



Implicações da asma na saúde oral infantil

Ana Luísa Costa, Teresa Xavier

Departamento de Medicina Dentária, Estomatologia e Cirurgia Maxilo-Facial da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Resumo

A prevalência da asma tem aumentado desde a década de 1980. São vários os autores que sugerem que as crianças asmáticas têm maior risco de desenvolverem doenças na cavidade oral, de que são exemplo a cárie dentária, as doenças periodontais, a halitose e a má oclusão; no entanto, não existe consenso nos estudos encontrados. São recomendadas às crianças, com doenças crónicas sistémicas em geral e com asma em particular, medidas profiláticas especiais e constante avaliação da actividade de cárie e saúde periodontal.

Palavras-chave: Asma, saúde oral, crianças

Acta Pediatr Port 2008;39(6):260-5

Oral health implications of asthma in children

Abstract

The prevalence of asthma has been increasing since 1980s. Several authors have suggested that asthmatic children are at higher risk of oral diseases, just like dental caries, periodontal diseases, halitosis, malocclusion, but consensus is lacking among studies. Children with systemic diseases in general and those with asthma in particular are recommended to adopt special prophylactic practices and keep their caries activity and periodontal health under constant check.

Key-words: Asthma, oral health, child

Acta Pediatr Port 2008;39(6):260-5

Introdução

A asma é, sem dúvida, uma das doenças crónicas mais comuns nas crianças em países desenvolvidos, sublinhando-se a sua elevada e crescente prevalência, independentemente da raça e género¹⁻⁴; com alguma surpresa, alguns autores referem-se-lhe como sendo das poucas patologias que se distribui de forma socialmente equilibrada, isto é, não atinge maioritariamente os estratos sócio-económicos mais baixos,

sendo diagnosticada com grande frequência em classes sociais elevadas.

Há um número crescente de evidências que, decorrentes de estudos clínicos ou epidemiológicos, sugerem um aumento significativo de patologia oral em crianças asmáticas. Estas ocorrências patológicas incluem aumento da incidência e prevalência de cárie dentária, alterações morfológicas dentárias isoladas ou envolvendo todo o aparelho estomatognático, gengivite, candidíase e alterações da composição e fluxo salivares^{3,5-8}.

Uma das grandes dificuldades neste campo (particularmente na interpretação de estudos) prende-se com a determinação da razão principal pela qual estas alterações orais realmente acontecem, nomeadamente se estão relacionadas com o complexo mecanismo de actuação dos diversos fármacos (tipo de dispositivos de administração, via de administração, dose, frequência) ou se com os factores etiopatogénicos inerentes à própria doença. Grande parte das investigações revelou-se inconclusiva. Não há, em Portugal, qualquer estudo que reconhecidamente procurasse contribuir para o esclarecimento desta problemática, sendo a maior parte das investigações relativas aos países escandinavos⁶.

Efeitos na saliva

A saliva exerce um papel essencial do ponto de vista biológico; da sua multiplicidade de funções sublinham-se a actividade enzimática digestiva, acção antimicrobiana, capacidade tampão reguladora do pH, a acção protectora relativa aos tecidos orais, a lubrificação, auxílio na deglutição, potenciação da sensação gustativa dos alimentos, eliminação oral do bolo alimentar e acção facilitadora da remoção dos hidratos de carbono^{9,10}.

Há importantes sistemas antibacterianos característicos da saliva, tais como a imunoglobulina A (IgA) secretora ou outros tipos específicos de glicoproteínas com interferência na adesão e eliminação bacterianas, a peroxidase salivar, a lisozima e a lactoferrina, que condicionam o metabolismo

Recebido: 24.09.2008

Aceite: 08.10.2008

Correspondência:

Ana Luísa Costa
Av. Bissaya Barreto
3049-075 Coimbra
Telefone 239484183
aluisacosta@sapo.pt

bacteriano; qualquer alteração susceptível de condicionar estes sistemas de defesa poderá tornar o hospedeiro muito mais vulnerável a patologia oral¹¹.

Genericamente, dois tipos de fluidos são considerados na cavidade oral; o primeiro, resultante da secreção do conjunto das glândulas salivares, designa-se de saliva; já o fluido oral, também denominado saliva total, compõe-se não só do produto de secreção glandular, mas também de exsudato gengival, microrganismos e metabolitos, células epiteliais, restos alimentares e exsudato nasal. A saliva total é a que é habitualmente encontrada na cavidade oral sendo, por isso, objecto de estudo do ponto de vista clínico, utilizando-se o termo saliva como sinónimo de fluido oral¹².

A administração terapêutica de agonistas β_2 (normalmente na forma de aerossóis) afecta, entre outros, os receptores adrenérgicos β_1 e β_2 das glândulas salivares; se usados de forma prolongada, os efeitos sentidos traduzem-se numa marcada densidade desses mesmos receptores, com consequências na secreção de proteínas salivares¹³.

Foi também observado, após terapia com este grupo, que os asmáticos possuíam uma resposta diminuída pelo AMPc nos linfócitos, quando comparados com grupos controlo considerados normais; esta alteração foi atribuída à medicação e não à doença. Para além deste facto há estudos que revelam que, em crianças asmáticas a quem não se administrou este grupo de fármacos, não foram descritas quaisquer tipos de alterações salivares, nem na composição nem no fluxo¹³⁻¹⁵.

Mastigar pastilhas elásticas como forma de incrementar a secreção salivar e compensar os valores de baixa de pH pode não constituir uma alternativa válida, dado o teor elevado de sacarose que muitas destas possuem⁵. As pastilhas elásticas contendo hortelã-pimenta, hortelã verde e mentol (agentes aromatizantes), poderão actuar como estímulos desencadeantes de crise de asma através de um mecanismo idiosincrásico, pelo que devem ser consumidas com precaução¹⁶.

Baseados num aumento de estirpes cariogénicas de *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) na saliva, associado a uma diminuição do fluxo salivar^{17,18}, há estudos que defendem que este tipo de pacientes tratados com agonistas adrenérgicos β_2 deverão merecer cuidados profilácticos especiais^{3,4,19}, ainda que em muitos casos não se encontrem valores díspares dos índices da doença cárie¹³.

Diferentes estudos clínicos revelaram uma correlação positiva entre o número de colónias de *Lactobacillus* (da placa bacteriana e saliva) e a existência de lesões activas de cárie²⁰; os níveis salivares de *Lactobacillus* permitem ainda a sua correlação com o consumo total de hidratos de carbono o que não respeita, exclusivamente, o consumo de sacarose¹².

Cárie Dentária

A cárie dentária, patologia infecciosa amplamente descrita por apresentar, à semelhança do que acontece com asma, elevada prevalência e gravidade, distingue-se pelo carácter pós-eruptivo e transmissível, resultando na destruição gradual e centrípeta dos tecidos dentários mineralizados²¹. Na fase ini-

cial, é essencial à sua progressão a presença de placa bacteriana a qual, por fermentação de glicose, sacarose e frutose, produz ácidos (lático, acético, propiónico e fórmico), com uma inevitável descida de pH à superfície do esmalte; a consequência é a dissolução do fosfato de cálcio presente no esmalte dentário²².

A possível reversibilidade de todo este processo destrutivo depende do grau de perda mineral, condicionado por diferentes factores, de que são exemplo a capacidade tampão da saliva e o aporte de fluoretos.

Resumidamente, trata-se de uma solução de equilíbrio dinâmico desmineralização-remineralização a que a superfície do esmalte está permanentemente sujeita no meio oral; qualquer alteração que favoreça a desmineralização poderá originar lesão de cárie dentária^{12,23}.

A dieta desempenha um papel fundamental na etiologia da cárie dentária; ainda que alguns estudos não o demonstrem inequivocamente no que toca ao consumo de açúcar, outros definem como essencial a frequência do consumo de hidratos de carbono fermentáveis²⁴. Uma das razões pelas quais se torna difícil evidenciar esta associação prende-se com a administração de fluoretos.

As bactérias do grupo *S. mutans* (particularmente *S. mutans* e *S. sobrinus*) são as que possuem maior capacidade cariogénica, colonizando até superfícies lisas; outras bactérias, ainda que sem esta capacidade de adesão, colonizam as cavidades sem necessitarem em exclusivo de sacarose para a sua proliferação, como é o caso dos *Lactobacillus*^{20,25}.

A influência da dieta na cárie dentária não se deve à dieta propriamente dita, mas à atitude comportamental. Quando quer a higiene, quer o aporte de fluoretos são adequados, a dieta passa a exercer um efeito de importância relativa, mesmo assim impossível de ignorar²⁶.

Ainda que um grande número de hidratos de carbono possam ser fermentados pela flora oral, a sacarose adquire aqui especial relevo; também à consistência, à capacidade retentiva e ao teor de elementos cariostáticos da dieta há que dar a devida atenção, mesmo que, tal como antes demonstrado no estudo de Vipeholm, a frequência de ingestão seja o factor primordial no surgimento e na evolução das lesões^{24,27}, mais até do que o consumo total.

Paralelamente existe um grande número de factores que poderão ser apontados como «secundários» em todo este processo, nomeadamente os factores sócio-culturais (relação positiva entre cárie dentária e estratos sócio-económicos ou educacionais mais baixos)²⁸⁻³⁰, higiene oral^{21,31}, aporte de fluoretos¹², hereditariedade³², doenças crónicas, entre outros.

Nos processos de desmineralização – remineralização que ocorrem na cavidade oral poderão interferir as doenças crónicas; aqui, não só os desequilíbrios inerentes à própria doença mas também factores dietéticos compensatórios, medicamentos com sacarose, alterações imunitárias poderão culminar num aumento da patologia oral²³.

A situação global em termos de Saúde Oral na Europa melhorou substancialmente nas últimas décadas^{26,33}; a percentagem

de crianças de 5-6 anos livres de cárie aumentou mais de 50%, atingindo-se, de uma forma geral, o objectivo proposto pela Organização Mundial de Saúde para o ano 2000; nas crianças de 12 anos, passou-se de índices de cárie altos – moderados nos anos 80, para índices de cárie mais baixos.

Este decréscimo ocorreu sobretudo devido à regularidade de escovagem dentária com dentífricos fluoretados (que passaram a ser universalmente utilizados), ainda que a prevalência na população adulta/idosa não tenha sofrido alteração na mesma proporção do que aconteceu com as crianças³³.

As pesquisas relativas à ligação entre asma e ocorrência de lesões de cárie dentária não são, de todo, unânimes; pelo contrário, são motivo de discórdia e controvérsia^{6,34}.

Reconhecidamente, existindo risco adicional de doença cárie nestas crianças, este poderá dever-se inerentemente à patologia asmática, à medicação para a mesma, ou ainda aos esforços para minorar as suas sequelas fisiológicas³⁴.

Se alguns autores descrevem como certa esta associação^{4,6,13,35-39}, seja devida à diminuição do fluxo salivar por terapêutica prolongada com agonistas β_2 , seja devida à dieta excepcionalmente cariogénica e/ou xaropes açucarados, outros não constatarem qualquer conexão entre as duas patologias^{17,34,40}.

Referenciado tem sido o facto que muitas das crianças medicadas regularmente para a asma brônquica através de dispositivos de inalação desenvolvem cárie dentária, sobretudo nos primeiros molares permanentes⁴¹; ao serem questionados os responsáveis pelas crianças deste facto, a maior parte desconhece a sua composição, nomeadamente a presença de açúcares, administrando-os, grande parte das vezes, antes de dormir, inclusivamente após a higiene oral. Estes agentes contêm lactose como transportador e dissipador do mau sabor que possam eventualmente apresentar^{34,19,5,8,42}; ainda que a lactose apresente um risco menor em termos cariogénicos do que outros tipos de açúcares possui, ainda assim, potencial cariogénico, particularmente se associado a fluxo salivar reduzido^{17,34}.

Um grande número de xaropes açucarados, antimicrobianos ou não, são utilizados nestas crianças (cada vez menos frequentemente), ou quando estão em causa outro tipo de patologias, nomeadamente epilepsia e infecções do tracto genito-urinário; este facto torna-se importante e apesar de alguma contradição em termos de resultados obtidos em diferentes estudos acerca da influência dos xaropes/suspensões açucaradas na Saúde Oral⁴³⁻⁴⁵, a prescrição deve basear-se, sempre que possível, numa alternativa equivalente em termos de actuação e resultado final, isenta de hidratos de carbono fermentáveis⁴³.

A corticoterapia administrada por via inalatória cronicamente (e com conteúdo considerável de lactose) é ainda apontada por alguns como um dos factores responsáveis pelo aumento de risco de lesões de cárie por interferência significativa com o pH da placa⁵; também os DPI (inaladores de pó seco) apresentam um pH inferior aos pMDI (inaladores pressurizados doseáveis), atingindo valores abaixo de 5,5, indicativo da capacidade de interferir com os cristais de hidroxiapatite^{7,8}, promovendo a desmineralização do esmalte.

A medicação inalatória pode, por si, alterar a homeostase oral, consoante as características acídicas que eventualmente possua; os estudos *in vivo* até ao momento efectuados assim o traduzem⁸, se bem que insuficientes para que, com segurança, chegar a uma conclusão única.

Imediatamente após a inalação é verificado um aumento transitório do pH salivar, provavelmente devido a estimulação glandular de resposta, conduzindo a um ligeiro aumento de saliva estimulada, não fosse o ácido um dos estímulos mais potentes para a sua produção; esta saliva é produzida é ligeiramente mais alcalina, a não ser que a capacidade ácida dos inaladores exceda a capacidade tampão da mesma⁸.

Um registo de aumento de *S. mutans* e *Lactobacillus* na saliva das crianças asmáticas^{5,18,46,47} influencia obviamente o desenvolvimento de lesões de cárie dentária, não fossem estes os microorganismos apontados como responsáveis essenciais no processo, como de resto, já referido.

O risco aumentado de hipomineralização em 1^os molares definitivos^{41,48}, resultante ou não de alterações no processo de mineralização do esmalte por terapêutica corticosteroide (à semelhança do que acontece com o osso)⁴, poderá contribuir para o incremento de lesões de cárie dentária.

Alterações periodontais

Em conformidade com o que acontece na asma, também a resposta imunitária – inflamatória é o mecanismo envolvido na patogénese da doença periodontal e ainda que atinja maioritariamente adultos, é significativo o número de crianças igualmente afectadas^{6,11}, mesmo que seja nas formas menos graves da doença.

As crianças asmáticas, sobretudo aquelas a quem é administrada beclometasona via inalatória, possuem um aumento estatisticamente significativo de gengivite quando comparadas com controlos saudáveis (apenas cerca de 10-20% da dose dos pMDI atinge os pulmões, ficando o remanescente disperso na orofaringe)³⁸; outros autores referenciam quer o aumento dos níveis de gengivite, também pela respiração bucal típica destes doentes com a consequente desidratação da mucosa alveolar^{6,35,49}, quer a ausência de alterações significativas em termos periodontais nestas crianças¹⁷. Continua, no entanto, por esclarecer, se esta inflamação gengival se deve exclusivamente à patologia *per se*, se aos fármacos administrados¹¹.

Crianças com asma alérgica foram alvo de diversos estudos relativos à condição periodontal^{14,15,35,49}; as conclusões referem um aumento das concentrações de IgE na saliva total, bem como estados de inflamação gengival mais graves, quando comparados com controlos normais, enquanto que o mecanismo de defesa potenciado pela peroxidase não se mostrou alterado.

As reacções de hipersensibilidade imediata, típicas da asma, poderão estar relacionadas com o processo de desenvolvimento da doença periodontal³⁵, não sendo de estranhar altas concentrações de IgE nos tecidos gengivais de pacientes com periodontite⁴⁹.

Risco aumentado na formação de cálculos foi também descrito^{6,17}, por alteração proteica e iónica, com o comprometimento óbvio da saúde periodontal; possivelmente, o acréscimo dos níveis de cálcio e fósforo encontrados na saliva proveniente das glândulas submaxilar e parótida, dão consistência a este facto. Hyypä, por outro lado, refere não existir diferença em relação à quantidade de cálculos nas crianças asmáticas^{35,49}.

Recentemente, também a perda de massa óssea foi associada à corticoterapia inalatória⁵⁰, deixando em aberto a possibilidade de extrapolação no que concerne à doença periodontal¹¹.

A omissão dos cuidados de higiene oral por parte das crianças, frequente e de certa forma ignorada até determinada idade, é relegada para segundo plano, habitualmente também pelos pais, que consideram esta «um mal menor» quando comparado com a asma, poderá acarretar consequências gravíssimas⁶.

Candidíase

A candidíase é uma infecção fúngica oportunista habitualmente causada pela *Candida albicans*, comensal encontrado em cerca de 65% das crianças saudáveis, sem que haja desenvolvimento de qualquer tipo de manifestação clínica. No entanto, sob determinadas condições patológicas, este microrganismo pode proliferar, particularmente na cavidade oral, e produzir lesões de maior ou menor gravidade. Diferentes factores predisponentes têm vindo a ser identificados: diminuição da secreção salivar, má higiene oral, uso de próteses removíveis, antibioterapia crónica, diabetes, terapia esteróide sistémica, alterações imunitárias, linfomas, leucemias e anemia⁵¹.

O relato de casos de candidíase orofaríngea como efeito colateral em pacientes medicados prolongadamente com corticosteróides inalados é frequente^{13,35,46,52,55}.

Halitose

A halitose, manifestação patológica socialmente limitativa e condicionante em termos de bem-estar sobretudo para quem a manifesta, constitui uma das queixas apresentadas por estes pacientes^{53,55}, obrigando à tentativa de controlo e, se possível, remissão, após diagnóstico da causa (variável, devida a comprometimento salivar e/ou higiénico, medicação, patologia oral concomitante, alterações de pH, alimentação, entre outras).

Erosão dentária

A erosão dentária é uma patologia de origem multifactorial⁵⁶ encontrada com relativa frequência e que, segundo alguns autores, poderá estar relacionada com a asma, realçando-se o potencial aumento da prevalência de ambas^{3,57}. Várias são as razões apontadas para explicar esta possível relação: o uso prolongado de agonistas β_2 , com consequente diminuição do fluxo salivar e alterações de paladar; a acção destes mesmos fármacos (aminofilina e teofilina, sobretudo) causa ainda rela-

xamento muscular liso e, por essa mesma razão, da musculatura dos esfíncteres esofágicos, incorrendo no surgimento de refluxo gastroesofágico, reconhecidamente factor etiológico determinante nos fenómenos erosivos^{3,6,52,58}.

Sabe-se, no entanto, que qualquer medicação com baixo pH é potencialmente causadora de erosão dentária por dissolução cristalina^{6,59}.

Nas situações de refluxo gastroesofágico verifica-se uma perturbação manifestada por fluxo inverso (retrogrado) do conteúdo gástrico no estômago, manifestando-se, na clínica, por queixas de azia, regurgitação ou ainda dor retroesternal; pode ser uma manifestação fisiologicamente aceite (no lactente, por exemplo, encarando-se como patológica a partir do momento em que se torna frequente e abundante), ou estar associada a irritabilidade, alterações ponderais ou anemia por causa inflamatória de origem esofágica. Sintomas extra-esofágicos poderão também ser referenciados destacando-se nestes casos, as pneumopatias de aspiração, as laringites, tosse crónica e disfonia.

Frequentemente encontrada em adultos asmáticos, a prevalência em crianças é, ainda assim, difícil de menosprezar, com evidências concretas de que ambas as patologias se influenciam e predispoem reciprocamente. De entre os vários mecanismos favorecedores desta patologia de refluxo nos asmáticos, destaca-se o aumento da pressão intrabdominal por hiperinsuflação pulmonar ou durante a tosse, ou ainda uma eventual acção colateral atribuída aos diferentes fármacos continuamente utilizados⁵³.

Outro aspecto a considerar prende-se com o aumento do consumo de determinado tipo de bebidas, favorecedoras de pH salivar mais ácido^{56,60}, por parte destas crianças, como tentativa de compensar a diminuição do fluxo salivar⁶.

A baixa capacidade tampão salivar, não só por diminuição do fluxo mas também pela acção medicamentosa^{56,58} é, segundo vários autores, outro factor a ter presente^{5,56,58}.

O padrão de gravidade da erosão dentária encontrado nestes pacientes é mais acentuado do que aquele descrito em indivíduos considerados normais⁵⁸. As superfícies dentárias mais afectadas por estes fenómenos erosivos são as faces incisais e oclusais de praticamente todos os dentes (particularmente primeiros molares), mas a intensidade de perda de estrutura acentua-se nas superfícies linguais de incisivos inferiores, palatinas de incisivos superiores, obedecendo ao padrão habitualmente encontrado em relação aos ácidos extrínsecos^{3,58}. Outros estudos efectuados não permitem que sejam retiradas conclusões a este nível, já que os resultados que apresentam diferem do anteriormente descrito^{59,61}.

Má oclusão

A respiração bucal, causada num número considerável de casos, por obstrução crónica das vias aéreas é frequente nestas crianças e poderá resultar em distúrbios de equilíbrio dento-facial^{55,62}. Está descrito não serem raras as mordidas cruzadas posteriores, uni ou bilaterais, a prognatia maxilar, a rotação posterior da mandíbula, o aumento da altura facial

antero-superior e total nesta população, até certo ponto clinicamente reversíveis^{47,55,63}, facto que acentua a importância do diagnóstico precoce.

Foram referenciados, ainda que raramente, casos de hipertrofia da língua⁵⁵, irritação da garganta e disfonia⁴⁷.

Conclusão

O carácter crónico adjacente à asma e à patologia oral interfere seriamente na qualidade de vida da criança e de toda a família, acarreta custos financeiros importantes em cuidados de saúde e ainda em termos sociais, podendo ser responsável por absentismo escolar e profissional.

As necessidades terapêuticas por longos períodos de tempo tornarão essenciais cuidados acrescidos de higiene oral, a par de outro tipo de medidas profiláticas². A intervenção precoce e continuada tornar-se-á fundamental na prevenção de lesões orais, particularmente de cárie dentária, assumindo o Pediatra um papel fundamental no acompanhamento e encaminhamento para a consulta de Odontopediatria.

Referências

- 1- Kil N, Zhu JF, VanWagnen C, Abdulhamid I. The effects of midazolam on pediatric patients with asthma. *Pediatr Dent* 2003;25:137-42.
- 2- Shashikiran ND, Reddy VVS, Krishnam Raju P. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007;25: 65-8.
- 3- Shaw L, Al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000;67:102-6.
- 4- 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;21:207-11.
- 5- Lenander-Lumikari M, Söderling E, Loimaranta V, Ampula L. Effect of inhaled corticosteroids on plaque pH. *Caries Res* 2000;34:348.
- 6- McDerra EJ, Pollard MA, Curzon ME. The dental status of asthmatic British school children. *Pediatr Dent* 1998;20:281-7.
- 7- O'Sullivan EA, Curzon MEJ. Salivary factors affecting dental erosion in children. *Caries Res* 2000;34:82-7.
- 8- Tootla R, Toumba KJ, Duggal MS. An evaluation of the acidogenic potential of asthma inhalers. *Arch Oral Biol* 2004; 49:275-83.
- 9- Alamoudi N, Farsi N, Faris J, Masoud I, Medad K, Meisha D. Salivary characteristics of children and its relation to oral microorganism and lip mucosa dryness. *J Clin Pediatr Dent* 2004;28:239-48.
- 10- Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987;66:623-7.
- 11- Shulman JD, Nunn ME., Taylor SE, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of periodontal-related changes in adolescents with asthma: results of the Third Annual National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatr Dent* 2003;25:279-84.
- 12- Melo PRGR. Influência de diferentes métodos de administração de fluoretos nas variações de incidência de cárie. 2001. Dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.
- 13- Ryberg M, Möller C, Ericson T. Effect of β_2 - adrenoceptor agonists on saliva proteins and dental caries in asthmatic children. *J Dent Res* 1987; 66(8):1404-6.
- 14- Hyypää T. Salivary immunoglobulins in children with asthma. *Journal of Periodontal Research* 1980;15:227-31.
- 15- Hyypää T. Studies on immunologic and inflammatory factors in saliva in patients with asthma and in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 1981;8:500-7.
- 16- Subiza J, Subiza JL, Valdivieso R, Escribano PM, Garcia R, Jerez M, Subiza E. Toothpaste flavor-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:1004-6.
- 17- Bjerkeborn K, Dahllöf G, Hedlin G, Lindell M, Modéer T. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *Scand J Dent Res* 1997;95:159-64.
- 18- Parvinen T, Parvinen I, Larmas M. Stimulated salivary flow rate, pH and lactobacillus and yeast concentrations in medicated persons. *Scand J Dent Res* 1984;92:524-32.
- 19- Ginty J. Asthma medications and caries. *Br Dent J* 1997; 182:88.
- 20- Nylander A, Kumlin I, Martinsson M, Twetman S. Decreasing prevalence of salivary lactobacilli in Swedish schoolchildren 1987-1988. *Eur J Oral Sci* 2000;108:255-8.
- 21- Pereira A. *Cárie dentária: definição, etiopatogenia e complicações*. 1ª ed. Porto: Medisa; 1993.
- 22- Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 1999;27:31-40.
- 23- Seow WK. Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998;26:8-27.
- 24- Lingström P, Holm A-K, Mejäre I, Twetman S, Söder B, Norlund A, et al. Dietary factors in the prevention of dental caries: a systematic review. *Acta Odontol Scand* 2003;61:331-40.
- 25- Bowden GH. Does assessment of microbial composition of plaque/saliva allow for diagnosis of disease activity of individuals? *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:76-81.
- 26- Loveren C, Duggal MS. The role of diet in caries prevention. *International Dental Journal* 2001;51:399-406.
- 27- Edgar WM, Geddes AM. Plaque acidity models for cariogenicity testing – some theoretical and practical observations. *J Dent Res* 1986;65:1498-502.
- 28- Manski RJ, Magder LS. Demographic and socioeconomic predictors of dental care utilization. *JADA* 1998;129:195-200.
- 29- Slavkin HC. Streptococcus mutans, early childhood caries and new opportunities. *JADA* 1999;130:1787-92.
- 30- Weinstein P. Research recommendations: pleas for enhanced research efforts to impact the epidemic of dental disease in infants. *J Public Health Dent* 1996;56:55-60.
- 31- Axelsson P, Lindhe J, Nystrom B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-years longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol* 1991;18:82-189.
- 32- Boraas JC, Messer LB, Till MJ. A genetic contribution to dental caries, occlusion, and morphology as demonstrated by twins reared apart. *J Dent Res* 1988;67:1150-5.
- 33- Söderling E. Nutrition, diet and oral health in the 21st century. *International Dental Journal* 2001;51:389-91.
- 34- Meldrum AM, Thomson WM, Drummond BK, Sears MR. Is asthma a risk factor for dental caries? Findings from a cohort study. *Caries Res* 2001;35:235-9.
- 35- Hyypää TM, Paunio K. Studies on periodontal conditions in asthmatic children. *Acta Odontol Scand* 1979;37:15-20.
- 36- Johansson I, Ericson T. Saliva composition and caries development during protein deficiency and β -receptor stimulation or inhibition. *J Oral Pathol* 1987;16:145-9.
- 37- Kankaala TM., Virtanen JL., Larmas MA. Timing of first fillings in the primary dentition and permanent first molars of asthmatic children. *Acta Odontol Scand* 1998;56:20-4.

- 38- Levin JA, Glick M. Dental management of patients with asthma. *Compendium* 1996;17(3): 284-92.
- 39- 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. *Scand J Dent Res* 1991;99:212-8.
- 40- Laurikainen K, Lenander-Lumikari M, Kuusisto P, Vilja P. Stimulated salivary flow rate and composition in asthmatic and non-asthmatic adults. *Arch Oral Biol* 1998;43:151-6.
- 41- Leppäniemi A, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res* 2001;35:36-40.
- 42- Tootla R, Kotru G, Connolly MA, Duggal MS, Toumba KJ. Asthma inhalers and subsurface enamel demineralisation: an in situ pilot study. *Eur J Paediatric Dentistry* 2005;16 139-43.
- 43- Maguire A, Rugg-Gunn AJ, Butler TJ. Dental health of children taking antimicrobial and non-antimicrobial liquid oral medication long-term. *Caries Res* 1996;30:16-21.
- 44- Paunio P, Rautava P, Helenius H, Alanen P, Sillanpää M. The Finnish family competence study: the relationship between caries, dental health habits and general health in 3-year-old Finnish children. *Caries Res* 1993;27:154-60.
- 45- Roberts IF, Roberts GJ. Dental disease in chronically sick children. *J Dent Child* 1981;48:346-51.
- 46- Ryberg M, Möller C, Ericson T. Saliva composition in asthmatic patients after treatment with two dose levels of a β_2 -adrenoceptor agonist. *Arch Oral Biol* 1990;35:945-8.
- 47- Steinbacher DM, Glick M. The dental patient with asthma: an update and oral health considerations. *JADA* 2001;132:1229-39.
- 48- Jälevik B, Noren JG, Klingberg G, Barregard L. Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Eur J Oral Sci* 2001;109:230-4.
- 49- Hyypää T. Gingival IgE and histamine concentrations in patients with asthma and in patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11:132-7.
- 50- Jones G, Posonby AL, Smith BJ, Carmichael A. Asthma, inhaled corticosteroid use, and bone mass in prepubertal children. *J Asthma* 2000;37:603-11.
- 51- Navazesh M, Brightman VJ. Relationship between salivary flow rates and *Candida albicans* counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80:284-8.
- 52- Little JW, Falace DA, Miller SM, Rhodus NL. *Dental management of the medically compromised patient*. 5th ed. London: Mosby; 1997.
- 53- Pinto JR, Almeida. *A criança asmática no mundo da alergia*. 1ª ed. Lisboa: Euromédice; 2003.
- 54- Toogood J. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:89-96.
- 55- Zhu JF, Hidalgo HA, Holmgren WC, Redding SW, Hu J, Henry RJ. Dental management of children with asthma. *Pediatr Dent* 1996;18: 363-370.
- 56- Zero DT. Etiology of dental erosion – extrinsic factors. *Eur J Oral Sci* 1996;104:162-77.
- 57- Milosevic A, Young PJ, Lennon MA. The prevalence of toothwear in 14 year old school children in Liverpool. *Community Dent Health* 1994;11:83-6.
- 58- Sivasithamparam K, Young WG, Jirattanasopa V, Priest J, Khan F, Harbrow D, Daley TJ. Dental erosion in asthma: a case-control study from south east Queensland. *Australian Dental Journal* 2002; 47: 298-303.
- 59- Dugmore CR, Rock P. Asthma and tooth erosion. Is there an association? *Int J Paed Dent* 2003;13:417-24.
- 60- Stafne EC, Lovstedt SA. Dissolution of tooth substance by lemon juice, acid beverages and acids from some other sources. *JADA* 1947;34:586-92.
- 61- Walker A, Gregory J, Bradnock G, Nunn JH, White DA. *National diet and nutrition survey: young people aged 4-18 years*. London: Her Majesty's Stationary Office; 2000.
- 62- Woodside DG, Aronson SL, Lundstrom A, McWilliam J. Mandibular and maxillary growth after changed mode of breathing. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1991;100:1-18.
- 63- Bresolin D, Shapiro PA, Shapiro GG, Chapko MK, Dassel S. Mouth breathing in allergic children: its relationship to dentofacial development. *Am J Orthod* 1983; 83:334-340.