaches would provide robust evidence based on the impact of asthma on dental caries and a possible critical period to develop more efficient actions preventing, or even intervening, the hazardous effects.

Although the study design used in the included articles does not affect the estimates, we should highlight the existence of few cohort studies for both dentitions, and also that just three of them presented good quality in the checklist used ($> 70\%$ of “yes” answers in the JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort studies). The need for prospective and high-quality studies to investigate the association is still holds relevance, as stated previously [14]. Even after seven years of a previous meta-analysis, and the inclusion of a large number of new studies, the design adopted by these new studies, essentially cross-sectional, fails to provide strong evidence about the causality

of this association. Thus, randomized control trials could be a good alternative as well, cohort studies, as already stated, will help in further elucidation.

The findings of this study are in accordance with a previous meta-analysis [14], revealing increased odds to develop caries in asthmatic patients for both dentitions compared to healthier patients. We observed the same direction in the association between asthma and dental caries but with small effect. However, we believe that our findings could be easier to reproduce and provide a more reliable result because the criteria adopted. Although the inclusion criteria of Alavaikko et al. were suitable to evaluate a real effect estimate, it was not clearly stated. Moreover, there is no specification which was considered adequate definition of the exposure and outcome, as well as, the proper conversions performed to achieve a single effect estimate (i.e., odds ratio) for each study. Considering the included studies, from those included in the Alavaikko et al., just three did not fulfil all the inclusion criteria because of methodological concerns: (a) Arnrup et al., 1993, assessed estimates for medically compromised children; Kankaala et al. 1993, did not use a reliable index for outcome measurement and; Reddy et al. 2003, did not use a healthy control group. These questions were considered exclusion criteria since they could lead to an inappropriate estimate.

Moreover, some differences in the OR values of the same studies included by Alavaikko et al., could have occurred because of different outcome measurements used. In this study, we made the necessary conversions using mean and standard deviation obtained for teeth (DMF-T/dmf-t) not surfaces (DMF-S/dmf-s) as in the former meta-analysis. We adopted such criteria because surface measure could overestimate the disease impact due to misclassification of missing components [28]. Another reason is that most studies showed dmft/DMFT values, but not always dmfs/DMFS ones. Furthermore, we united different groups of asthmatic patients into one standard mean using the formulas for combining groups proposed by Cochrane [59] for each study instead of using one specific category, when only different definitions of asthma were shown, creating a reliable measure for further comparisons.

There are some limitations in our study that should be considered. First, most studies included in the review were of low methodological quality, attaining small proportions of positive answers in the critical checklists, which may have affected the pooled estimate. However, meta-regression analysis revealed no impact of

methodological quality on the variability between studies. Second, even including several aspects that could affect estimates variability, sources of heterogeneity persist, which could be because of different aspects in data collection or even the conditions as the studies were performed, as well as individuals' characteristics that could not be adequately considered. We believe that the standardization of exposure and outcome measurements, based on validated indexes and guidelines will be helpful for further studies allowing a better comparison. We adopted a quality assessment, through JBI checklists, as used in previous studies. Besides, some aspects could not be evaluated in the checklist; thus, the use of different checklists to assess the quality of the method could be an alternative for further studies.

In addition, meta-regression conducted in few studies could fail to identify some effects of heterogeneity because of the lack of statistical power, which might not have happened even in the permanent dentition analysis because none of the variables showed $P < 0.05$ in the final model, and we included all the possible studies and used recommended statistical approach for data analysis. Furthermore, the Egger test and the funnel plot revealed publication bias; in an attempt to reduce this bias, we adopted some strategies, such as a manual search in the references list of all studies included and the performance of a sensitivity analysis. Next, the language restriction to English, Spanish and Portuguese is another limitation, along with no inclusion of important language studies, such as Chinese. We believe that all essential studies about the topic were published in English, which were all included in our data-base search. Therewithal, articles in languages other than those selected could increase, even more, the heterogeneity found, thus it would compromise the interpretability of the data due to the difficulty in translating the results. Finally, we used estimates based on a conversion of the mean standard difference as proposed by Borenstein et al. 2009 (27), and such conversion methods could provide different effect sizes as those based on regression models from original individual data from the participants of the studies. However, such conversion methods were already used before and are a reliable and recommended option to summarize different measures of association.

Regarding the strengths, we applied no time restrictions and used a great variety of search terms trying to create reliable search strategy. Furthermore, we adopted several criteria for study inclusion, focusing on determining possible sources of bias in the real estimates. Moreover, we conducted careful data extraction and conversion calculations, providing genuinely comparable estimates even with high heterogeneity.

Finally, this up-to-date review and meta-analysis summarize all reliable results providing a robust critical evidence of the association between asthma and dental caries.

Conclusion

This meta-analysis and meta-regression provide reliable and robust evidence that emphasizes and validate the previously stated effect of asthma on the occurrence of caries in both primary and permanent dentitions. Although the risk of occurrence of caries because of asthma is stated, the mechanisms underlying this relation must be well described. Hence, further research evaluating mediation effect and possible effect modifiers, such as the role of anti-asthmatic drugs or mouth breathing, must be conducted. Furthermore, prospective cohort studies are highly recommended, providing further knowledge to establish a causal relation between asthma and dental caries.

References

1. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 25(3):17030.
2. Haag DG, Peres KG, Balasubramanian M, et al., Oral Conditions and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*. 2017; 96(8):864-874.
3. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, et al. Global Burden of Oral Conditions in 1990-2010: A systematic analysis. 2013;92(7):592-597.
4. Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability- Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *Journal of Dental Research*. 2017; 96(4): 380-87
5. Bansal M, Gupta N, Gupta P, et al. Reasons for extraction in primary teeth among 5-12 years school children in Haryana, India- A cross-sectional study. *J Clin Exp Den*. 2017; 9(4): e545-e549.
6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2017. Available on www.ginasthma.org.
7. Bjerkeborn K, Dahllof G, Hedlin G, et al. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *Scan J Den Res*. 1987; 95:159-164.
8. Ryberg M, Möller C, Ericson T. Effect of β 2-Adrenoceptor Agosnists on Saliva Proteins and Dental Caries in Asthmatic Children. *J Dent Res*. 1987; 66(8):1404-1406.

9. Chala S, Rouiffi S, Soualhi M. Association between untreated carious lesions and asthma in adult at Rabat University Hospital, Morocco: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2017;10:221
10. Chuang CY, Sun HL, Ku MS. Allergic rhinitis, rather than asthma, is a risk factor for dental caries. *Clin Otolaryngol*. Epub 2017.
11. Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, et al. Asthma and oral health: a review. *Australian Dent Journal*. 2010; 55:128-133.
12. Turkistani JM, Farsi N, Almushayt A, et al. Caries Experience in Asthmatic Children: A review of literature. *The J Clin Pediatr Dent*. 2010; 35(1):1-8.
13. Maupomé G, Shulman JD, Medina-Solis CE, et al. Is there a relationship between asthma and dental caries? A critical review of the literature. *J Am Dent Assoc*. 2010;141(9):1061-1074.
14. Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjäderhane L, et al. Asthma and Caries: A systematic review and Meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2011; 174(6):631-641.
15. Matthews J. Asthma and dental caries. Commentary of Asthma and Caries: A systematic review and Meta-analysis. *Evidence-Based Dentistry*. 2012; 13(2):41.
16. Vázquez EM, Vázquez F, Barrientos MC, et al. Association between asthma and dental caries in the primary dentition of Mexican children. *World J Pediatr*. 2011;7(4):344-349
17. Stensson M, Wendt L-K, Koch G, et al. Oral health in young adults with long-term controlled asthma. *Acta Odontologica Scan*. 2011; 69:158-164.
18. Botelho MPJ, Maciel SM, Cerci Neto A, et al. Cariogenic Microorganisms and Oral Conditions in Asthmatic Children. *Caries Res*. 2011; 45:386-392.
19. Alaki SM, Al Ashiry EA, Bakry NS, et al. The Effects of Asthma and Asthma Medication on Dental Caries and Salivary Characteristics in Children. *Oral Health Prev Dent*. 2013; 11:113-120.
20. Ehsani S, Moin M, Meighani G, et al. Oral Health Status in Preschool Asthmatic Children in Iran. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013; 12(3):254-261.
21. Ghapanchi J, Rezazadeh F, Kamali F, et al. Oral Manifestations of asthmatic patients. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(11):1226-1227.
22. Brigic A, Kobaslija S, Zukanovic A. Cariogenic Potential of Inhaled Antiasthmatic Drugs. *Med Arh*. 2015; 69(4):247-250.
23. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition/Supplement. The Joanna Briggs Institute; Adelaide; 2014.
24. World Bank. World Development Indicators. 2017 available in: <http://databank.worldbank.org/data>
25. DerSimonian R, Laird N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 7(3):177-188.
26. Zhang J, Yu KF. 1998. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA*. 280(19):1690-1691.

27. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. Introduction to Meta-Analysis. New York, NY: JohnWiley & Sons, Inc; 2009.
28. Broadbent JM, Thomson WM. For dabate: problems with the DMF pertinent to dental caries data analysis. Community Dent Oral Epidemiol. 2005; 33(6): 400-409.
29. Anjomshoaa I, Cooper ME, Vieira AR. Caries is associated with Asthma and Epilepsy. Eur J Dent. 2009; 3(4):297-303.
30. Arafa A, Aldahlawi S, Fathi A. Assessment of the oral status of asthmatic children. Eur J Dent. 2017; 11(3):357-363.
31. Boskabady M, Nematollahi H, Boskabady MH. Effect of Inhaled Medication and Inhalation Technique on Dental Caries in Asthmatic Patients. Iran Red Crescent Med J. 2012; 14(12).
32. Chellai P, Sivadas G, Chintu S, et al. Effect of anti-asthmatic drugs on dental health: A comparative study. J Pharm Bioallied. 2016; 8(Suppl 1):S77-S80.
33. Ergöz N, Seymen F, Gencay K, et al. Genetic Variation in *Ameloblastin* is Associated with Caries in Asthmatic Children. Eur Arch Paediatr Dent. 2014; 15(3):211-216.
34. Ersin NK, Gülen F, Eronat N, et al. Oral and dental manifestation of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. Pediatrics International. 2006;48:549-554.
35. Ferrazzano GF, Sangianantoni G, Cantile T, et al. Dental Health in Asthmatic Children: A South Italy Study. J Dent for Childr. 2012; 79:3.
36. Godara N, Khullar M, Godara R, et al. Evaluation of cariogenic portential of dry powder inhalers: A case-control study. Lung India. 2013; 30(2).
37. Hyypä T, Paunio K. Oral health and salivary factors in children with asthma. Proc Finn Dent Soc. 1979; 75(1-2):7-10.
38. Johnston L, Vieira AR. Caries Experience and Overall Health Status. Oral Health Prev Dent. 2014; 2: 163-170.
39. Khalilzadeh S, Salamzadeh J, Salem F, et al. Dental Caries-Associated Microorganisms in Asthmatic Children. Tanaffos. 2007; 6(4): 42-46
40. Kilinc G, Uzuner N, Karaman O. Effect of dental care programme and fluoridation in the prevention of dental caries in asthmatic children. J Pak Med Assoc. 2016; 66(11).
41. Laurikainen K, Kuusisto P. Comparison of the oral health status and salivary flow rate of asthmatic patients with those of nonasthmatic adults – result of a pilot study. Allergy. 1998; 53: 316-319.

42. Lindemeyer RG, Statpute NS, Katz SH. Evaluation of Bronchial Asthma as Risk Factor for Early Childhood Caries. *The NY State Dent J*. 2011.
43. Mazzoleni S, Stellini E, Caleri E, et al. Dental Caries in children with asthma undergoing treatment with short-acting β 2-agonists. *Eur J Paed Dent*. 2008; 9(3).
44. McDerra EJC, Pollard MA, Curzon MEJ. The dental status of asthmatic British school children. 1998; 20:4.
45. Mehta A, Sequeira PS, Sahoo RC. Bronchial Asthma and Dental Caries Risk: Results from a Case Control Study. *J Contemp Dent Pract*. 2009; (10)4:059-066.
46. Meldrum AM, Thomson WM, Drummond BK, et al. Is Asthma a Risk Factor for Dental Caries? Findings from a Cohort Study. *Caries Res*. 2001; 35:235-239.
47. Milano M. Increased Risk for Dental Caries in Asthmatic Children. *Texas Dental Journal*. 1999
48. Ryberg M, Möller C, Ericson T. Saliva composition and caries development in asthmatic patients treated with β 2-adrenoceptor agonists: a 4-year follow-up study. *Scan J Dent Res*. 1991; 99:212-218.
49. Samec T, Amaechi BT, Battelino T, et al. Influence of anti-asthmatic medications on dental caries in children in Slovenia. *Int J Paed Dent*. 2012 Epub.
50. Santos NC, Jamelli S, Costa L, et al. Assessing caries, dental plaque and salivary flow in asthmatic adolescents using inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol*. 2012; 40(4):220-224.
51. Sexto-Delgado N, Navarro-Sánchez A, Ocampo-Sexto M, González-Beriao J. Salud bucal en pacientes asmáticos.. *Medisur*. 2007; 1(1). Available in: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/6>
52. Shashkirian ND, Reddy VVS, Krishnam RP. Effect of anti-asthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2007; 25(2):65-68.
53. Shulman JD, Taylor SE, Nunn ME. The association between Asthma and Dental Caries in children and adolescents: A population-based case-control study. *Caries Res*. 2001; 35:240-246.
54. Stensson M, Wendt L-K, Koch G, et al. Caries Prevalence, Caries-related Factors and Plaque pH in Adolescents with Long-Term Asthma. *Caries Res*. 2010; 44:540-546.
55. Stensson M, Wentd L-K, Koch G, et al. Oral health in pre-school children with asthma – followed from 3 to 6 years. *Int J of Paed Dent*. 2010; 20:165-172.

56. Tanaka K, Miyake Y, Arakawa M, et al. Dental Caries and Allergic Disorders in Japanese Children: The Ryukyus Child Health Study. *Journal of Asthma*. 2008; 45:795-799.
57. Wierchola B, Emerich B, Adamowicz-Klepalska B. The association between bronchial asthma and dental caries in children of developmental age. *Eur J Paediatr Dent*. 2006; 7(3):142-145.
58. Wogelius P, Poulsen S, Sorensen HT. Use of asthma-drugs and risk of dental caries among 5 to 7 year old Danish children: a cohort study. *Comm Dent Health*. 2004; 21:207-211.
59. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org>

Table 1 – Search strategies used for initial screening.

Database	Commands used	Manuscripts found
PubMed	(((((("Asthma"[Mesh]) OR asthma) OR wheezing) OR breathlessness)) AND (((caries) OR "dental caries") OR "tooth decay"))	161
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (asthma OR wheezing OR breathlessness) AND TITLE-ABS-KEY (caries OR "dental caries" OR "tooth decay"))	269
Web of Science (ISI)	TS=(asthma OR wheezing OR breathlessness) AND TS=(caries OR "dental caries" OR "tooth decay")	121
LILACS	(tw:(caries)) OR (tw:(carie)) AND (tw:((tw:(asma)) OR (tw:(asthma)) OR (tw:(wheezing)) OR (tw:(chiado))))	96

Table 2. Characteristics of the studies included in the systematic review.

First Author; Year (# ref.)	Subjects' age range (average)	Study Design	Sample size	Location	Asthma definition	Caries definition	Meta-analysis Primary dentition	Meta-analysis Permanent dentition	JBI* critical Appraisal
							OR (95% CI)	OR (95% CI)	
Alaki, 2013 (19)	5-13	Cross-sectional with comparison group	60	Saudi Arabia	Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	1.29(0.51-3.23)	--	62,5%
Anjomshooa, 2009 (29)	17-84 (41.7)	Cross-sectional	318	USA	Self-report	DMF/dmf index WHO criteria	--	1.05(1.01-1.10)	25%
Arafa, 2017 (30)	4-12	Cross-sectional with comparison group	180	Saudi Arabia	Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	3.48(1.78-6.79)	6.21(3.12-12.37)	62,5%
Bjerkeborn, 1987 (7)	5-18	Cross-sectional with comparison group	116	Sweden	Physician diagnosis	Koch criteria	0.90(0.33-2.50)	1.30(0.54-3.10)	50%
Boskabady, 2012 (31)	(27)	Cross-sectional with comparison group	80	Iran	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	**	**	62,5%
Botelho, 2011 (18)	3-15	Cross-sectional with comparison group	160	Brazil	Using anti- asthmatic medication	DMF/dmf index WHO criteria	--	0.79(0.39-1.57)	87,5%
Brigic, 2015 (22)	7-15	Cross-sectional with comparison group	200	Bosnia and Herzegovina	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	--	0.50(0.30-0.83)	50%

Chala, 2017 (9)	>18 (36.3)	Cross-sectional with comparison group	200	Morocco	Self-report	DMF/dmf index WHO criteria	--	3.14(1.87-5.25)	100%
Chellaih, 2016 (32)	6-14	Cross-sectional with comparison group	110	India	Physician diagnosis and under treatment	DMF index Klein, Palmer Criteria	--	6.26(2.62-14.99)	62,5%
Chuang, 2017 (10)	9	Cohort	9038	Taiwan	Physician diagnosis	ICD-9-CM code 521.0	1.06(0.98-1.14)	1.16(1.08-1.25)	82%
Ehsani, 2013 (20)	3-6	Cross-sectional with comparison group	90	Iran	Physician diagnosis excluding severe asthma	DMF/dmf index WHO criteria	1.42(0.67-3.01)	--	62,5%
Ergöz, 2014 (33)	6-12	Cross-sectional with comparison group	200	Turkey	Physician diagnosis and spirometry	DMF/dmf index WHO criteria	--	1.22(0.74-2.02)	62,5%
Ersin, 2006 (34)	6-19	Cross-sectional with comparison group	206	Turkey	Using anti- asthmatic medication	DMF/dmf index WHO criteria	2.79(1.31-5.95)	1.86(1.13-3.07)	62,5%
Ferrazzano, 2012 (35)	(8.95)	Cross-sectional with comparison group	280	Italy	Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	1.22(0.80-1.88)	1.26(0.82-1.94)	62,5%
Ghapanchi, 2015 (21)	12-83	Cross-sectional	200	Iran	Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	**	**	37,5%

Godara, 2013 (36)	10-45	Cross-sectional with comparison group	200	India	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	--	1.24(0.75-2.05)	62,5%
Hyypä, 1979 (37)	10-12	Cross-sectional with comparison group	60	Finland	Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	--	0.91(0.36-2.30)	50%
Johnston, 2014 (38)	6-94 (47.7)	Cross-sectional	1281	USA	Self-Report	DMF/dmf index WHO criteria	**	**	75%
Khalilzadeh, 2007 (39)	5-15 (11)	Cross-sectional with comparison group	91	Iran	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	--	1.24(0.59-2.62)	25%
Kilinc, 2016 (40)	4-16 (11)	Cohort	102	Turkey	Physician diagnosis and under treatment	ICDAS classified according to DMF-T (ICDAS 3-6 as decayed)	--	1.19(1.03-1.38)	75%
Laurikainen, 1998 (41)	25-50	Cross-sectional with comparison group	66	Finland	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	--	1.12(0.47-2.68)	62,5%
Lindemeyer, 2012 (42)	0-6	Cross-sectional with comparison group	172	USA	Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	1.73(1.00-2.98)	--	50%

Mazzoleni, 2008 (43)	6-12	Cross-sectional with comparison group	60	Italy	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	--	3.23(1.26-8.28)	62,5%
McDerra, 1998 (44)	4 -1 6	Cross-sectional with comparison group	249	UK	Physician diagnosis and under treatment	BASCD analysed according DMF/dmf index values	2.00(1.12-3.57)	2.59(1.61-4.16)	50%
Mehta, 2009 (45)	11-25	Cross-sectional with comparison group	160	India	Physician diagnosis and under treatment	DMF index Klein and Palmer criteria	--	3.71(1.48-9.31)	62,5%
Meldrum, 2001 (46)	15-18	Cohort	242	New Zealand	History of persistent wheezing and the use of medication	DMF/dmf index WHO criteria	--	1.25(0.66-2.38)	62,5%
Milano, 1999 (47)	2-13	Cross-sectional with comparison group	344	USA	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	1.47(1.00-2.16)	1.72(1.00-2.95)	62,5%
Ryberg, 1991 (48)	14-24 (19.6)	Cohort	42	Sweden	Physician diagnosis and under treatment	Lenox and Kopczyk criteria	--	2.11(1.48-3.01)	63,6%
Samec, 2012 (49)	2-17 (8.5)	Cross-sectional with comparison group	440	Slovenia	Physician diagnosis and under treatment	Measured by ICDAS classified according to DMF-S	1.98(1.38-2.83)	2.34(1.56-3.50)	100%

Santos, 2012 (50)	10-18 (14)	Cross-sectional with comparison group	80	Brazil	Physician diagnosis and under treatment Unclear	DMF/dmf index WHO criteria	--	2.22(0.86-5.75)	62,5%
Sexto-Delgado, 2003 (51)	6-15	Cross-sectional with comparison group	200	Cuba		DMF/dmf index WHO criteria	--	4.90(2.69-8.93)	37,5%
Shashkirian, 2007 (52)	6-14	Cohort	211	India	Using medication for asthma	DMF/dmf index WHO criteria	2.76(1.68-4.55)	2.04(1.25-3.35)	36,3%
Shulman, 2001 (53)	4-16	Cross-sectional	6938	USA	Parents' report of Physician diagnosis	DMF/dmf index WHO criteria	1.05(0.92-1.20)	0.95(0.84-1.06)	100%
Stensson, 2011 (17)	18-24	Cross-sectional with comparison group	40	Sweden	Physician diagnosis and under treatment	Koch criteria	--	0.96(0.31-2.96)	25%
Stensson, 2010 (54)	12-16	Cross-sectional with comparison group	40	Sweden	Physician diagnosis and medication use for at least 4 years	Koch criteria	--	2.55(0.81-8.00)	50%
Stensson, 2010 (55)	3-6	Cohort	114	Sweden	Physician diagnosis for asthma and parents report for control group	DMF/dmf index WHO criteria	1.70(0.39-7.41)	--	73%

Tanaka, 2008 (56)	6-15	Cross-sectional	21792	Japan	Self-report of asthma and wheezing in the last 12 months	Decay and Filled tooth	--	0.99(0.86-1.13)	87,5%
Vázquez, 2011 (16)	4-5	ross-sectional nested in a cohort study	1160	Mexico	Parents report of medical diagnosis or asthma symptoms	DMF/dmf index WHO criteria	1.24(0.84-1.82)	--	100%
Wierchola, 2006 (57)	3-15	Cross-sectional with comparison group	652	Poland	Physician diagnosis and under treatment	DMF/dmf index WHO criteria	**	**	37,5%
Wogelius, 2004 (58)	4-7	Cohort	4920	Denmark	Anti-asmatic drug prescription	DMF/dmf index WHO criteria	1.45(1.22-1.72)	1.70(1.02-2.83)	63,6%

*Proportion of “yes” answers in Joanna Briggs Critical Appraisal Checklist for the specific study design. **Without sufficient information for effect size calculation, the article was not included in the meta-analysis.

Table 3. Subgroup meta-analysis and meta-regression between asthma and dental caries (DMF-T) according to covariates.

Methodological characteristics	Primary dentition			Permanent Dentition		
	N	Pooled OR (95%CI)	p-value ^a	N	Pooled OR (95%CI)	p-value ^a
<i>Main Analysis</i>	16	1.45(1.22-1.72)		31	1.63 (1.41-1.87)	
<i>Location</i>			--			--
Europe	7	1.49(1.06-2.10)		15	1.49(1.17-1.89)	
Asia/Africa/Oceania	5	1.78(1.01-3.14)		10	1.30(1.02-1.67)	
America	4	1.24(0.99-1.55)		6	1.86(1.40-2.47)	
<i>Income^b</i>			0.045			--
Lower-middle	1	2.76(1.68-4.55)		5	2.62 (1.57-4.37)	
Upper-middle	3	1.57(0.99-2.50)		8	1.36 (0.91-2.04)	
High	12	1.33(1.12-1.58)		18	1.40 (1.22-1.61)	
<i>Sample Size</i>			0.001			0.113
< 600	6	1.73(1.19-2.51)		14	1.87(1.33-2.65)	
600-1000	6	1.85(1.43-2.38)		13	1.64(1.23-2.20)	
> 1000	4	1.05(0.99-1.12)		4	1.07(0.92-1.28)	
<i>Year</i>			--			--
<2000	3	1.53(1.13-2.08)		6	1.80 (1.36-2.38)	
2000-2010	5	1.51(0.98-2.32)		12	1.44(1.20-1.73)	
≥2011	8	1.49(1.13-1.97)		13	1.54(1.20-1.96)	
<i>Dentition assessed</i>			--			0.090
Only one	5	1.13(0.98-1.31)		14	1.22(1.06-1.42)	
Both	11	1.59(1.21-2.08)		17	1.91(1.48-2.46)	
<i>Use of medication</i>			0.056			--
Stated	10	1.20(1.03-1.40)		11	1.32(1.13-1.54)	
Non-stated/unclear	6	1.77(1.23-2.56)		20	1.67(1.33-2.09)	
<i>Definition of asthma</i>			--			--
Physician diagnosis	13	1.53(1.21-1.94)		25	1.70(1.40-2.06)	
Self/Parents' Reports	3	1.32(1.22-1.72)		6	1.52(0.98-1.73)	
<i>Design</i>			--			--
Cohort	4	1.32(0.88-1.99)		6	1.41(1.17-1.71)	
Cross-sectional	12	1.55(1.23-1.94)		25	1.60(1.34-1.90)	
<i>Critical Appraisal^c</i>			0.085			--
0-69%	11	1.64(1.25-2.16)		24	1.76(1.39-2.24)	
≥70%	5	1.19(1.22-1.76)		7	1.23(1.03-1.47)	

Heterogeneity Explained primary (R^2): 10.74 %**Heterogeneity Explained permanent (R^2): 3.06 %**

^a p-value of the variable in the final adjusted meta-regression model. ^baccording to world bank atlas method classification by income. ^caccording to % of agreement in the Joanna Briggs Critical Appraisal for each study design.

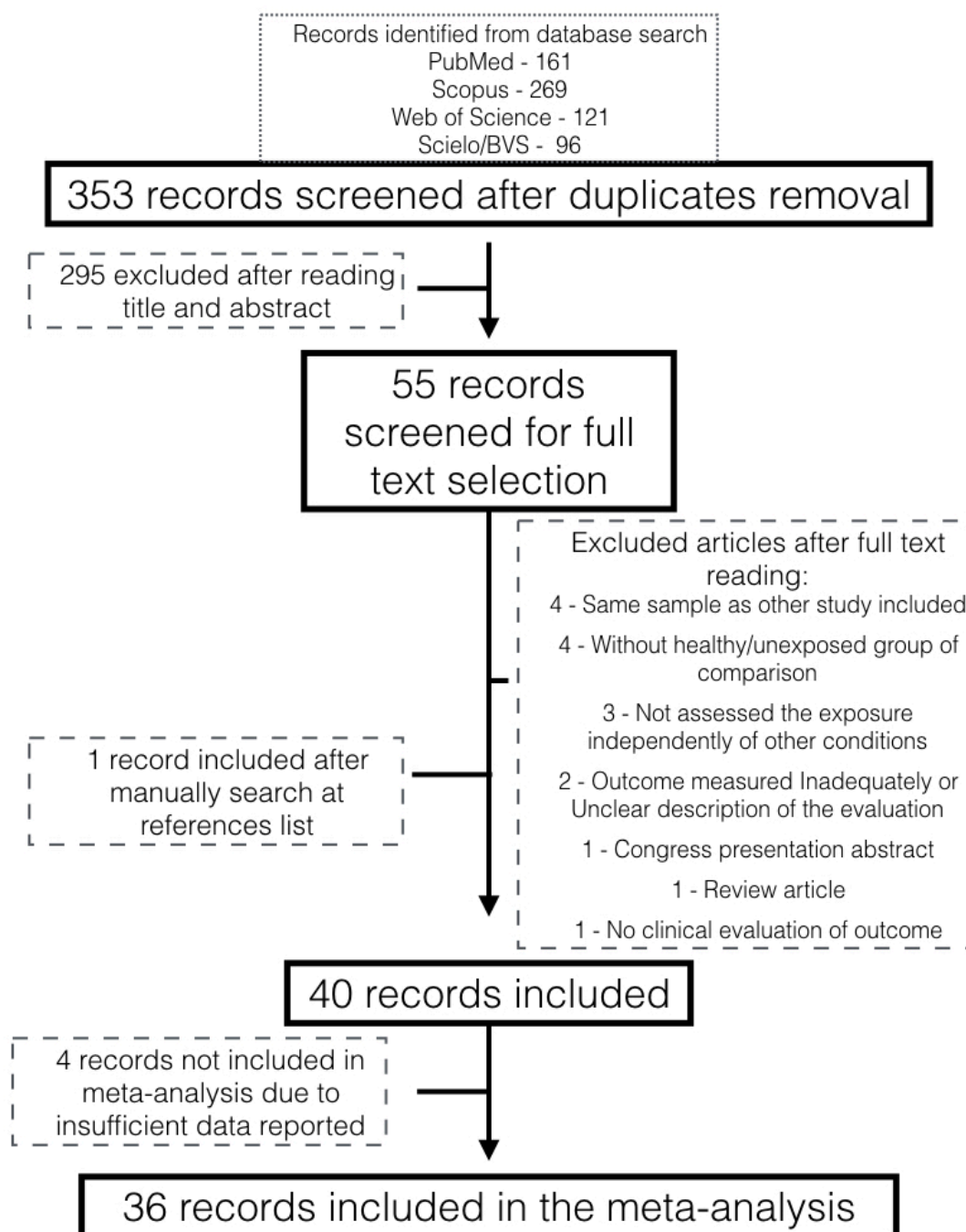


Figure 1. Flow-chart of the study selection process for the systematic review and meta-analysis of asthma effect dental caries occurrence. No initial time limitation were applied to December 2017.

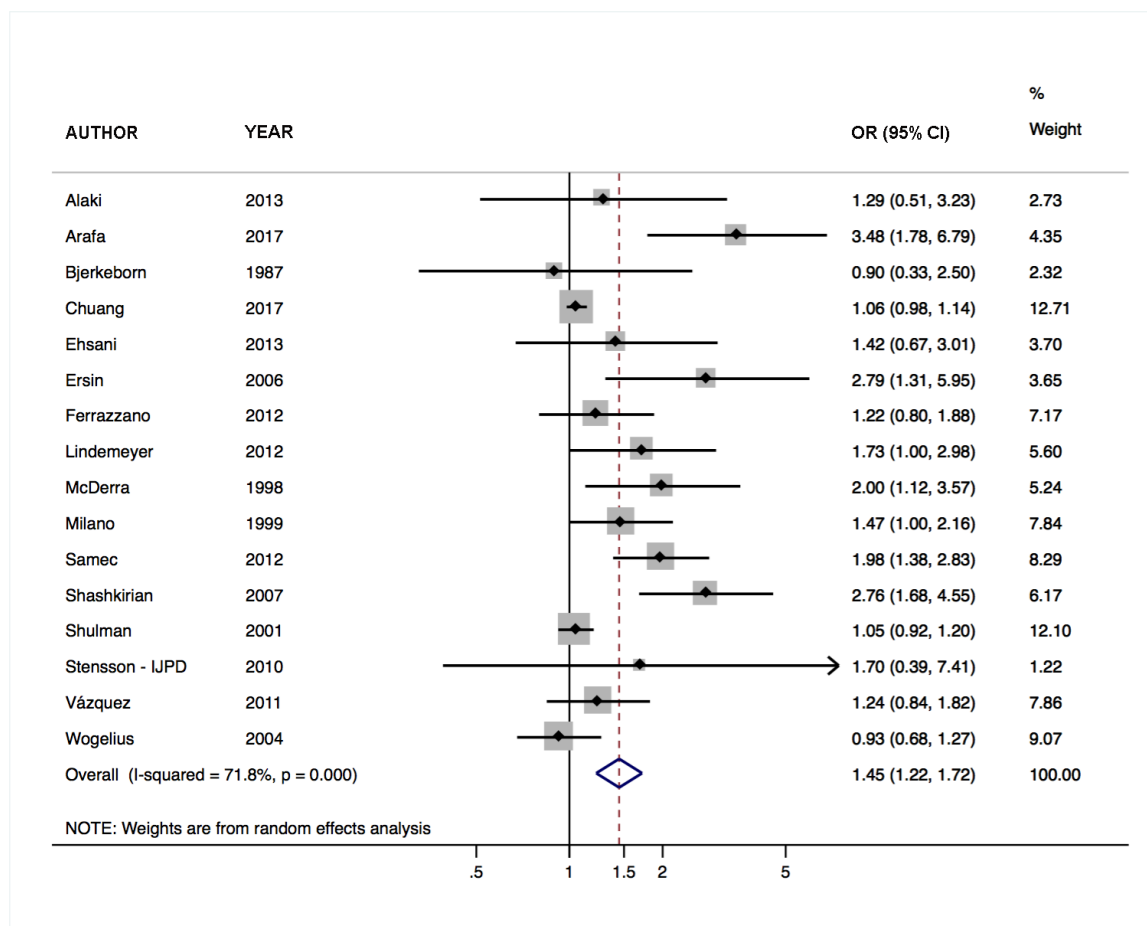


Figure 2. Study-specific and pooled effect estimates (OR and 95 Confidence interval) for caries occurrence according to asthma in primary dentition.

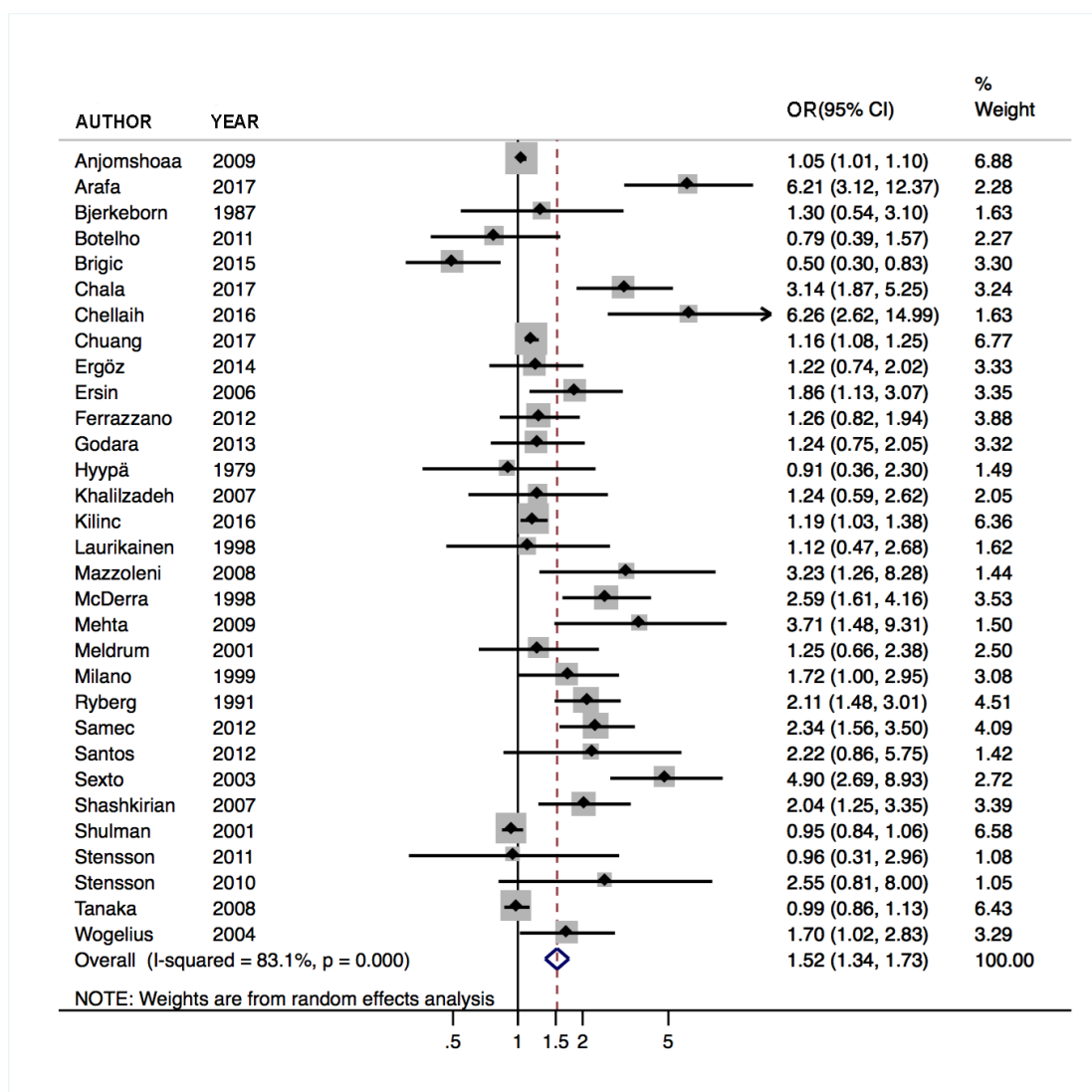


Figure 3. Study-specific and pooled effect estimates (OR and 95 Confidence interval) for caries occurrence according to asthma in permanent dentition.

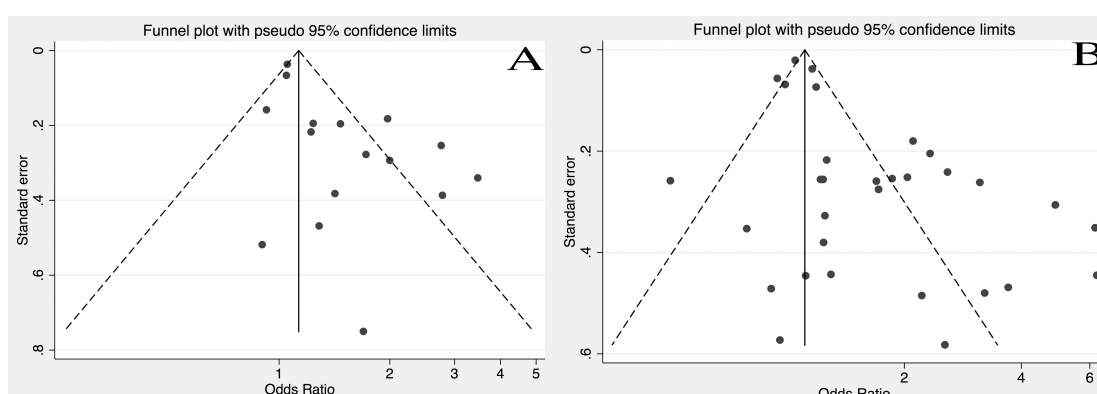


Figure 4. Funnel-plots to identify possible publication bias according to OR and Standard Error (SE) for primary (a) and permanent (b) dentition.

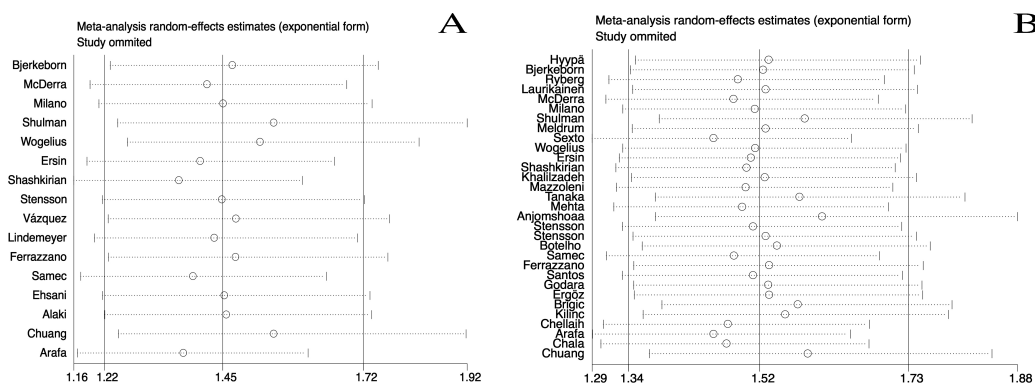


Figure 5. Sensitivity analysis of included studies in the meta-analysis for both primary (a) and permanent (b) dentition.

2. Artigo Original 1

Artigo intitulado,

Absence of causal relation between asthma and dental caries in primary dentition.

A ser submetido para publicação no periódico: *Pediatrics*.

Asthma and dental caries in primary dentition – Testing causality through SEM in a birth cohort.

BDS, MSc, Bernardo Antonio Agostini¹; BDS, MSc, Fernanda Ruffo Ortiz²; BDS, PhD, Marcos Britto Correa^{1,2}; MD, PhD, Iná da Silva dos Santos¹; MD, PhD, Alícia Matijasevich Manitto⁴; MD, PhD, Fernando Celso Lopes Fernandes de Barros^{1,5}; BDS, PhD Flavio Fernando Demarco^{1,3}.

Affiliations:

1 - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil; 2 - Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Faculty of Dentistry, Federal University of Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil. 3 - Postgraduate Program in Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil; 4 - Department of Preventive Medicine, School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; 5 – Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding Author:

Bernardo Antonio Agostini

Rua Marechal Deodoro, 1160 - 3º Piso, Bairro Centro - Pelotas, RS, Brazil.

Cep: 96020-220 - Caixa Postal 464

Tel/fax +55 (53) 3284 - 1300

Email: bernardoagostini@gmail.com

Short Title: Relation of asthma and caries in primary dentition

Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Funding: The Wellcome Trust supported the 2004 birth cohort study. The World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and Children's Pastorate supported previous phases of the study. Drs Matijasevich, Santos, de Barros, and Demarco are supported by the CNPq. The oral health study was supported by CNPq. The authors also would like to thank FAPERGS/CNPq for the funding of the project through PRONEX process number 16/2551-0000471-4.

Potential Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

Abbreviations:

DAG –Direct Acyclic Graph

SEM – Structural Equation Modelling

dmft – decayed, missing, and filled primary tooth

CI - confidence interval

GBD – Global Burden of Disease

Table of Contents Summary: Through Structural Equation Modeling, this study tested a possible causal pathway of the relation between asthma and dental caries in primary dentition.

What's Known on This Subject

Besides some evidence that asthma favors the occurrence of dental caries, there is a lack of knowledge in mechanisms underlying such relation, few prospective cohort studies were developed and no birth cohort assessing this relevant association was conducted.

What This Study Adds

Asthma symptoms do not affect caries in primary dentition neither in a direct or through indirect effect. This result is in contrary to previous findings and highlights the potential association does not occur in a causal way.

Contributors' Statement:

Mr. Agostini, conceptualized and designed the study, drafted the initial manuscript, carried out the initial and final statistical analysis, reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

Mrs. Ortiz, carried out the initial and final statistical analysis, reviewed and revised the manuscript and approved the final manuscript as submitted.

Dr. Corrêa and Dr. Demarco, conceptualized and designed the study, trained field worker, coordinated and supervised oral health data collection, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

Dra. Santos, Dra. Matijasevich and Dr. Barros, coordinated all stages of the birth cohort, designed the general health collection instruments, critically reviewed the manuscript, and approved the final manuscript as submitted.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Abstract

Background and Objectives: There is an inconclusive relation between asthma related variables and dental caries in primary dentition. We investigated through SEM a possible causal relation between asthma and dental caries in primary dentition.

Methods: This study is based in the oral health study nested in a birth cohort conducted in Pelotas, a southern city in Brazil. The total sample comprises a subsample of 1303 individuals and dental caries were evaluated at 5-years-old based on dmft criteria. Asthma related symptoms (wheezing and shortness of breath) at 1- and 4-years-old composed a latent variable and were the main exposures to caries occurrence. Structural equation modelling was used to identify possible direct, indirect and mediated effects of asthma in primary dentition dental caries.

Results: Among those who had asthma related symptoms in the first-year, the mean number of dmft was 2.08 (sd: 3.70). Similar values (mean: 1.97, sd: 3.66) were found from those who had wheezed at 4-years-old. SEM analysis showed that asthma was not linked to dmft through direct, indirect neither mediated ways.

Conclusions: Asthma, through a latent variable constructed based on asthma symptoms, showed no effect on dental caries occurrence in primary dentition. Different clinical conduct or dental visits frequency seems to be unnecessary based on respiratory disease.

Introduction

Asthma and dental caries are both chronic diseases with a similar period of occurrence in life, being common events in childhood. Both conditions are globally widespread, being caries in primary dentition the 10th most prevalent condition according to Global Burden of Diseases (GBD) and asthma affecting more than 300 million people worldwide^{1,2}. Even though acting through different mechanisms, both conditions affect daily habits, the quality of life and lead to a great number of years of life lost (YLLs)¹⁻⁴, hence these conditions are considered public health problems.

Throughout the years the association between asthma and caries was assessed using different study-designs and exposure/outcome definition⁵⁻⁹, with controversial results. A systematic review with meta-analysis investigated such association¹⁰ and found a risk of caries occurrence 2 times higher in asthmatic patients. Further, considering only the primary dentition the authors observed an even higher risk (2.73) in asthmatic than healthy patients. None of the aspects considered in the meta-regression explained the high heterogeneity found and a few prospective studies were included in the review. The authors reinforced the need for high-quality prospective studies aiming to explain the causality of such relation.

Since the development of the aforementioned review, only two prospective cohort studies assessing this relation were developed considering primary dentition^{11,12}. In opposition to the findings observed in the systematic review, both studies were not able to detect an association of asthma and dental caries in primary dentition after adjustment for covariates. The only association observed was with individuals using nocturnal medication, who had an odds 2.3 times higher from those without use of antistatic medication at night¹². Moreover, neither study analyzed possible mediators

or modifiers in order to understand possible mechanisms explaining the relationship, so causal pathways remain unclear.

In attempt to improve causal inference methodological and analytical aspects have been developed. Structural Equation Modelling (SEM) appears as an alternative allowing to consider multiple mediators and post- and base-confounders (*i.e.*, covariates influencing the exposure and the mediator association with outcome, respectively) to improve inference using observational studies¹³⁻¹⁶. Other studies with oral health outcomes already adopted the use of SEM¹⁷⁻²⁰. In case of asthma, it has been suggested that medication therapies and the neglected parent attention to oral health due to an increased concern about the respiratory situation could be possible mediators of asthma influence in dental caries occurrence. Considering the aforementioned impact of both diseases their possible relation and the lack of knowledge in the causal pathways, this study aimed to test through SEM a causal relation between asthma and dental caries in primary dentition using data collected in a birth cohort.

Methods

Data Setting and Sample

A birth cohort study of 4,231 live births started in 2004 in Pelotas, a medium-size southern city of Brazil, around 400,000 people, which have public fluoridated water supply since 1962. All the newborns of the city were examined, and mothers interviewed in the first 24 hours of birth. After the initial wave, follow-ups were conducted at 3, 12, 24, 48 and 72 months, all of them achieving high response rates ($\geq 90\%$). All the follow-ups collected data through face-to-face interviews and

anthropometric measures were collected from caregiver-child pair, detailed methodology was already described in previous cohort profile studies²¹⁻²³.

Children who had participated in the 4-year-old follow-up (1,303) and were born between September and December 2004 were eligible to participate in the oral health assessment at the age 5 (in 2009 between August and December). A total of 1,129 children were clinically examined for dental caries, biofilm presence, malocclusion and soft tissues lesions using appropriate indexes²⁴. At five-years old, 51.7% of the children were caries-free and the mean value of the decayed missing and filled tooth index (dmft) was 1.9. This number of individuals evaluated satisfies the sample size calculation to estimate the effect of asthma on the occurrence of dental caries (dmft>1) with statistical power of 80% ($\beta = 20\%$) considering a prevalence of caries in the non-exposed group was 40% in a significance level of 5%.

Outcome

The data collection conducted in the oral health assessment was conducted in 2009, when cohort members were at the age 5 and comprised a questionnaire applied to the mother and the clinical examination of the child. The clinical examination was carried out at-home, under artificial light (headlamp). For dental caries assessment, the criteria adopted was that proposed by the World Health Organization²⁵ using the decayed, missing, or filled primary tooth surfaces (dmfs) index. Eight dentists were trained and calibrated, in a similar-age sample with children who were not participants from the initial cohort, the minimum intraclass correlation coefficient value obtained was 0.92. Previous studies using the sample was already published and provide further detail^{24,26-28}. In this study, we considered the decayed missed, or filled according the tooth (dmft) index instead of surface.

Exposure variables

Asthma was the exposure of interest. To evaluate asthma a latent variable was created, in 2 different times, at 1-year-old (base exposure) and at 4-years-old (later exposure). For the “asthma” latent variable created at 1-year-old, we considered three indicators: Wheezing in the last 12 months, categorized in “Presence” and “Absence”; Frequency of wheezing in number of whistles in the last 12 months and; Shortness of breath in the last 12 months, categorized in “Presence” and “Absence”. To the latent variable “asthma” At 4-years-old the same questions used at 12 months follow-up were used and was included the parents’ report of child asthma or bronchitis diagnosis in the last 12 months. All variables were collected through an interview, applied by a trained interviewer following a structured questionnaire for each specific follow-up²¹⁻²³.

Covariates

A direct acyclic graph (DAG) was previously drawn to understand possible pathways and the proper way to include variables in the SEM model testing causal relations, a simplified version of the whole conceptual framework could be seen in the Figure 1. The covariates are presented in the final model as base confounders, post-confounders and mediators. The family income in Brazilian current money (Reais - R\$, 1US\$ =3.15 during the data gathering) was used as the socioeconomic variable included in the final model. We considered data from 3 follow-ups: birth, 12 months and 48 months and the appropriate time which occur was respected to include the variables and their relations. As base-confounders, we included gestational smoking, “yes” “no”; low birth weight, “<2500 g” “≥ 2500g” those are included in the model related directly to the latent variables “asthma” in the first year of age.

We considered the use of asthma medication at ages 1- and 4-years-old, measured through the question: *since the last 12 months when the child wheezed it was necessary the use of nebulizer or inhalers sprays?* with the following answers: “No”; “Yes, just nebulizer”; “Yes, just inhaler sprays” or; “Yes, both”. The same question was used for both follow-ups. For statistical analysis, it was considered the use of at least one therapy (categorical variable as “used” and “not used” any drug therapy). To include oral health care, we used the toothbrush frequency measured by the question: *In general, how often the child teeth are brushed?*, answers options are “none”, “daily”, “twice a day”, “third or more”. It was considering inadequate and a neglect oral care behavior, when none or daily toothbrush was performed.

Statistical analysis

Descriptive statistics of participants’ characteristics and clinical evaluation were performed. A SEM analysis was conducted through a theoretical model previously drawn, the simplified version of the causal pathway could be seen in a DAG presented in Figure 1. It was used to identify the direct and indirect (mediated) pathways between the estimating standard coefficients calculated considering statistical significance set at $p < 0.05$. The overall fit of the model was based on some parameters: Comparative Fit Index (CFI) and TLI, indicating a value ≥ 0.95 as a good fit; Root mean square error of approximation (RMSEA) with 95% confidence interval, considering as indicate of good fit values less than 0.07 and; standardized root means square residual (SRMR), with values less than 0.08²⁸. Therefore, the final model was the one that reflected a good global fit added to the explanatory theory for the relations. The model was performed using the software MPlus version 6.0.

Ethics Approval

The participants were examined and the interviews carried out only after the parent or the legal guardian reading the consent letter and signing the authorization. The project was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Pelotas (number 100/2009).

Results

From the original children sample, 1,303 were eligible in the oral health, and 86.5% (1,128) had complete data on dental caries and had the questionnaires responded by their parents at the age 5. The mean number of dmft: 1.95; SD: 3.56; median: 0; range: 0–20. Among those who had wheezed in the first-year, the mean number of dmft was 2.08 (SD: 3.70), whereas the median number of dmft was 0 (range: 1–20). Similarly, those who had wheezed at 4-years-old showed a dmft mean equal to 1.97 (SD: 3.66). All characteristics of the participants are summarized in Table 1.

SEM supported the hypothesized model with the values: SRMR = 0.038, RMSEA = 0.036(0.030-0.041), TLI = 0.971, CFI = 0.977. All the paths in this model are shown in Figure 2. Asthma are not linked to dmft through direct way ($\beta=0.060$ CI95%= -0.584 – 0.133 $p=0.173$) neither mediated by use of medication ($\beta=-0.062$ CI95%= -0.131 – 0.008 $p=0.144$) and are not linked to toothbrush frequency ($\beta=-0.019$ CI95%= -0.072 – 0.034 $p=0.553$). All significant and not significant standardized coefficients of the asthma latent variables influence in outcome and mediators are presented in Table 2. In the SEM model, family income at 4-years-old was directly linked to dmft ($\beta=-0.110$ CI95%= -0.161 – -0.060 $p<0.001$) and toothbrush frequency ($\beta=0.167$ CI95%=0.118 – 0.217 $p<0.001$), which in turn was linked to worse dmft values ($\beta=-0.060$ CI95%= -0.110 – -0.009 $p=0.050$).

Discussion

The present study relied on the investigation of asthma as predictor of caries (based on dmft) through direct way or mediated by medication and oral health care. It was based on a hypothesized theoretical model drawn in a DAG conception and tested using SEM, which is considered one of the most appropriate approaches to evaluate causal relationships in prospective cohort studies. We found no direct or mediated effect of asthma, measured by main symptoms described at this age, in the development of dental caries lesions. Moreover, poor family income and no tooth brushing habit predict directly and mediated a higher number of dental caries lesions. This result is in opposition to some previous studies and also to the systematic review and meta-analysis¹⁰, which found higher odds of caries occurrence in asthmatic individuals compared to the healthy children. Indeed, our study provides strong evidence that asthma do not affect dental caries in primary dentition in a causal way.

A recent cohort study¹¹ found similar results, with no association between asthma and caries using partial correlation model. However, our study used SEM, that is considered the best model investigating causal inference in observational studies. Also, our study presents other strengths. It is a population-based prospective (birth) cohort, with a high response rate in all waves and a high quality methodological and analytical approaches. The sample distribution of our study was similar from the general cohort study²³ suggesting no selection bias. Recall bias was unlikely, the data used was collected at the same moment or shortly after exposure occurrence. Aspects related to statistical analysis were also considered, SEM provides adequate control of confounders and allowed causal interpretation of the results, considering possible direct, indirect and mediate effects. Moreover, the strength of our model is ensured by the fulfillment of all adjustments required for a good SEM model²⁸. Although the

quality of the model, some unmeasured confounding always exists, but the authors believe that key confounding factors stated in the conceptual DAG were included.

We tested for the main mechanism discussed as possible mediators of the link between asthma and dental caries. The use of antiasthmatic drugs was pointed as the main mediator due to their xerostomic and acidogenic effect^{29,30} and these factors favor the increase of caries occurrence³¹. However, we were not able to detect any relationship between such drugs and caries occurrence in our sample. We believe that those previous studies demonstrating a positive effect of asthma drugs and caries failed to properly control for covariates and did not considered the relations of base- and post-confounders, or were conducted in small and convenience sample or used a cross-sectional design in which causality bias is inherent of the design^{6,8,32,33}. Moreover, there was not a consensus concerning such association, since at least one study considering medication use as a control did not found association with dental caries in primary dentition³⁴.

We considered the toothbrush frequency as proxy of oral health care³⁵. At preschool age the parents are responsible to perform children toothbrush and they can neglect this by an over-concern after asthma diagnosis. However, in our sample such relationship was not true, since no relation between the latent variable (asthma in four years old) on toothbrush frequency, while the lack of proper oral hygiene was associated with caries prevalence. Socioeconomic factors remain the key factors for development of adequate oral care. Furthermore, socioeconomic conditions predict caries occurrence in direct way, emphasizing the large literature in the field demonstrating that individuals located in the lower socioeconomic level are those having the higher chance of caries disease, highlighting the necessity to orientate the

public oral health services to attend those with higher needs in more deprived populations.

Some limitations should also be considered in relation to our study. First of all, we do not conducted the physician diagnosis for all sample and a truly asthma presence cannot be totally assumed, since the physician clinical diagnosis remains the most reliable detection variable. Despite of this, we have constructed a latent variable including important aspects that physicians consider for asthma diagnosis in yearly ages, such as the presence and frequency of wheezing and shortness of breath². Moreover, for young ages the use of an objective test (ie.: Spirometry) it is not recommended. Second, the main mediator (medication use) was collected through parents' report and based on a question that do not allow a good discrimination of which medication therapy was performed, or if it was properly done. The question used could only indicate if some medication was used, which is not adequate to investigate how the medication could affect caries development. However, we should emphasize that most asthma medications had an adverse effect on salivary flow, producing a xerostomatic effect. In this case, considering the epidemiological aspect and the large sample size of our study, the parents' report of medication use seems the most reliable way to assess and test drug influence as mediator of asthma and caries relation.

Finally, we suggest further studies with prospective design considering potential mechanism of this relation to ensure that asthma and asthma symptoms had no effect on dental caries in primary dentition.

Conclusions

Asthma does not affect dental caries occurrence neither through direct, indirect or mediated ways. Previous studies that found association could failed to properly explore adequate the association considering all variables and their role in asthma and caries relation.

Acknowledgments

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 2004" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas, with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2009 to 2013, the Wellcome Trust supported the 2004 birth cohort study. The World Health Organization, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), Brazilian National Research Council (CNPq), Brazilian Ministry of Health, and Children's Pastorate supported previous phases of the study.

References

1. Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, et al. Global Burden of Oral Conditions in 1990-2010: A systematic analysis. 2013;92(7):592-597
2. Global Initiative for Asthma (GINA), Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
3. Haag DG, Peres KG, Balasubramanian M, et al. Oral Conditions and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review. J Dent Res. 2017; 96(8):864-874.
4. Montero J, Rosel E, Barrios R, et al. Oral health related quality of life in 6- to 12-year-old schoolchildren in Spain. Int J Paediatr Dent. 2016;26(3):220-30.
5. Bjerkeborn K, Dahllof G, Hedlin G, et al. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. Scan J Den Res. 1987; 95:159-164.

6. McDerra EJC, Pollard MA, Curzon MEJ. The dental status of asthmatic British school children. 1998; 20:4.
7. Shulman JD, Taylor SE, Nunn ME. The association between Asthma and Dental Caries in children and adolescents: A population-based case-control study. *Caries Res.* 2001; 35:240-246.
8. Shashkirian ND, Reddy VVS, Krishnam RP. Effect of anti-asthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007; 25(2):65-68.
9. Stensson M, Wentd L-K, Koch G, et al. Oral health in pre-school children with asthma – followed from 3 to 6 years. *Int J of Paed Dent.* 2010; 20:165-172.
10. Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjäderhane L, et al. Asthma and Caries: A systematic review and Meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2011; 174(6):631-641.
11. Chuang CY, Sun HL, Ku MS. Allergic rhinitis, rather than asthma, is a risk factor for dental caries. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(1):131-136.
12. Vázquez EM, Vázquez F, Barrientos MC, et al. Association between asthma and dental caries in the primary dentition of Mexican children. *World J Pediatr.* 2011;7(4):344-349
13. Tu, Y. Commentary: Is structural equation modelling a step forward for epidemiologists? *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 549-551.
14. VanderWeele TJ. Invited Commentary: Structural Equation Models and Epidemiologic Analysis. *Am J Epidemiol.* 2012; 176(7): 608-12.
15. Stavola BLD, Daniel RM, Ploubidis GB, et al. Mediation Analysis With Intermediate Confounding: Structural Equation Modeling Viewed Through the Causal Inference Lens. *Am J Epidemiol.* 2015; 181(1):64-80.
16. Spirtes P, Zhang K. Causal discovery and inference: concepts and recent methodological advances. *Appl Inform.* 2016;3(3).
17. Baker SR, Pankhurst CL, Robinson PG. Testing relationships between clinical and non-clinical variables in xerostomia: A structural equation model of oral health-related quality of life. *Qual Life Res.* 2007; 16:297-308.
18. Gururatana O, Baker SR, Robinson PG. Determinants of children's oral-health-related quality of life over time. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2014;42:206-215.
19. Rebelo MAB, Cardoso EM, Robinson PG, et al. Demographics, social position, dental status and oral health-related quality of life in community-dwelling older adults. *Qual Life Res.* 2016; 25:1735-1742.

20. Holde GE, Baker SR, Jönsson B. The role of socioeconomic status, dental service use and oral health practices on periodontal health. *J Clin Periodontol*. 2018; [Epub ahead of print]
21. Barros AJD, Santos IS, Victora CG, et al. Coorte de nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. *Revista de Saúde Pública*. 2006; 40:402-413.
22. Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, et al. Cohort Profile: The 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2011 Dec; 40(6): 1461–1468.
23. Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, et al. Cohort profile update: 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Body composition, mental health and genetic assessment at the 6 years follow-up. *Int J Epidemiol*. 2014 Oct;43(5):1437-1437a-f.
24. Boeira GF, Correa MB, Peres KG, et al. Caries is the main cause for dental pain in childhood: Findings from a Birth Cohort. *Caries Res*. 2012; 46:488-495.
25. World Health Organization. Oral Health Survey: Basic Methods. Report of a WHO Consultation. 4th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
26. Camargo MBJ, Barros AJD, Frazão P, et al. [Predictors of dental visits for routine check-ups and for the resolution of problems among preschool children]. *Rev Saúde Pública*. 2012; 46(1):87-97.
27. Peres KG, Nascimento GG, Peres MA, et al. Impact of Prolonged Breastfeeding on Dental Caries: A Population-Based Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;140(1): e20162943.
28. Hooper D, Coughlan J, Mullen MR. Structural Equation Modelling: Guidelines for Determining Model Fit. *EJBRM*. 2008;6(1): 53-60.
29. Tootla R, Toumba KJ, Duggal MS. An evaluation of the acidogenic potential of asthma inhalers. *Arch Oral Biol*. 2004; 49: 275-283.
30. Alcazar Navarrete B, Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, et al. Xerostomia relates to the degree of asthma control. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44(4):273-7.
31. Stookey GK. The effect of saliva on dental caries. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(suppl):S11–S17.
32. Wogelius P, Poulsen S, Sørensen HT. Use of asthma-drugs and risk of dental caries among 5 to 7 year old Danish children: a cohort study. *Community Dent Health*. 2004; 21(3):207-11.

33. Ersin NK, Güllen F, Eronat N, et al. Oral and dental manifestations of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. *Pediatr Int*. 2006; 48(6):549-54.
34. Botelho MPJ, Maciel SM, Cerci Neto A, et al. Cariogenic Microorganisms and Oral Conditions in Asthmatic Children. *Caries Res*. 2011; 45:386-392.
35. Gil GS, Morikava FS, Santin GC, et al. Reliability of self-reported toothbrushing frequency as an indicator for the assessment of oral hygiene in epidemiological research on caries in adolescents: a cross-sectional study. *BMC Med Res Methodol*. 2015; 15:14.

Table 1. Sample characteristics according to dmft average.

Variables	dmft	
	N (%)	Average (sd)
Variables composing the exposure (latent variables)		
<i>Wheezing at 1 year</i>		
Absence	383(34.7)	1.74(3.30)
Presence	722(65.3)	2.08(3.70)
<i>Shortness of breath at 1 year</i>		
Absence	720(63.8)	1.89(3.51)
Presence	408(36.2)	2.06(3.65)
<i>Wheezing at 4 years</i>		
Absence	785(70.7)	1.95(3.55)
Presence	325(29.3)	1.97(3.66)
<i>Shortness of breath at 4 years</i>		
Absence	882(79.5)	1.89(3.53)
Presence	228(20.5)	2.24(3.78)
<i>Parents' report of asthma diagnosis at 4 years old</i>		
No	922(81.7)	1.88(3.47)
Yes	206(18.3)	2.29(3.92)
Covariates		
<i>Gestational Smoking</i>		
No	824(73.0)	1.84(3.48)
Yes	304(27.0)	2.27(3.77)
<i>Sex</i>		
Male	582(51.6)	2.11(3.78)
Female	546(48.4)	1.79(3.31)
<i>Birth weight</i>		
<2500g	96(8.5)	2.57(4.14)
≥2500g	1032(91.5)	1.89(3.50)
<i>Daily toothbrush frequency</i>		
None	121(10.7)	2.30(3.71)
At least one	1007(89.3)	1.91(3.54)
<i>Asthma medication at 1-year-old</i>		
None	632(56.0)	1.87(3.51)
Any medication	496(44.0)	2.05(3.61)
<i>Asthma medication at 4-years-old</i>		
None	676(60.9)	2.01(3.54)
Any medication	434(39.1)	1.88(3.64)
Continuous Variables	Distribution in total sample	
	N	Mean(sd)
Family income* perinatal	1128	842.70(1100.725)
Family income* at 1-year-old	1106	1015.04(1336.45)
Family income* at 4-years-old	1110	1514.90(2039.95)
Frequency of wheezing at 1-year-old [#]	722	3.68(5.29)
Frequency of wheezing at 4-years-old [#]	325	3.11(4.05)

*BRL Current money (reais-R\$), 1US\$ was approximately 2.30R\$ in 2008(last year of family income data).

[#]children who answers no for wheezing was included as "0" in frequency for construct of latent variables and further SEM.

Table 2. Direct effects of the final Structural Equation Model on the relation of asthma exposure at 1- and 4-years-age and other variables.

Relation	β	SE	95% CI	p-value
Asthma 1-year – Asthma 4-years	0.218	0.067	0.109 – 0.328	0.001
Asthma 1-year – Medication 1-year	0.785	0.023	0.748 – 0.823	<0.001
Asthma 4-years – Medication 4-years	0.619	0.021	0.584 – 0.653	<0.001
Asthma 4-years – Toothbrush frequency	-0.019	0.032	-0.072 – 0.034	0.553
Asthma 4-years – Dental caries	0.060	0.044	-0.013 – 0.133	0.173

All values corresponding to standardized estimates.

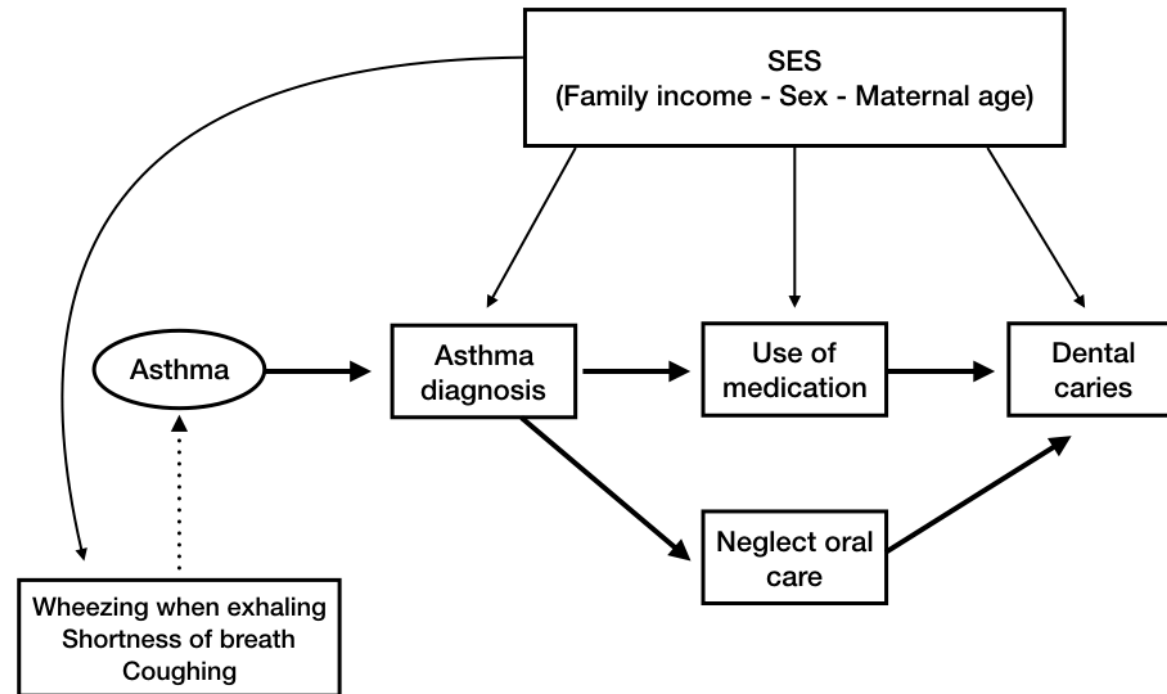


Figure 1. Direct Acyclic Graph of the simplified theoretical causal pathways between asthma and dental caries.

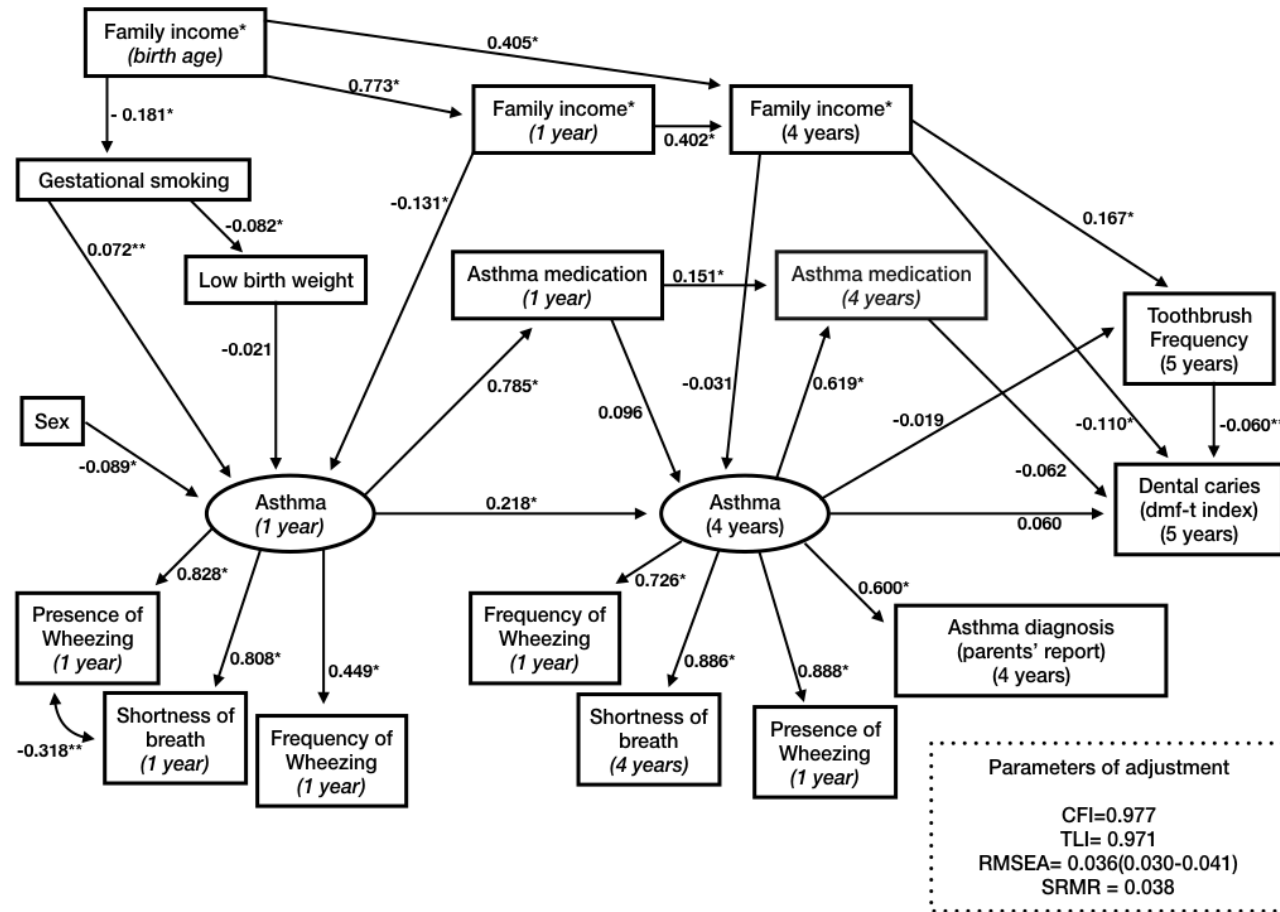


Figure 2. Final model of the associations between asthma and dental caries in primary dentition including all possible relations of base-confounders, post-confounders and mediators. ** $p < 0.05$ * $p < 0.001$. Solid lines represents direct effects.

3. Artigo Original 2

Artigo intitulado,

Wheezing trajectory and asthma diagnosis effect in dental caries at permanent dentition – results from a 18-years birth cohort.

A ser submetido para publicação no periódico: *Caries Research*.

Effect of wheezing trajectory and asthma diagnosis in dental caries at permanent dentition – results from a brazilian 18-years birth cohort

Agostini BA¹; Collares K²; Correa MB^{1,2}; Silva AE²; Wehrmeister FC¹; Menezes AM¹; Barros FC^{1,3}; Demarco FF^{1,2}.

Affiliations:

1 - Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil;

2 - Postgraduate Program in Dentistry, School of Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do sul, Brazil;

3 – Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Short Title: Asthma diagnosis and caries in permanent dentition

Key words: asthma, dental caries, diagnosis.

Corresponding Author:

Bernardo Antonio Agostini

Rua Marechal Deodoro, 1160 - 3º Piso, Bairro Centro - Pelotas, RS, Brazil.

Cep: 96020-220 - Caixa Postal 464

Tel/fax +55 (53) 3284 - 1300

Email: bernardoagostini@gmail.com

Abstract

Aim: The objective of the present study was to verify the influence of wheezing and asthma diagnosis in dental caries occurrence in permanent dentition at 18-years-old.

Methods: This study is based in a subsample of a population-based birth cohort started in 1993 in Pelotas, Brazil. A sample of 1014 individuals who had information about clinical oral conditions at 18-years-old comprise the final sample of this study. We tested the effect of wheezing trajectory, asthma diagnosis and the time of asthma diagnosis based in a life-course perspective on the occurrence of dental caries, evaluated using DMFT index, in permanent dentition. Data were analyzed using Zero Inflated Negative Binomial models. **Results:** DMFT mean values were similar for asthma symptoms and diagnosis variables. None of the asthma-related exposures considered in this study affected dental caries in permanent dentition. Moreover, a borderline association were found considering asthma diagnosis (IRR 1.35, 0.99-1.83).

Conclusion: There is no asthma effect in dental caries in permanent dentition occurrence after proper controlling for socioeconomic and behavioral factors.

Introduction

The relationship between asthma and dental caries has been investigated during the last decades and since the 70-80s there is a belief of such association [Hyypä et al., 1979; Bjerkeborn et al., 1987]. The plausibility of studying such relation relied on their chronic characterization, co-occurrence in children, complex multifactorial etiology and the possible mediate effect through medicines of asthma management [Ryberg et al., 1991; Meldrum et al., 2001; Ersin et al., 2006; Botelho et al., 2011], which affect salivary effects, producing xerostomy [Alcazar Navarrete et al., 2015]. Since then, several studies have been carried out investigating the association; however, the results are controversial. While some studies reported an increase in occurrence of dental caries in asthmatic individuals [Chuang et al., 2011; Kilinc et al., 2016], other studies have failed to demonstrate such association [Ferrazzano et al., 2012; Godara, 2013]. The absence of a clear definition of asthma and the method of measuring it, allied to the cross-sectional design of most studies assessing the relationship are some of the factors accounting for the conflicting results observed [Alavaikko et al., 2011].

The widespread distribution of both diseases in world population and their impact on daily activities make them priorities in the public health agenda. A meta-analysis investigating the relationship showed a positive association, with asthmatic individuals exhibiting 2.04 times higher odds for caries occurrence compared to healthier individuals. The authors acknowledge that the majority of the studies had a cross-sectional design and suggested longitudinal prospective cohort studies to provide strong evidence for further causal inference [Alavaikko et al., 2011]. Recent cohort studies that assessed such influence in permanent dentition had also controversial results, with one detecting association [Kilinc et al., 2016] and the other failing to exhibit such association [Chuang et al., 2017]. Noteworthy, none of them considered this association based on a life-course approach, which could be a useful tool to identify how different exposures during life course would influence dental caries occurrence. When working with dental caries in permanent dentition the assumption that caries had cumulative and chronic characteristics is imperative. This fact is necessary to understand and help to establish reliable causal relationships [Demarco et al., 2014].

Until now, none study has assessed the influence of asthmatic related variables in dental caries in permanent dentition through the live-course approach. It is coherent to think that accumulation-of-risk and critical period models, could be present in this

relation. The time of asthma diagnosis (critical period) and persistent breast wheezing (accumulation-of-risk) could help to understand if there is a real causal relationship in this controversial associated. Considering the above mentioned, the objective of the present study was to verify the influence of wheezing and asthma diagnosis in dental caries of occurrence in permanent dentition at 18-years-old.

Methods

Sample and Data Collection

This study was conducted in Pelotas, Rio Grande do Sul state, Brazilian Southern. In 1993 the second birth cohort was initiated in the city. All infants from families living in the urban area of the city and born alive were included. Initially 5,265 births were delivered and 5,249 agreed to participate. The cohort members have been followed in several waves until the adult age, and high rates of follow-up were achieved. The last follow-up was carried out in 2015 at the age 22 and the follow-up rate was 76.3% accounting for 3,810 interviewed individuals. All the detailed methods and sample description could be found elsewhere [Victora et al., 2008; Gonçalves et al. 2014; Gonçalves et al., 2017].

Along the follow-ups oral health exams were performed in subsamples at six, 12 and 18 years. The initial oral health subsample evaluated 359 members of the initial cohort and from them 339 were located at 12-years-old. Both waves were performed at participants' home. All details of the first follow-ups, exams and questionnaires is found in a previous study [Peres et al., 2010]. The third oral health search occurred from September 2011 to March 2012 when participants were at age 18, and this examination was performed in a clinical setting together the general health evaluation. At this time, the oral health subsample consisted of 1,014 adolescents, comprising 307 of those evaluated at the age 6. The exams in 2011 were performed by a single trained and calibrated examiner, who Kappa coefficients were 0.78 and 0.83, for the intra-examiner and inter-examiner agreement, respectively [Silva et al., 2014]. This present study is based on the whole sample examined for dental caries at 18 years old.

Outcome

The main outcome was dental caries measured through standard WHO criteria for epidemiological oral health surveys [WHO, 1997]. Decayed missed filled (DMF) index were obtained for all participants at surface level. For the present study, it was considered the DMF index based on tooth (DMFT) as discrete variable.

Exposure variables

Asthma symptoms and asthma diagnosis were considered as the main exposures. For asthma symptoms was created a group-based trajectory variable used to identify different trajectories throughout individuals' life course. Initially, individuals were classified as the presence or absence of breast wheezing in the last 12 months according to the following question "*Since the last 12 months, did the participant had chest wheezing?*" applied at 1-, 4-, 11-, 15- and 18-years-old. This method identifies groups (clusters) that share similar trajectories over the time. The trajectory models were constructed in STATA Software version 14.2 using the "*traj*" command [Jones & Nagin, 2012]. Maximum likelihood of quasi-Newton method determinate the parameters for trajectory [Jones & Nagin, 2007]. The method considered the estimation of latent number of categories and a polynomial distribution for each latent trajectory. The best model was chosen comparing the Bayesian information criterion (BIC) and the adjusted BIC between the model with k and k+1 trajectories, when no substantial difference was found the final number of trajectories was established. In case of wheezing, two trajectory groups were found and then classified as "Persistent/Recurrent wheezing" and "Never/Occasional wheezing". Alternatively, it was created a count variable with the number of follow-ups that presence of wheezing was stated independently the time of its occurrence from 1 to 15-years old, varying so from 0 to 4 times. Those variables were created based on an accumulation-of-risk model in life-course perspective [Demarco et al., 2014].

The diagnosis of asthma was evaluated based on the following question: "*Anytime in life a physician said that the participant had asthma or bronchitis?*" applied when participants were 4-, 11- and 15-years-old. For analysis, it was considered in two different ways. First, if the participant answers positive in any follow-up, creating a dichotomy variable. Second, we considered the time of the first positive answer, since it is difficult to establish a real diagnosis of asthma in children under 5-years-old, we considered if the patient was "*never diagnosed*", "*diagnosis till 11-years*"

and “*diagnosis between 11 and 15 years*”. Those variables were created based on a possible critical period with modifier effect model in life-course perspective [Demarco et al., 2014].

Covariates

Important factors that could influence this association were considered, including sex, family income, mothers’ schooling, body mass index, toothbrush frequency and use of dental services. Family income was measured combining all people who share household earnings in the previous month to the interview, including every form of income obtained. For income, similarly to wheezing we created a trajectory variable, based in the tertiles of income using data from birth, 1-,4-,11-,15- and 18-years-old follow-up. We identify 3 groups of income trajectory, classifying them in “*always poor*”, “*always rich*” and “*upward trajectory*” (those who start in lower tertiles of income and ascend to higher ones), it was not observed individuals with the opposite (downward) trajectory.

All the other variables were considered from the 11-years-old follow-up. This strategy was adopted considering that at this time the complete permanent dentition was present at oral cavity and them all are at risk of dental caries development. Mother education were measured by years of schooling, body mass index were categorized after standardized the participants in z-score and then scored whose were two standard deviation points lower from the mean, those around the mean and those two standard deviation points higher from the mean. Daily toothbrush frequency was considered who brushed twice or more times daily and those brushed less than twice. Finally, dental visits at 11-years were measured considering who visit the dentist in the last 12 months.

Statistical analysis

Descriptive statistics of participants’ characteristics and clinical evaluation were performed. A zero-inflated binomial regression (ZINB) was performed to test the influence of each wheezing/asthma exposure variables in dental caries occurrence at 18-years-old. All covariates were included in the adjusted model considering its theoretical importance. We adopted ZINB regression due to the positive skewness and overdispersion of the DMFT index and the exceed of 0, since more than 30% were caries free [Silva et al., 2014]. The ZINB showed better model fit (Akaike’s criterion – AIC and Bayesian information criterion – BIC) when DMFT as count data were

considered as outcome and confusion control variables were included in the model [Trottini et al., 2014]. Data were analyzed using STATA 14.2 software (StataCorp., College Station, TX, USA).

Ethics Approval

All participants received clear explanations regarding the objectives and procedures of the data collection and agreed to participate by signing a statement of informed consent. This study received approval from the Human Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas (Brazil) under process number 67/11.

Results

A total of 1,014 showed complete data on caries assessment and the mean DMFT value was 2.06 (SD 2.42). Among those who had showed a trajectory of Always/Recurrent wheezing the mean DMFT was 1.99(SD 2.30) whereas the mean was 2.11 (SD 2.45) for those who were classified as Never/Occasional wheezing. Considering asthma diagnosis, those who never had asthma diagnosis account for 64.6% of the total sample (653 individuals) and the mean DMFT was 1.98 (SD 2.29). Those who had diagnosis showed a DMFT mean 2.21(2.63) and 2.89 (2.72) for diagnosis until 11-years-old and between 11- and 15-years-old, respectively. All characteristics of the participants are summarized in Table 1.

Table 2 shows the DMFT and exposure associations. Unadjusted analyses showed that the DMFT was associated with asthma diagnosis, those who had diagnosis between 11- and 15-years-old had an incidence rate ratio (IRR) 41% higher from those who never had asthma diagnosis (IRR=1.41 IC95% 1.05-1.91). Considering the adjusted ZINB regression performed, none variable remains statistically significant after the adjustment. For those who were classified as Persistent/Recurrent wheezing individuals the IRR=0.92 95%IC 0.77-1.10, individuals who were diagnosed until 11-years showed IRR=1.08 95%IC 0.93-1.26 and the values for those who diagnosis was done from 11- to 15-years-old a borderline association was observed (IRR=1.35 95%IC 0.99-1.83 p-value=0.053).

Discussion

Wheezing and asthma diagnosis showed no association with dental caries in permanent dentition after adjustment for well-known confounders. In the present study, the trajectories of breast wheezing and the number of positive follow-ups when wheezing was tested “positive” represented persistent wheezing and were considered as proxy of asthma, since recurrent wheezing is one of the clinical conditions to define asthma [Depner et al., 2014; Mims, 2015]. Our findings are in a different direction than that observed in a systematic review/meta-analysis [Alavaikko et al., 2011], where twice higher occurrence of dental caries could be observed in asthmatic individuals. However, our findings are in line with a study from a prospective cohort that considered the persistent wheezing history as the main exposure and where the authors observed no statistical difference in caries rate for asthmatic individuals or non-asthmatic ones [Meldrum et al., 2011]. Even if association occur, it seems that when adjustments for well-known confounders are done such association became spurious. In such situation, there is no plausibility and further causal relationship cannot be stated. Our findings provide strong evidence for the absence of accumulation-of-risk model, in a life-course perspective.

The most accepted and discussed hypothesis of possible mechanisms that asthma affect dental caries relies on the use of antiasthmatic drugs. β_2 -agonists and corticosteroids are the most studied drugs, and those medicines seem to lead a series of oral complications, including xerostomy (lower salivary secretion/flow), higher number of *Streptococcus mutans*, decrease in oral pH and higher proportion of sugar-beverages consumption in individuals who are treated with antiasthmatic corticosteroids [Tootla et al., 2004; Sag et al., 2007; Alcazar-Navarrete et al., 2015]. This unbalance in the whole oral cavity, most part by the absence of saliva caries-preventive agents (buffering capacity, clearance of tooth surface, presence of innate - nonimmune - host defense proteins, deposit of mineral electrolytes) [Hicks et al., 2003; Gao et al., 2016; Pitts et al., 2017] could leads to an increase of dental caries [Fejerskov & Kidd, 2008; Stookey et al., 2008]. Considering that medication use, in most part, became after physicians’ prescription, asthma diagnosis and management could be the key in the process of dental caries lesions development in permanent dentition.

Even though some previous cohort studies found association of asthma and dental caries in permanent dentition, when considered asthma diagnosis as the main

exposure variable [Ryberg et al., 1991; Wogelius et al. 2004; Shashkirian et al. 2007; Kilinc et al., 2016], our findings showed that there is no statistical significance in the relation between asthma diagnosis and dental caries, strengthening the idea that there is no causal effect in this relation. However, it is interesting to discuss the effect of the time of diagnosis, since when it occurred between 11- to 15-years-old a borderline association was observed (IRR=1.35 IC95% 0.99-1.83 p-value=0.053) and this result could not be totally neglected since softening the statistical criteria (alpha) a significant association would be true. We cannot state that there is a gradient in the estimate (IRR) and the fact that early diagnosis (until 11-years) do not showed association weaken the idea of dose-response of medication in caries development (early diagnosis leading to early use of medicines, and consequently its long-term using increasing rates of xerostomia that favors the occurrence of dental caries). Otherwise, it could be a sign that when working in life-course approach a critical period model could be plausible in this relation. The time of diagnosis could lead to different asthma management and consequently adverse effects, including in oral health.

This study offers some advantages that strength the findings. In attempt to improve and provide strong evidence in the field, we used data from a population-based birth cohort study that provide consistent data allowing to verify the exposures in the life-course perspective. High level methodological criteria and analytical approach was used. Selection bias was not suggested since the sample distribution of our study was similar to the general cohort [Silva et al., 2014] as well recall bias, since the information was collected at the time or shortly of exposure happened. Observation bias do not occur since different observers collected the exposures and outcome in different time periods, and the dental caries examiner are unaware of asthma occurrence. The analytical approach used seems to provide more reliable results since more than just considered the outcome as count (what better discriminate the severity of disease) it considering the excess of zero values in the distribution of outcome. ZINB provide better regression model parameters of fit in comparison to Poisson, Zero-Inflated poisson or even Negative Binomial regression models for DMFT outcome [Trottini et al., 2014].

Considering the aforementioned, if asthma really affects dental caries in permanent dentition, the chances of our study to detect it would be high. Even showing evidence of the absence of association, our findings and conclusion must be taking under its limitations. Our exposures were collected through interviews and none

objective measure (such spirometry) were assessed. Physician diagnosis was not performed during the cohort follow-ups and we based the diagnosis exposure on parents' and self-report of a physician diagnosis done in previous medical appointment. Furthermore, being an observational study, some sort of unmeasured confounding always exists.

Since association was not found, asthma was not a risk factor for dental caries in permanent dentition in the 1993 Pelotas birth cohort and the results could be inferred for population with similar characteristics. Although there is no association, we recommend further effort in researches adopting life-course perspectives in the field. The socioeconomic and behavioral variables remained the main factors leading to dental caries occurrence, so acting in these factors is still the key even in respiratory compromised patients.

Acknowledgments

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1993" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Universidade Federal de Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1993 birth cohort study. The European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study. The 22-year follow-up was supported by the Science and Technology Department / Brazilian Ministry of Health, with resources transferred through the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), grant 400943/2013-1.

References

- Alavaikko S, Jaakkola MS, Tjäderhane L, et al. Asthma and Caries: A systematic review and Meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2011; 174(6):631-641.
- Alcazar Navarrete B, Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, et al. Xerostomia relates to the degree of asthma control. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44(4):273-7.
- Bjerkeborn K, Dahllof G, Hedlin G, et al. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *Scan J Den Res*. 1987; 95:159-164.

- Botelho MPJ, Maciel SM, Cerci Neto A, et al. Cariogenic Microorganisms and Oral Conditions in Asthmatic Children. *Caries Res.* 2011; 45:386-392.
- Chuang CY, Sun HL, Ku MS. Allergic rhinitis, rather than asthma, is a risk factor for dental caries. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(1):131-136.
- Demarco FF, Peres KG, Peres MA. Life course epidemiology and its implication for oral health. *Braz Oral Res.* 2014; 28(1):1-2.
- Depner M, Fuchs O, Genunelt J, et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(2):129-38.
- Ersin NK, Gülen F, Eronat N, et al. Oral and dental manifestation of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. *Pediatrics International.* 2006;48:549-554.
- Fejerskov O, Kidd E. *Dental caries: the disease and its clinical management*, 2nd Edn. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2008.
- Ferrazzano GF, Sangianantoni G, Cantile T, et al. Dental Health in Asthmatic Children: A South Italy Study. *J Dent for Childr.* 2012; 79:3.
- Gao X, Jiang S, Koh D, et al. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol* 2000. 2016; 70(1):128-41.
- Godara, N., et al., Evaluation of cariogenic potential of dry powder inhalers: A case-control study. *Lung India*, 2013. 30(2): p. 113-6.
- Gonçalves H, Assunção MC, Wehrmeister FC, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol.* 2014; 43:1082–88.
- Gonçalves H, Wehrmeister FC, Assunção MC, et al. Cohort Profile Update: The 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort follow-up at 22 years. *Int J Epidemiol.* 2017. [Epub ahead of print]
- Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent* 2003; 28(1): 47–52.
- Hyppä T, Paunio K. Oral health and salivary factors in children with asthma. *Proc Finn Dent Soc.* 1979; 75(1-2):7–10.
- Jones BL, Nagin DS. *A Stata plugin for Estimating Group-based Trajectory Models.* 2012.

Jones BL, Nagin DS. Advances in group-based trajectory modeling and a SAS procedure for estimating them. *Sociol Methods Res.* 2007; 35(4): 348-368.

Kilinc G, Uzuner N, Karaman O. Effect of dental care programme and fluoridation in the prevention of dental caries in asthmatic children. *J Pak Med Assoc.* 2016; 66(11).

Meldrum AM, Thomson WM, Drummond BK, et al. Is Asthma a Risk Factor for Dental Caries? Findings from a Cohort Study. *Caries Res.* 2001; 35:235-239.

Mims JV. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; Suppl1: S2-6.

Peres MA, Barros AJ, Peres KG, et al. (2010) Oral health follow-up studies in the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study: methodology and principal results. *Cad Saúde Pública.* 26: 1990–1999.

Ryberg M, Möller C, Ericson T. Saliva composition and caries development in asthmatic patients treated with β 2-adrenoceptor agonists: a 4-year follow-up study. *Scan J Dent Res.* 1991; 99:212-218.

Sag C, Ozden FO, Acikgoz G, et al. The effects of combination treatment with a long-acting beta2-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. *Clin Ther.* 2007; 29(10):2236-42.

Shashkirian ND, Reddy VVS, Krishnam RP. Effect of anti-asthmatic medication on dental disease: Dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007; 25(2):65-68.

Silva AER, Menezes AMB, Assunção MCF, et al. Validation of Self-Reported Information on Dental Caries in a Birth Cohort at 18 Years of Age. *Plos One.* 2014; 9(9): e106382.

Stookey GK. The effect of saliva on dental caries. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(suppl):S11–S17.

Tootla R, Toumba KJ, Duggal MS. An evaluation of the acidogenic potential of asthma inhalers. *Arch Oral Biol.* 2004; 49: 275-283.

Trottini M, Bssù M, Corridore D, et al. Assessing risk factors for dental caries: a statistical modelling approach. *Caries Res.* 2015; 49(3):226-35.

Victora CG, Hallal PC, Araújo CL, et al. Cohort Profile: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2008; 37:704–09.

Wogelius P, Poulsen S, Sørensen HT. Use of asthma-drugs and risk of dental caries among 5 to 7-year-old Danish children: a cohort study. *Community Dent Health*. 2004; 21.

Table 1. Sample characteristics according and DMFT average at 18-years-old.

Variables	n (%)	DMFT average (sd)
Exposures		
<i>Wheezing Trajectory</i>		
Never/Occasional wheezing	801 (79.1)	2.11(2.46)
Persistent/Recurrent wheezing	212(20.9)	1.99(2.30)
<i>Wheezing report in the follow-ups[#]</i>		
Never reported	492(48.6)	2.13(2.43)
1	344(34.0)	2.10(2.46)
2	118(11.6)	2.00(2.55)
3	42(4.1)	1.81(1.88)
4	17(1.7)	1.94(1.89)
<i>Asthma Diagnosis</i>		
Never	653(64.6)	1.98(2.29)
At least one time	357(35.4)	2.31(2.64)
<i>Asthma Diagnosis (time of)</i>		
until 11-years-old	304(79.5)	2.21(2.63)
from 11- to 15-years-old	53(5.3)	2.89(2.72)
Covariates		
<i>Child sex</i>		
Male	526(51.9)	1.86(2.22)
Female	487(48.1)	2.33(2.61)
<i>Income trajectory</i>		
Always in the poorest tertile	355(35.0)	2.35(2.47)
Always in higher tertiles	494(48.8)	1.87(2.33)
Upward Trajectory	164(16.2)	2.18(2.54)
<i>Mother education[§] (years)</i>		
0-4	248(25.5)	2.27(2.24)
5-8	424(43.6)	2.31(2.61)
> 8	300(30.9)	1.63(2.14)
<i>BMI/age (z-score)</i>		
< -2 sd	24(2.5)	1.87(1.89)
-2 to +2 sd	843(86.5)	2.17(2.45)
> +2 sd	107(11.0)	1.52(2.00)
<i>Dental visit at 11-years-old</i>		
More than a year	471(48.4)	2.01(2.33)
At least 1 in the last year	503(51.6)	2.17(2.48)
<i>Tooth brush frequency at 11-years-old</i>		
Less than twice a day	203(20.8)	2.50(2.72)
At least twice a day	773(79.2)	1.99(2.31)

. #number of follow-ups with positive report in the last 12 months independently of the time of the report. § mothers' education in years at child 11-years of age.

Table 2. Zero-Inflated negative binomial regression between Asthma symptoms and Asthma diagnosis and Dental caries.

Variables	DMFT	
	Crude IRR (CI 95%)	Adj. IRR (CI 95%)§
Exposures		
<i>Wheezing Trajectory</i>		
Never/Occasional wheezing	1.00	1.00
Persistent/Recurrent wheezing	0.94 (0.79 – 1.12)	0.92 (0.77 – 1.10)
<i>Wheezing report in the follow-ups[#]</i>		
Never reported	1.00	1.00
1	0.98 (0.83 – 1.14)	0.97 (0.83 – 1.14)
2	0.92 (0.73 – 1.16)	0.86 (0.69 – 1.09)
3	0.85 (0.57 – 1.18)	0.87 (0.61 – 1.25)
4	0.86 (0.50 – 1.48)	0.89 (0.52 – 1.53)
<i>Asthma Diagnosis</i>		
Never	1.00	1.00
At least one time	1.16 (1.01 – 1.34)*	1.12 (0.97 – 1.30)
<i>Asthma Diagnosis (time)</i>		
Never	1.00	1.00
until 11-years-old	1.11 (0.95 – 1.30)	1.08 (0.93 – 1.26)
from 11- to 15-years-old	1.41 (1.05 – 1.91)*	1.35 (0.99 – 1.83)

* p-value <0.05. #number of follow-ups with positive report in the last 12 months independently of the time of the report. § adjusted for: sex, income trajectory, mothers' schooling when participant was 11-years-old, dental visit at 11-years-old, toothbrush frequency at 11-years-old and BMI/age (z-score) at 11-years-old.

IV COMUNICADO PARA IMPRENSA

ASMA E CÁRIE DENTÁRIA: DOIS PROBLEMAS CRÔNICOS DE GRANDE OCORRÊNCIA NA INFÂNCIA

As doenças de saúde bucal representam uma parcela significativa na carga de doenças no mundo. A cárie não tratada na dentição permanente afeta mais de 30% da população mundial. A cárie é caracterizada por uma doença crônica multifatorial, dependente do consumo de açúcar, resultando em lesões desmineralização dos tecidos dentais. Além disso, é um importante problema de saúde pública sendo a principal causa de perda dentária e levando a prejuízos funcionais e estéticos, afetando negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde dos indivíduos.

Do mesmo modo a asma, uma doença caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas, que começa a ocorrer e tem seu diagnóstico, geralmente, na infância afetando mais de 300 milhões de indivíduos e também causando prejuízos na qualidade de vida dos mesmos. Dentre os sintomas comuns estão a sibilância (chiado no peito), falta de ar (dispneia), sensação de aperto no peito e tosse em diferentes frequências e intensidades, juntamente com certa limitação da capacidade expiratória.

Alguns estudos têm demonstrado que pacientes asmáticos tem maior acometimento de cárie dentária tanto na infância quanto em idades adultas. Ao passo que outros apontam na direção contrária, mostrando uma ausência dessa relação independente do manejo da doença. Tentando verificar a relação dessas duas doenças um estudo utilizou dados de saúde bucal e aspectos relacionados ao diagnóstico e sintomas de asma provenientes das coortes de nascimentos de Pelotas dos anos de 2004 e 1993.

Foi observado que o chiado no peito (um dos sintomas mais frequentes em indivíduos asmáticos) não influenciou ocorrência de cárie nos dentes decíduos e permanentes. Além disso, o diagnóstico de asma (ponto inicial para o uso de medicamentos, que podem explicar tal relação) também não mostrou influência na ocorrência de cárie em adultos. Por fim, o estudo aponta que os fatores socioeconômicos e fatores comportamentais, são preponderantes fatores causais da ocorrência de cárie dentária, independente da condição de saúde respiratória dos indivíduos. A atuação focada na prevenção de ambas as situações e na promoção da saúde pode ser chave para o não

acontecimento de ambas doenças e consequentemente melhor qualidade de vida dos indivíduos.

“Nosso estudo foi conduzido utilizando dados provenientes das coortes de nascimentos de Pelotas, as quais apresentam qualidade ímpar, nos permitindo um bom indicativo da ausência da influência de asma no desenvolvimento de cárie dentária. Porém, acreditamos que a ciência deve continuar investigando essa relação para termos uma maior consistência nos achados e determinar se realmente essas doenças se relacionam por si só ou somente compartilham os mesmos fatores que as causam.”, comenta o dentista Bernardo Antonio Agostini, autor das pesquisas sobre o tema, as quais são parte de sua tese de doutorado no Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFPel, sob orientação do Prof. Dr. Flavio Fernando Demarco e do Prof. Dr. Marcos Britto Correa.

O autor do trabalho complementa, “Apesar das duas doenças não apresentarem relação em nossos estudos. Os resultados obtidos não se limitam a isentar uma relação, mas também favorecem a ideia de uma abordagem mais ampla das causas comuns a diversas doenças, uma vez que, se há uma relação das duas doenças, ela ocorre por outros fatores e não por uma via causal entre as duas. Ou seja, uma não causa, direta ou indiretamente a outra. Os fatores sociais e os comportamentos individuais permaneceram preponderantes para a ocorrência de ambas doenças. Portanto, ações sobre esses fatores, com estratégias de risco comum, que atuam em causas comuns a diversas doenças, podem ser uma boa alternativa para o controle de ambas doenças na infância.”