



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFÊMINA

**ASSOCIAÇÃO DA SAÚDE ORAL COM AS MANIFESTAÇÕES E GRAVIDADE DA  
FIBROSE CÍSTICA**

**ASSOCIATION OF ORAL HEALTH WITH THE MANIFESTATIONS AND SEVERITY  
OF CYSTIC FIBROSIS**

Piracicaba  
2023

ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFÊMINA

**ASSOCIAÇÃO DA SAÚDE ORAL COM AS MANIFESTAÇÕES E GRAVIDADE DA  
FIBROSE CÍSTICA**

**ASSOCIATION OF ORAL HEALTH WITH THE MANIFESTATIONS AND SEVERITY  
OF CYSTIC FIBROSIS**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba, da  
Universidade Estadual de Campinas,  
como parte dos requisitos para  
obtenção do título de Mestra em  
Estomatopatologia, com Área de  
concentração em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes  
Coorientadora: Dra. Aline Cristina Gonçalves

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO  
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA  
ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFÊMINA, E  
ORIENTADA PELO PROF. DR. MÁRCIO  
AJUDARTE LOPES.

Piracicaba  
2023

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

C67a Colafêmina, Ana Carolina Evangelista, 1997-  
Associação da saúde oral com as manifestações e gravidade da fibrose  
cística / Ana Carolina Evangelista Colafêmina. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Márcio Ajudarte Lopes.

Coorientador: Aline Cristina Gonçalves.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade  
de Odontologia de Piracicaba.

1. Defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário. 2. Fibrose cística. 3.  
Cárie dental. 4. Gengivite. I. Lopes, Márcio Ajudarte, 1967-. II. Gonçalves, Aline  
Cristina, 1980-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações Complementares

**Título em outro idioma:** Association of oral health with the manifestations and severity of  
cystic fibrosis

**Palavras-chave em inglês:**

Developmental defects of enamel

Cystic fibrosis

Dental caries

Gingivitis

**Área de concentração:** Estomatologia

**Titulação:** Mestra em Estomatopatologia

**Banca examinadora:**

Aline Cristina Gonçalves [Coorientador]

José Dirceu Ribeiro

Alan Roger dos Santos Silva

**Data de defesa:** 27-02-2023

**Programa de Pós-Graduação:** Estomatopatologia

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-3998-4268>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2935330071608678>



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**  
**Faculdade de Odontologia de Piracicaba**

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 27 de fevereiro de 2023, considerou a candidata ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFÊMINA aprovada.

PROF<sup>a</sup>. DR<sup>a</sup>. ALINE CRISTINA GONÇALVES

PROF. DR. JOSE DIRCEU RIBEIRO

PROF. DR. ALAN ROGER DOS SANTOS SILVA

A Ata da defesa, assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais, **Renata Alessandra Evangelista** e **José Fernando Colafêmina** (*in memoriam*), por serem os meus maiores exemplos em casa, me ensinando sobre perseverança, respeito e amor. Vocês são o combustível para minha jornada acadêmica.

Ao **Alexandre**, que com orgulho considero meu segundo pai. Agradeço por todo incentivo e risadas constantes. Você me ensinou a equilibrar a pós-graduação sempre com uma pitada de humor.

Aos meus irmãos, **Pedro Vital** e **Arthur**, pela parceria constante e apoio. Sem vocês nada disso seria possível.

À minha família, por terem sempre me ensinado sobre honestidade e, principalmente, sobre fé.

Ao **Matheus**, pelo convívio e incentivo ao longo dos últimos 4 anos, compreendendo todos os períodos de ausência e sempre me conduzindo com cuidado e amor.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do magnífico **Reitor Professor Doutor Antônio José de Almeida Meirelles**.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, nas pessoas do diretor **Professor Doutor Flávio Henrique Baggio Aguiar** e diretoria associada **Professora Doutora Karina Gonzales Silvério**.

À Coordenadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do **Professor Doutor Valentim Adelino Ricardo Barão**

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia, **Professor Doutor Pablo Agustin Vargas**.

Ao meu orientador, **Professor Doutor Márcio Ajudarte Lopes**, pela orientação e ensinamentos diários que não se limitam apenas ao meio acadêmico. Agradeço por ter depositado sua confiança em mim e me incentivado a buscar o conhecimento cada vez mais.

À minha coorientadora, **Doutora Aline Cristina Gonçalves**, pela paciência e dedicação durante todo o período de mestrado, por sempre estar pronta a ajudar com um sorriso no rosto.

Aos Professores Doutores das Áreas de Semiologia e Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, **Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes**, **Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva**, **Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas**, **Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida**, **Prof. Dr. Edgard Graner**, **Prof. Dr. Ricardo Della Coletta**, e **Prof. Dr. Jacks Jorge Júnior**, por toda dedicação em repassar os ensinamentos e o fortalecimento da pesquisa em níveis nacional e internacional.

Ao Orocentro e toda equipe que tive o prazer de conviver e crescer pessoal e profissionalmente durante este período importante da minha formação.

Aos profissionais do Orocentro, **Rogério de Andrade Elias** e **Danielle Castelli Morelli**, por tornarem os dias de clínica ainda mais alegres.

Aos profissionais do Hospital de Clínicas da UNICAMP da área de Pediatria – Fibrose Cística, **Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro**, **Prof. Dr. Antônio Fernando Ribeiro**, **Prof. Dra. Carmen Silva Bertuzzo**, **Prof. Dra. Maria de Fátima Correa Pimenta Servidoni**, **Dra. Daniela Borgli** e todos os residentes, por terem me acolhido e colaborado constantemente.

Aos profissionais de odontologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, **Dra. Cecília Regina G. Frazatto**, **Dr. Bruno Siqueira Bellini**, **Dr. Ignácio F. Mouco Neto**, **Dr. Marcelo P. Abreu Sampaio**, **Dr. Welson Rocha Vieira**, por terem concedido o espaço e estarem sempre à disposição para ajudar.

Às minhas colegas, **Cecília Frazatto** e **Camila Delegá**, que enfrentaram comigo o desafio de uma nova linha de pesquisa e construímos com sucesso este trabalho.

A todos meus colegas de pós-graduação que conviveram comigo nesse período, sempre trazendo descontração e encorajamento. Aos amigos que fizeram de Piracicaba a minha segunda família, **Amanda**, **Caíque**, **Erison**, **Iara**, **Luan**, **Joab**, **Marco Túlio**, **Paulo Victor**, **Isabel**, **Vitória** e **Brenda**.

A todos os pacientes que consentiram em participar deste projeto contribuindo para o avanço da ciência e para o desenvolvimento de um cuidado humanizado.

Por fim, agradeço à todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização dessa dissertação, me dando forças necessárias para enfrentar todos os obstáculos.

” Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a fez tão importante”

(Antoine de Saint-Exupéry)

## RESUMO

A fibrose cística (FC), por vezes referida como mucoviscidose, é uma doença autossômica recessiva, monogênica, multissistêmica, progressiva e degenerativa, que até o momento não tem cura. No mundo todo afeta cerca de 105.000 pessoas, sendo 6.112 no Brasil e destas, 1.523 estão no estado de São Paulo. FC é caracterizada pelo defeito no transporte iônico através da membrana celular nas células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor, resultando em secreções mucosas espessas e viscosas, que causam obstrução de ductos e canálculos glandulares. Na boca, os pacientes podem apresentar principalmente redução do fluxo salivar, inflamação gengival, defeitos do esmalte dental e cárie.

**Objetivo:** Avaliar defeitos do esmalte dental, higienização bucal e índice de placa, respiração oral e tipo de mordida, hábitos de sucção não nutritiva, prevalência de cárie, inflamação gengival e possíveis associações, manifestação pulmonar, alterações gastrointestinais e endocrinológicas.

**Material e métodos:** Trabalho aprovado pelo Comitê de Ética – FOP UNICAMP com registro CAAE 66664523.5.0000.5418. Estudo observacional, descritivo, com amostra de conveniência. Fizeram parte desse projeto pacientes com diagnóstico de FC a partir de zero anos de idade atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP. A avaliação bucal foi realizada por meio de exames clínicos realizados no Serviço de Odontologia do HC - UNICAMP e os exames clínicos médico e resultados laboratoriais foram coletados dos prontuários dos participantes.

**Resultados:** Foram avaliados 82 pacientes no total e a presença de cárie dental foi observada em 17,07% dos pacientes. Por outro lado, defeitos do esmalte dental foram observados em 47,56% dos pacientes e foram mais comuns na dentição permanente, principalmente nos dentes anteriores superiores, de pacientes com ao menos um alelo F508del. Inflamação gengival também foi frequente, tendo maiores índices nos pacientes com maior tempo de hospitalização para tratamento da agudização da doença pulmonar. Mordida aberta se apresentou em 20,73% dos pacientes, nos quais 76,47% possuíam respiração oral ou mista. Foram constatados 34 pacientes com respiração bucal e 67,64% tinham hábitos orais deletérios. Além disso, em 15 pacientes que apresentavam doença pulmonar mais avançada, não havia troca regular da escova dental e a maioria tinha maiores índices de placa dental.

**Conclusão:** Apesar da baixa frequência de cárie, os defeitos do esmalte dental, inflamação gengival e alterações na oclusão foram frequentes, além da associação da maior gravidade da doença pulmonar com infrequente troca de escovas dentais e maior inflamação gengival, reforçando a importância do cirurgião-dentista no atendimento destes pacientes.

**Palavras-chaves:** Defeitos de desenvolvimento do esmalte dentário, fibrose cística, cárie dentária, gengivite

## ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF), sometimes referred to as mucoviscidosis, is an autosomal recessive, single-gene, multi-system, progressive, and degenerative disease, which there is no cure. Worldwide, it affects about 105,000 people, 6.112 in Brazil and of these, 1.523 are in the state of São Paulo. CF is characterized by a defect in ionic transport across the cell membrane in the epithelial cells of the airways, pancreas, salivary and sweat glands, intestine and reproductive system, resulting in thick and viscous mucous secretions, which cause obstruction of ducts and glandular canaliculi. In the mouth, patients may have particularly reduced salivary flow, gingival inflammation, dental enamel defects and caries. **Objective:** To evaluate dental enamel defects, oral hygiene and plaque index, mouth breathing and type of bite, non-nutritive sucking habits, prevalence of caries, gingival inflammation and possible associations, pulmonary manifestation, gastrointestinal and endocrinological alterations. **Material and methods:** This project was approved by the Ethics Committee – FOP UNICAMP with registration CAAE 66664523.5.0000.5418. Observational, descriptive study with a convenience sample. Patients diagnosed with CF from zero years of age who are treated at the Hospital de Clínicas at UNICAMP took part in this project. The oral evaluation was carried out through a clinical examination at the odontology service of HC - UNICAMP and the medical clinical examinations and laboratory results were collected from the participants' medical records. **Results:** A total of 82 patients were evaluated and the presence of dental caries was observed in 17.07% of the patients. On the other hand, dental enamel defects were observed in 47.56% of the patients and were more common in the permanent dentition, mainly upper anterior teeth, of patients with at least one F508del allele. Gingival inflammation was also frequent, with higher rates in patients with longer hospital stays for treatment of exacerbation of lung disease. Open bite occurred in 20.73% of the patients, in which 76.47% had oral or mixed breathing. There were 34 patients with mouth breathing and 67.64% had deleterious habits. In addition, in 15 patients who had lung disease in more advanced stages, there was no regular toothbrush replacement and the most of them had high dental plaque indexes. **Conclusion:** Despite the low frequency of caries, dental enamel defects, gingival inflammation and alterations in dental occlusion were frequent, in addition to the association of greater severity of lung disease with infrequent replacement of toothbrushes and greater gingival inflammation, reinforcing the importance of the dental surgeon in the care of these patients.

**Keywords:** Developmental defects of enamel, cystic fibrosis, dental caries, gingivitis

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Epidemiologia.....	19
2.2 Tratamento.....	20
2.3 Principal causa de morte na FC.....	20
2.4 Expectativa de vida.....	21
2.5 Fibrose Cística e a Saúde oral.....	22
3 PROPOSIÇÃO.....	24
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	25
4.1 Seleção da amostra.....	25
4.2 Métodos.....	25
4.3 Exames de imagem de cabeça e pescoço.....	25
4.4 Exame clínico odontológico.....	26
4.5 Defeitos do esmalte dental.....	26
4.6 Presença de cárie.....	26
4.7 Tipo de mordida.....	28
4.8 Respiração oral.....	28
4.9 Índice de placa.....	29
4.10 Inflamação gengival.....	29
5 RESULTADOS.....	30
6 DISCUSSÃO.....	47
7 CONCLUSÃO.....	54
REFERÊNCIAS*.....	55
APÊNDICES.....	66
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento.....	66
APÊNDICE 2 – Ficha clínica.....	67
ANEXOS.....	70
ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	70
ANEXO 2 – Relatório de Similaridade.....	72

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença rara, autossômica recessiva, multissistêmica, crônica e progressiva que até o momento não tem cura. Apresenta ampla gama de variantes genética e clínica, acometendo principalmente trato respiratório e digestório (O'Sullivan & Freedman, 2009; De Boeck & Amaral, 2016).

No Brasil, 6.112 pacientes foram registrados no banco de dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC), sendo que 1.523 pertencem ao estado de São Paulo. A maioria dos pacientes são jovens e cerca de 70% têm idade inferior a 18 anos (Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, 2020).

Mais de 2000 variantes da doença foram encontradas no gene da FC, o *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*, das quais a variante F508del foi a primeira a ser descrita e é a mais frequente. Essas variantes são distribuídas de acordo com a ausência da proteína *CFTR* e/ou alterações qualitativas e quantitativas da proteína, que funciona como um canal de cloreto (Cl<sup>-</sup>) regulando o movimento transepitelial de água e íons (Riordan et al., 1989; Rommens et al., 1989; Mishra et al., 2007; Culling & Ogle, 2010; Rogan et al., 2011; De Boeck & Amaral, 2016).

No pâncreas e no pulmão ocorre um acúmulo do cloreto (Cl<sup>-</sup>) dentro da célula devido à proteína *CFTR* defeituosa, com isso, há um aumento da eletronegatividade intracelular que tentará manter o equilíbrio eletrolítico aumentando o fluxo de água e sódio (Na<sup>+</sup>), porém, esse processo acarreta desidratação e aumento da viscosidade das secreções mucosas, gerando obstrução das vias respiratórias, biliares e ductos pancreáticos (Knowles; Gatzky; Boucher, 1981; Quinton; Bijman, 1983).

Como uma doença sistêmica, a FC também causa alterações orais (Moursi et al., 2010). Foi evidenciado que a *CFTR* atua nas glândulas salivares e no esmalte dental podendo comprometer o fluxo de saliva destes pacientes e ocasionar defeitos do esmalte. Além disso, a dieta altamente cariogênica destes pacientes no passado e hábitos bucais deficientes podem afetar a saúde oral e levar ao desenvolvimento de inflamações gengivais que são reservatórios de microorganismos (Bronckers et al., 2010; da Silva Modesto, 2001; Pawlaczyk-Kamienska et al., 2019).

Tendo em vista as manifestações sistêmicas da FC, é importante identificarmos possíveis alterações bucais, como defeitos de esmalte e a inflamação gengival, para conscientizarmos este grupo de pacientes e os cuidadores sobre tratamento odontológico

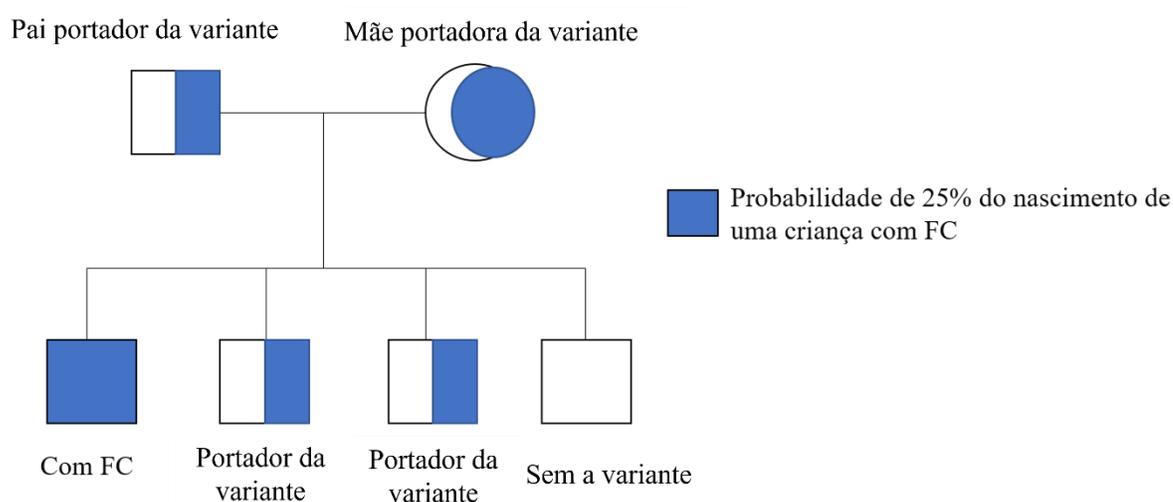
especializado, preventivo e curativo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

No século XVIII, na Europa, observou-se que as crianças com suor salgado morriam precocemente. Fanconi e seus colaboradores (1936) descreveram pacientes com características clínicas da doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina e doença pulmonar associada. A primeira a descrever a FC característica do pâncreas e correlacionar com a doença pulmonar e doença intestinal foi Dorothy Hansine Andersen (1938), pioneira também na suplementação de enzima pancreática para o tratamento de crianças com FC.

Di Sant'Agnesse et al. (1953) foram os primeiros a analisar e descrever cientificamente as concentrações de cloreto e sódio no suor de indivíduos com e sem FC e observaram que esses íons eram maiores em pacientes com FC, dessa forma corroborando com a sabedoria popular que, desde a Idade Média, atribuía baixa expectativa de vida às crianças que tinham suor salgado.

Por ser uma doença recessiva é necessário que o indivíduo apresente dois alelos com variantes, ou seja, uma herdada do pai e outra da mãe, para que se tenha a FC. Portanto, um casal que ambos têm uma variante, o risco de os dois transmitirem as os alelos mutados para os filhos é de 25%, como é possível observar na figura 1 (Miller et al., 2020).



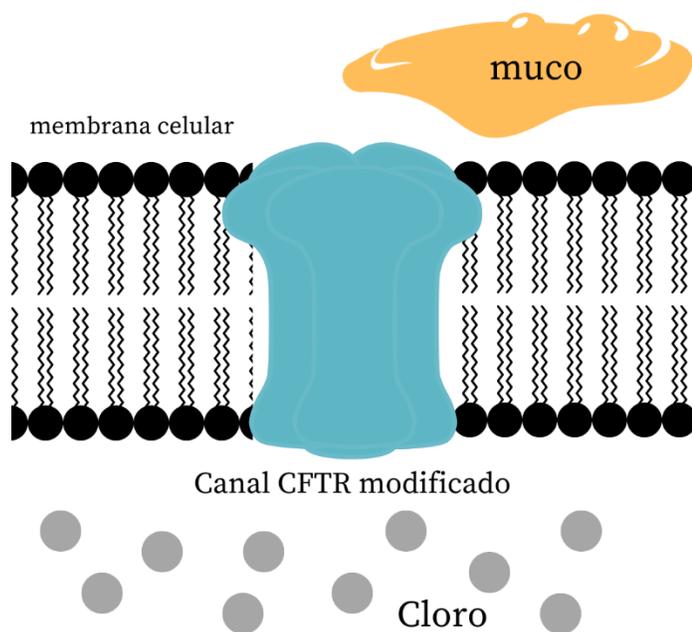
**Figura 1.** Heredograma representando a probabilidade de nascimento com FC quando os pais são portadores da variante causadora da doença.

O gene da FC, denominado *CFTR*, foi localizado no braço longo do cromossomo 7, clonado e sequenciado por Riordan et al. (1989). O *CFTR* está presente nos elementos do

complexo de Golgi (Simson et al., 1983; Yahiro & Nagato, 2002) e tem a propriedade de codificar um RNAm, que transcreve uma proteína transmembrana reguladora de transporte iônico (*CFTR*), a qual é indispensável para o transporte de íons através da membrana celular e a regulação do fluxo de cloro, sódio e água (Mishra et al., 2007).

De acordo com *Cystic fibrosis mutation database* mais de 2000 variantes da doença foram encontradas no gene *CFTR*. Nessa base de dados constam 485 variantes estudadas, das quais 401 comprovadamente causam FC; 49 causam diferentes consequências clínicas; 24 não causam FC e 11 possuem significância clínica desconhecida. Estas variantes são distribuídas em seis classes de acordo com a ausência da proteína *CFTR* e/ou alterações qualitativas e quantitativas na proteína (Culling e Ogle, 2010), que funciona como um canal de cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) (Rommens et al., 1989; Riordan, 2008; Goetz e Ren, 2019).

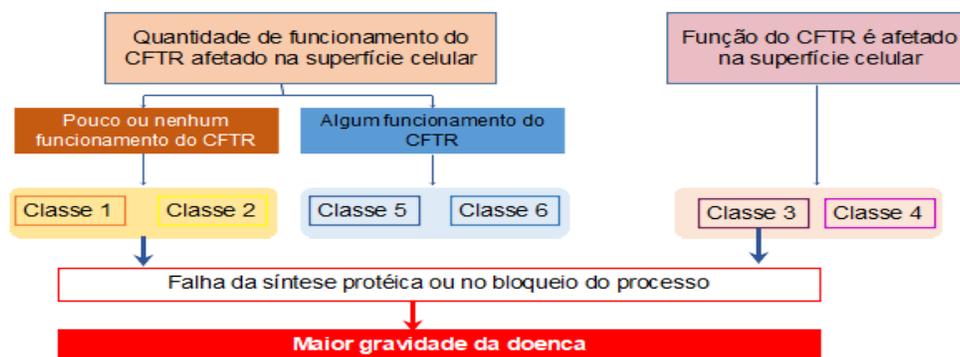
A anormalidade no transporte iônico através da membrana celular nas células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, glândulas salivares e sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor, faz com que as secreções sejam desidratadas e viscosas, causando obstrução em ductos e canáliculos glandulares (Kaplan et al., 1968; Quinton, 1990; Ribeiro et al., 2002); Mishra et al., 2005). Este processo de formação de muco está representado na figura 2 evidenciando o canal *CFTR* modificado e afetando a passagem de  $\text{Cl}^-$  nas membranas celulares.



**Figura 2.** Estrutura da CFTR (canal de Cloro) que pode estar modificado ou sem funcionamento na FC

Apesar da numerosa quantidade de mutações descritas na literatura, a mais frequentemente encontrada é a F508del. Nessa variação ocorre uma deleção de três pares de base, no qual o aminoácido fenilalanina da posição 508 é perdido. A F508del resulta em manifestações clínicas mais típicas da FC e é considerada uma variante, cuja clínica tende a ser de maior gravidade (Steven et al., 2005).

Essas variantes são distribuídas em seis classes (**Figura 3**) de acordo com a ausência da proteína *CFTR* e/ou alterações qualitativas e quantitativas na proteína, que funciona como um canal de cloreto (Cl<sup>-</sup>) localizado na membrana apical das células epiteliais, regulando o movimento transepitelial de água e íons (Riordan et al., 1989; Rommens et al., 1989; Riordan, 2008; Culling & Ogle, 2010).



**Figura 3.** Distribuição das variantes do gene CFTR de acordo com a alteração quali/quantitativa da proteína.

Acreditava-se, portanto, que as classes das variantes estavam intimamente ligadas à gravidade da doença, uma vez que o transporte de cloreto pode não ocorrer ou ficar diminuído, como é o caso de variantes de classe IV, V e VI, conferindo uma menor gravidade da FC (Johnson, 1997). Contudo, estudos recentes demonstraram que a classe da variante herdada, bem como a heterogeneidade alélica, associada à ação de genes modificadores e fatores ambientais podem resultar em uma expressão fenotípica variada, com quadro clínico polimorfo e multissistêmico (Moskowitz et al., 2008; Sheridan et al., 2011).

Em 1959, Gibson & Cooke introduziram a técnica da iontoforese que consiste em uma estimulação colinérgica da pele com pilocarpina. A técnica é utilizada para diagnosticar os casos de FC, onde a interpretação da dosagem de cloreto no suor deve ser correlacionada com o contexto clínico, sendo necessária a realização de no mínimo 2 testes do suor.

No teste do suor, as concentrações de cloreto  $\geq 60$  mmol/L indicam diagnóstico de FC, concentrações inferiores a 30 mmol/L sugerem que o diagnóstico de FC é improvável, no entanto, não descarta a possibilidade do diagnóstico de FC. Valores intermediários (30-59 mmol/L) de cloreto no suor são indicativos de testes adicionais que analisem a função da proteína CFTR (biópsia retal) ou pesquisa molecular das variantes do painel CFTR (Farrel et al., 2017a e 2017b, Goetz e Ren, 2019).

O tripsinogênio imunorreativo (IRT) é um exame relacionado a enzima pancreática e em Crossley et. al (1979) identificaram que o nível plasmático de IRT era elevado em pacientes recém-nascidos com FC, mesmo que estes não tenham insuficiência pancreática. Apesar da descoberta ter sido feita na década de 70, apenas em 2010 o estado de São Paulo incluiu a dosagem de IRT no Teste de Triagem neonatal biológica (TNN).

Quando a primeira coleta do teste do pezinho (amostra de sangue total seco em papel filtro), realizada idealmente entre o 3º e o 7º dia de vida, apresente IRT maior ou igual a 80 mg/ml, os responsáveis pelo bebê são convocados para trazê-lo para uma segunda coleta (16º e o 30º dia de vida). Se o IRT for maior ou igual a 80ng/ml nessa segunda amostra, a criança é convocada para realizar o teste do suor (Brasil, MS, 2015). Após a introdução da TNN para a FC observou-se uma diminuição da idade ao diagnóstico (REBRAFC, 2019)

## 2.1 Epidemiologia

Estima-se que na população mundial 105.000 pessoas são afetadas pela FC em 94 países diferentes e cerca de 1.000 casos novos são registrados a cada ano. Em 2020, 6.112 (Idade: média - desvio padrão= 13,28 anos - 11,5 anos) indivíduos estavam registrados no Brasil, sendo 1.523 pertencentes ao estado de São Paulo (Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, 2020).



**Figura 4.** Distribuição dos indivíduos diagnosticados com FC nos estados do Brasil.

Dados baseados nas informações do Registro Brasileiro de FC (2020).

## 2.2 Tratamento

Tendo em vista os diversos sítios acometidos, os pacientes com FC precisam de certos medicamentos para o tratamento das manifestações da doença, sendo que os mais comuns são: antibióticos (azitromicina, amoxicilina, tobramicina, ciprofloxacino, colistimetato de sódio, levofloxacino, sulfametoxazol, trimetropima, emipenem), broncodilatadores (formoterol+budesonida, brometo de tiotrópio), rhDNase (dornase alfa), mucolítico (n-acetilcisteína), inibidores de bomba de prótons, ácido ursodesoxicólico, reposição de enzimas digestivas, suplemento nutricional, insulina (Ribeiro et al., 2002; Athanázio et al., 2017).

## 2.3 Principal causa de morte na FC

A perda da função pulmonar é a principal causa de morte nos pacientes diagnosticados com FC, sendo causada por infecções crônicas de microrganismos patogênicos que frequentemente atingem essa população. Estabeleceu-se na literatura quatro tipos comuns de bactérias, sendo elas *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e o complexo *Burkholderia cepacia*. Portanto, os pacientes são submetidos a tratamentos recorrentes com antibióticos e, sendo, portanto, necessária a monitoração do surgimento de cepas dos patógenos, para que se obtenha uma redução da carga microbiana pulmonar. (Gilligan et al., 2006; Lutz et al., 2011).

Quando as vias respiratórias são analisadas, percebe-se o acúmulo de um muco viscoso facilitando as infecções bacterianas por patógenos como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, estabelecendo infecções crônicas que podem progredir para insuficiência respiratória (Qvist et al., 2013; Berkhout et al., 2014; Hebestreit, 2015).

A *P. aeruginosa* é considerada o principal agente infeccioso que em sua forma mucóide ocorre uma maior gravidade da doença. O muco de pessoas com FC impossibilita a erradicação desses patógenos, portanto, o paciente torna-se colonizado crônico. O tratamento com antibioticoterapia baseia-se na diminuição da cepa para garantir uma melhor qualidade de vida, por outro lado, criam-se microrganismos resistentes e infecções oportunistas.

O Complexo *Burkholderia cepacia* são exemplos de bactérias resistentes criadas pelo uso crônico dos antibióticos. A presença desse grupo pode estar associada ao declínio da função pulmonar, além de, geralmente, apresentarem piores prognósticos nos transplantes pulmonares quando comparados aos indivíduos sem as infecções (Coenye et al., 2001; Gilligan et al., 2006; Konemman, 2006).

A insuficiência pancreática é um dos acometimentos comuns em pacientes portadores de FC, devido ao acúmulo de muco e a destruição progressiva do órgão pela inflamação. Como resultado, há uma baixa absorção de nutrientes e gordura, além da insuficiente produção de enzimas digestivas, conseqüentemente há comprometimento do estado nutricional necessitando de reposição de enzimas e dieta hipercalórica (Kopelman et al., 1988; Littlewood; Wolfe; Conway, 2006; Sinaasappel et al., 2002).

## **2.4 Expectativa de vida**

Nas últimas décadas com os avanços da tecnologia para o diagnóstico e tratamento da FC, houve uma mudança na taxa de mortalidade expressando um aumento da expectativa de vida. De acordo com o REBRAFC, em 2019 a média de idade do óbito foi 19,1 anos (desvio padrão: 10,3 anos), sendo que 80,09% dos pacientes tinham de 0 a 25 anos de idade e destes 51,5% tinham até 10 anos de idade.

O programa de triagem neonatal tem sido um forte aliado ao diagnóstico precoce apesar da implementação tardia pelo SUS. A descoberta da doença precocemente impacta em um melhor prognóstico desses pacientes, uma vez que serão acompanhados em centros de referências por equipes multidisciplinares durante toda a vida, gerando uma melhor qualidade de vida (Athanzio et. al, 2017).

Atualmente, o aumento na expectativa de vida também deve ser modificado com o desenvolvimento de novos medicamentos que modulam a CFTR, intervindo diretamente na causa molecular da doença. Entretanto, esses medicamentos são disponíveis apenas para determinadas mutações e não estão disponibilizados para a maioria dos pacientes diagnosticados com FC (Lopes – Pacheco, 2020).

## **2.5 Fibrose Cística e a Saúde oral**

A FC também causa alterações na cavidade oral (Moursi et al., 2010). Desde 1960 as alterações bucais vêm sendo estudadas, quando Zegarelli observou a mudança de cor nos dentes de pacientes com FC devido ao uso prolongado de tetraciclina, antibiótico esse não mais utilizado.

A *CFTR* está presente nas glândulas salivares ocasionando uma disfunção da saliva. Apesar da literatura estar controversa acerca dos estudos, alguns autores evidenciam uma redução do fluxo salivar quando comparados à indivíduos sem a doença (da Silva Modesto, 2015).

Além de estar presente nas glândulas salivares (Cátalan, 2010, Zang et al., 2016), a *CFTR* também se encontra no esmalte dental (Bronckers et al., 2010), ademais, a baixa densidade mineral óssea, comum na FC (Gur et al., 2020), também pode comprometer a saúde oral.

Ferrazano et al. (2009 e 2012) observaram baixa prevalência de lesões de cárie e cálculo dental, mas uma alta prevalência de defeitos do esmalte dental de pacientes com FC de Napoles (Itália). Eles sugerem que isso ocorra devido a doença metabólica e uso contínuo de

enzimas pancreáticas e antibióticos, outra possibilidade é a presença da proteína CFTR atuar no tamponamento do esmalte dental para sustentar o acréscimo mineral (Bronckers et al., 2010; Bronckers et al., 2015; Gonçalves et al., 2019).

Bronckers et al. (2010), observaram que as células formadoras de osso e dentina expressam CFTR, principalmente intracelularmente, sugerindo que essa seja a explicação dos defeitos do esmalte dental serem mais frequentes em pessoas com diagnóstico de FC (Abu-Zahra et al., 2019; Pawlaczyk-Kamienska et al., 2019).

Os defeitos de esmalte dos pacientes com FC podem estar relacionados à disfunção dos ameloblastos mutados, mas também se acredita que os efeitos colaterais de antibioticoterapia de forma sistêmica, infecções e desnutrição pelos distúrbios do sistema digestório possam estar relacionados a esses achados (Azevedo, Feijó e Bezerra, 2006)

A dieta desse grupo de pacientes é baseada em consumo de carboidratos que são altamente cariogênicos, além disso, fatores como hábitos de higiene bucal deficientes durante os períodos de exacerbações pulmonares podem afetar a saúde oral, podendo levar ao risco de cárie (já que alguns possuem menos mineralização do esmalte) e doença periodontal (Pawlaczyk-Kamienska et al., 2019).

A doença periodontal pode ser um reservatório de microrganismos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, cuja colonização crônica pode causar degenerações pulmonares, ocasionando na progressão mais acelerada da doença (Caldas et. al, 2015).

### 3 PROPOSIÇÃO

#### **Geral:**

Descrever e verificar a associação da saúde oral com as manifestações (gastrointestinal, pulmonar, diabetes relacionado a FC e doença hepática) da FC e medicamentos de uso contínuo para tratamento da doença, impactando positivamente na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

#### **Específicos:**

- 1) Verificar a associação da respiração oral com pólipos nasais e gravidade da doença pulmonar (internações por exacerbação pulmonar, saturação basal, colonização por microrganismos patogênicos da FC)
- 2) Descrever a prevalência de respiradores orais e tipo de mordida
- 3) Associar o tipo de mordida com hábitos de sucção não nutritiva
- 4) Descrever a prevalência do defeito do esmalte dental em pacientes com FC e correlacionar com o conjunto de variantes
- 5) Associar a inflamação gengival com:
  - Índice de placa,
  - Respiração oral,
  - Número de internações por exacerbação pulmonar no período de 2020 a Dez/2022,
  - Antibióticos e broncodilatadores,
  - Diabetes relacionado a Fibrose Cística.
- 6) Verificar a prevalência de cárie

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Seleção da amostra**

Participaram deste estudo 82 pacientes atendidos regularmente no Hospital de Clínicas da UNICAMP, com diagnóstico de FC comprovado com a identificação de duas variantes do gene *CFTR* e/ou dois testes do suor com a concentração de cloreto igual ou maior que 60 mEq/L que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo I).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o número de CAAE 66664523.5.0000.5418.

### **4.2 Métodos**

A caracterização dos pacientes com FC foi realizada por consulta ao prontuário, exames e preenchimento da ficha clínica (Anexo II). Os seguintes dados foram descritos: Idade ao diagnóstico, Idade atual, peso, estatura, manifestações clínicas iniciais da FC, acometimento pulmonar (FEV1 e FVC, tomografia de tórax, idade da 1ª cultura de secreção de orofaringe positiva, 1º microrganismo patogênico da FC na cultura, colonização por microrganismos patogênicos da FC, uso de oxigênio), manifestação gastrointestinal (Elastase fecal, enzimas hepática, ultrassom e radiografia de abdômen), uso de gastrostomia, medicamentos em uso (enzima, tobramicina, azitromicina, broncodilatadores, ursacol e insulina), idade de início de cada comorbidades da FC (plaquetopenia secundária a FC, diabetes relacionado a FC, osteopenia, hepatopatias), variantes do gene *CFTR*, número de internações dos últimos 03 anos e duração de cada internação.

Esses dados foram correlacionados com os achados odontológicos.

### **4.3 Exames de imagem de cabeça e pescoço**

As Tomografias dos maxilares e seios da face foram realizadas no Hospital de Clínicas da UNICAMP, já a radiografia panorâmica foi realizada em outros serviços.

#### 4.4 Exame clínico odontológico

Todo procedimento odontológico seguiu normas rigorosas para prevenir a transmissão entre pacientes, de microrganismos potencialmente patogênicos de interesse da fibrose cística, (i.e. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Complexo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Aspergillus fumigatus* e micobactérias não tuberculosas), bem como de condutas padrão do cirurgião dentista versus paciente, como o uso de luvas, máscara e óculos com proteção lateral, material esterilizado e/ou descartável e outras barreiras de proteção de uso individual. Como conduta padrão, os pacientes colonizados por *cB.cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Mycobacterium abscessus* foram atendidos por último ou quando possível, em dia exclusivo.

Em todos os pacientes que participaram deste estudo foram realizados os seguintes procedimentos:

- 1) Exame clínico extra-oral,
- 2) Os dentes foram corados com solução evidenciadora com corante eritrosina para revelar a placa,
- 3) Profilaxia dental com escova dental e pasta profilática, e secagem da superfície dental com a seringa tríplice;
- 5) Exame clínico intraoral, com o auxílio de espelho clínico, sonda e refletor.

No exame intraoral foram avaliados:

#### 4.5 Defeitos do esmalte dental

A avaliação dos defeitos do esmalte (DDE) foram descritos na avaliação 02 avaliadores com base no índice modificado Developmental Defects of Enamel (Commission on Oral Health Research & Epidemiology, 1992; Clarkson et al., 1989), antes de avaliar o tipo (opacidade, hipoplasia, descoloração), número (único e múltiplo), demarcação (demarcada e difusa) e localização dos defeitos na face vestibular e lingual dos dentes (Clarkson e O'Mullane, 1989).

#### 4.6 Presença de cárie

A incidência da presença de cárie foi estudada através dos índices de CPOD e CEO que são recomendados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O índice CPO-D é utilizado para

medição de cárie na dentição permanente, no qual é possível indicar dentes que estão cariados (C), perdidos (P) ou obturados (O). Da mesma forma, o CEO representa a dentição decídua, entretanto, apenas os dentes cariados são incluídos pela dificuldade de constatar se os dentes perdidos foram pelo processo natural de esfoliação ou presença de cárie (OMS, 1997).

Outra metodologia estabelecida para o estudo foi o Critério de Nyvad (**Tabela 1**), no qual é possível constatar uma classificação de cárie visual-tátil em uma população com baixo índice da doença. A classificação pode variar de superfícies saudáveis ou lesões de cárie restritas ao esmalte e, em casos mais graves, cavitações em dentina. Todo critério é baseado na diferenciação da superfície e textura do dente (Nyvad et. al, 1999).

**Tabela 1.** Descrição do Critério de Nyvad para avaliação de atividade de cárie e avaliação da gravidade

Score	Característica	Descrição
0	Hígido	Esmalte com translucidez e textura normal (coloração em fissuras permitidas, desde que hígida).
1	Cárie ativa (superfície intacta)	Superfície de esmalte branca ou amarelada com perda de brilho e rugosa ao toque com ponta de sonda; Superfície lisa: lesões de carie típicas localizadas próximas à margem gengival.
2	Cárie ativa (superfície irregular)	Mesmo critério do código 1. Microcavidade restrita ao esmalte.
3	Cárie ativa (cavitada)	Cavidade facilmente visível a olho nu em esmalte/dentina; superfície da cavidade amolecida a sondagem leve. Pode haver ou não envolvimento pulpar.
4	Cárie inativa (superfície intacta)	Superfície do esmalte esbranquiçada, amarronzada ou negra. Esmalte pode estar brilhante, duro e liso ao suave toque da sonda através da superfície. Nenhuma perda detectável clinicamente de substância. Fissura/fóssula: morfologia intacta, lesão estendendo ao longo das paredes da fissura.

5	Cárie inativa (superfície irregular)	Mesmo critério do Escore 4. Defeito superficial localizado (microcavidade restrita ao esmalte)
6	Cárie inativa (cavitada)	Cavidade facilmente visível a olho nu em esmalte/dentina; superfície da cavidade pode estar brilhante e dura a sondagem. Sem envolvimento pulpar.
7	Restauração (superfície hígida)	Restauração bem adaptada
8	Restauração + cárie ativa	Lesão de cárie pode estar cavitada ou não
9	Restauração + cárie inativa	Lesão de cárie pode estar cavitada ou não

#### 4.7 Tipo de mordida

Os pacientes foram avaliados quanto ao tipo de mordida e classificados em: normal, aberta, profunda, cruzada ou apinhamento. Na oclusão normal, a cúspide mésio – vestibular do primeiro molar superior encaixa no sulco vestibular do primeiro molar inferior (Angle, 1899). Já a mordida aberta se caracteriza pela falta de contato dos dentes superiores com os inferiores, não realizando oclusão (Reichert et al., 2014). A mordida profunda é descrita como sobreposição dos incisivos superiores sobre os inferiores verticalmente, excedendo o limite padrão de 2mm (Parker et. al, 1995). A mordida cruzada é definida quando os dentes posteriores superiores mordem dentro dos dentes posteriores inferiores, podendo acometer um ou os dois lados (Lombardo et. al, 2020). Por fim, o apinhamento é uma condição em que os dentes ficam sobrepostos uns aos outros na arcada dentária e pode ser causado devido à uma falta de espaço entre os dentes (Howe et. al, 1983).

Em 1899, Angle estabeleceu uma classificação de más oclusões que atualmente tornou-se a terceira complicação de saúde bucal mais prevalente, de acordo com a OMS. A má oclusão é considerada multifatorial, entretanto, a genética, etnia e o ambiente são os principais contribuintes para a condição (Heimer, 2008).

#### 4.8 Respiração oral

A respiração oral é caracterizada pelo uso da boca durante a respiração e é conhecida pelo alongamento do terço inferior da face. Essa característica pode ser adquirida através de um hábito ou obstrução nasal, que favorece alterações em vários sistemas, podendo comprometer a qualidade de vida (Imbaud et al., 2016; Costa, 2015).

#### 4.9 Índice de placa

O índice de placa foi estabelecido pelo método de O’Leary que sugere a aplicação de solução evidenciadora a base de fucsina básica sobre a superfície de todos os dentes.

O’Leary em 1972 propôs uma metodologia para identificar a porcentagem de biofilme em todas as faces dentárias. As faces que apresentarem maior nível de acúmulo de biofilme serão coradas mais fortemente. Deste modo, o paciente também visualiza onde estava localizado o acúmulo de placa.

A placa dentária é o processo de acúmulo de microrganismos na superfície dos dentes que pode alterar a região provocando inflamação que acarretará gengivite ou periodontite e, até mesmo, cárie. Atualmente esse acúmulo de patógenos é chamado de biofilme dental (Nunes, 2007).

Os dados foram avaliados e categorizados como:

Score 0 = Nenhum biofilme na área gengival

Score 1 = Nenhum biofilme, inflamação leve, pequena alteração na cor, pouco edema; nenhum sangramento à escovação

Score 2 = Acúmulo moderado de biofilme na margem gengival e/ou na superfície adjacente do dente que pode ser detectada a olho nu

Score 3 = Grande quantidade de biofilme na margem gengival e na superfície adjacente do dente.

#### 4.10 Inflamação gengival

A inflamação gengival ocorre em resposta ao acúmulo de biofilme caracterizada por vermelhidão e edema gengival. Em sua forma inicial as alterações clínicas são sutis, porém, à medida que a inflamação progride é possível notar sangramento ao escovar os dentes, inchaço e halitose (Quiryneen, 2009).

A inflamação gengival foi atribuída de acordo com os seguintes critérios:

0 = Gengival normal

1= Inflamação leve, pequena alteração na cor, pouco edema; nenhum sangramento à escovação.

2= Inflamação moderada, rubor, edema; nenhum sangramento à escovação.

3= Inflamação grave, rubor intenso e edema, ulcerações; tendência à sangramento espontâneo.

## 5 RESULTADOS

Um total de 82 pacientes, de oito meses a 26 anos de idade, participaram da pesquisa. Destes, 44 (53,66%) pacientes eram do sexo feminino e 38 (46,34%) do sexo masculino, sendo a média de idade de 11,53 anos. Apenas em um caso havia consanguinidade entre os pais.

Os dados pré-natais e neonatais como peso e estatura ao nascimento, tripsinogênio imunorreativo (IRT), íleo meconial, ápgar podem ser observados na **Tabela 2**. Observa-se que a maioria dos pacientes não teve intercorrências na gestação (80,48%) e 38 (46,35%) dos partos foram cesárias. Além disso, nos dados perinatais percebe-se que os pacientes nasceram com peso e estatura considerados normais e 69 (84,15%) não tiveram íleo meconial.

**Tabela 2.** Distribuição numérica dos dados pré e perinatais.

<i>Dados pré-natais</i>		<b>n</b>	<b>%</b>
Intercorrências na gestação	Sim	6	7,31%
	Não	66	80,48%
	Não consta	10	12,21%
Idade gestacional	Pré – termo (antes de 37 semanas)	11	13,41%
	Termo (37 e 42 semanas)	31	37,80%
	Não consta	40	48,79%
<i>Dados perinatais</i>			
Tipo de parto	Cesária	38	46,35%
	Normal	10	12,19%
	Não consta	34	41,46%
Peso ao nascer	Até 2.500g	6	7,31%
	Acima de 2.500g	42	51,22%
	Não consta	34	41,47%
Estatura ao nascer	Até 45cm	4	4,87%
	Acima de 45cm	40	48,78%
	Não consta	38	46,35%
Ápgar	09 e 10	16	19,51%
	09 e 09	3	3,66%
	08 e 09	7	8,54%

	08 e 10	4	4,88%
	08 e 08	1	1,22%
	07 e 08	2	2,43%
	06 e 09	1	1,22%
	04 e 09	1	1,22%
	10	1	1,22%
	Não consta	46	56,1%
Íleo meconial	Sim	13	15,85%
	Não	69	84,15%

Observamos que 49 (59,75%) pacientes fizeram a triagem neonatal (TNN) biológica, ou seja, dosaram o IRT e em 41 pacientes (83,6%) a dosagem de IRT elevado foi a manifestação inicial da FC, seguido de sintomas respiratórios com 15 pacientes (18,29%) e o baixo ganho ponderal presente em 9 crianças (10,97%).

Na primeira dosagem de IRT a concentração mínima foi 65.4 ng/mL, a máxima de 422 ng/mL e a média de 191.6 ng/mL. Quarenta e dois pacientes foram convocados para dosagem de segunda amostra com as seguintes concentrações: mínimo= 52.4 ng/mL, máximo= 581 ng/mL e média = 194.62 ng/mL). Trinta e dois pacientes não realizaram a TNN biológica, porque a dosagem do IRT foi incluída no Teste do Pezinho realizado pelo SUS a partir de 2010.

O teste do suor foi realizado em 91,46% pacientes na primeira dosagem no qual a concentração de cloreto mínima foi 30 mEq/L, máxima de 140 mEq/L e a média de 105,62 mEq/L. Na segunda dosagem, 75,60% pacientes fizeram o teste, obtendo concentração mínima de 47 mEq/L, máxima de 197 mEq/L e a média de 112,6 mEq/L. Somente sete pacientes não dosaram a concentração de cloreto, entretanto, o diagnóstico foi obtido por meio da pesquisa molecular do gene CFTR.

A pesquisa molecular das variantes do gene *CFTR* foi realizada de acordo com a rotina do ambulatório pediátrico de FC do HC-UNICAMP, no qual todos os pacientes coletaram swab bucal para realização do sequenciamento genético. Nesta casuística, 79,3% pacientes tinham ao menos um alelo F508del, sendo que 35,40% dos participantes eram homozigotos (F508del / F508del) e 43,90% heterozigotos (F508del / outras variantes) para a mesma variante, que é a mais frequente na população brasileira.

Como iremos verificar se há associação entre os parâmetros da saúde oral com

exacerbações e com a gravidade da doença pulmonar, e as variantes de classe I, II e II tende ser a de maior gravidade, para melhor análise vimos a necessidade relatar as classes do conjunto de variantes dos pacientes (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Classes das variantes do gene *CFTR* de acordo com os alelos dos pacientes

Classe variante 1 e classe variante 2	n	%
I e I	4	4,87%
I e II	20	24,39%
I e III	3	3,65%
I e IV	2	2,43%
II e II	34	41,46%
II e III	1	1,21%
II e IV	3	3,65%
II e V	1	1,21%
II e VI	1	1,21%
IV e VI	1	1,21%
II e NDF*	9	10,97%
INV**	3	3,65%

\*NDF: não definida; \*\*inv: em investigação

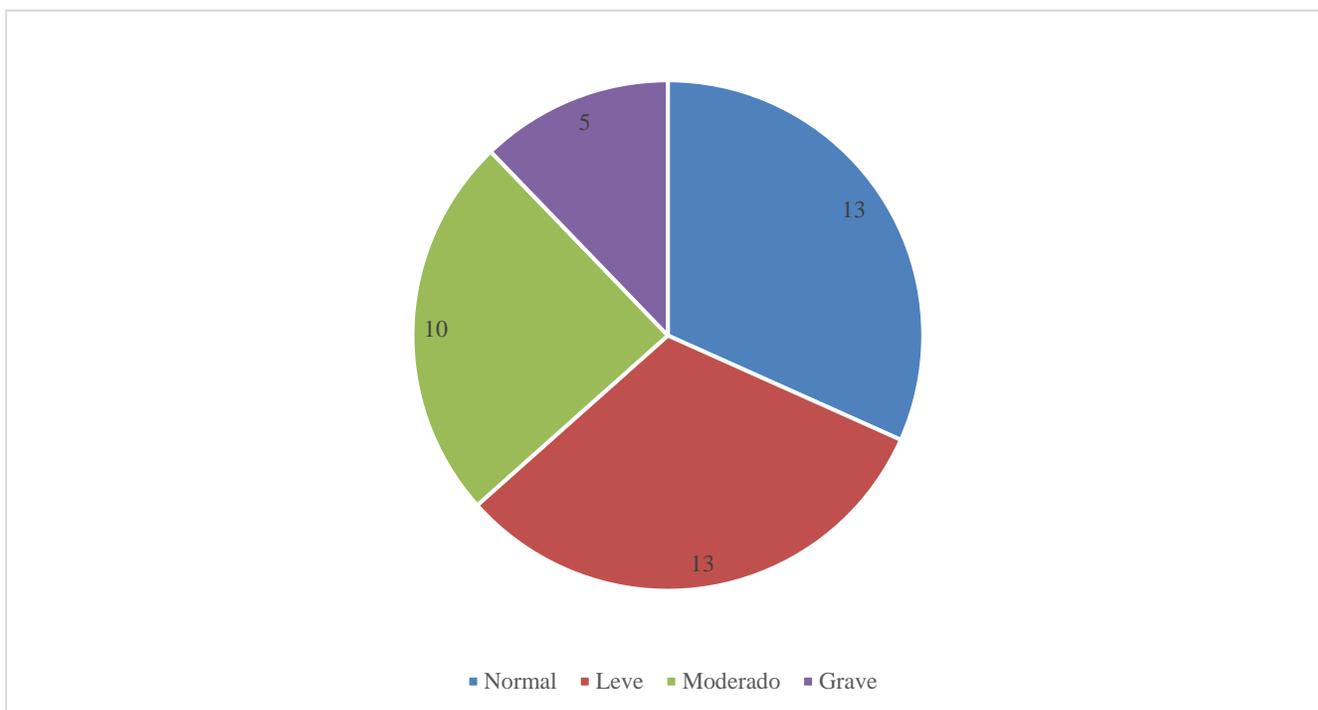
Do total de pacientes atendidos (n=82), foi observado que clinicamente 93,90% possuem acometimento pulmonar, 89,02% têm acometimento gastrointestinal, 81,70% possuem insuficiência pancreática, 18,29% acometimento hepático e 6,09% diabetes relacionado à FC.

Devido ao acometimento sistêmico gerado pela FC, principalmente nos sistemas respiratório e digestório, os pacientes são submetidos ao tratamento com uma série de medicamentos. Durante as consultas odontológicas as medicações foram verificadas e percebeu-se que o Alfa dornase (Pulmozyme) foi o fármaco mais utilizado entre esses grupos de pacientes (85,4%), seguido dos antibióticos (79,3%) (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Medicamentos de uso contínuo de pacientes com FC (n=82).

<i>Medicamentos</i>		<b>n</b>	<b>%</b>
Alfa Dornase	Sim	70	85,4%
	Não	12	14,6%
Antibióticos	Sim	65	79,3%
	Não	17	20,7%
Suplemento alimentar	Sim	50	61%
	Não	32	39%
Corticóide Inalatório	Sim	38	46,3%
	Não	44	53,7%
Inibidor de bomba prótons	Sim	15	18,3%
	Não	67	81,7%
Ácido ursodesoxicólico	Sim	7	8,5%
	Não	75	91,5%

Tendo em vista o uso frequente do Alfa dornase (Pulmozyme), os pacientes foram avaliados quanto a gravidade da função pulmonar. Essa avaliação é realizada através do exame de espirometria (realizada em pacientes a partir de 06 anos de idade) e pode ser classificada de acordo com o grau de obstrução como: Normal (%VEF1 predito  $\geq$  a 90%), Leve (%VEF1 predito  $\geq$ 70% e <90%), Moderado (%VEF1 predito  $\geq$ 40% e <70%) e grave (%VEF1 predito <40%) (REBRAFC, 2019) (**Tabela 5 e Figura 5**).



**Figura 5.** Avaliação da Gravidade da Função Pulmonar de pacientes a partir de 6 anos (n = 41)

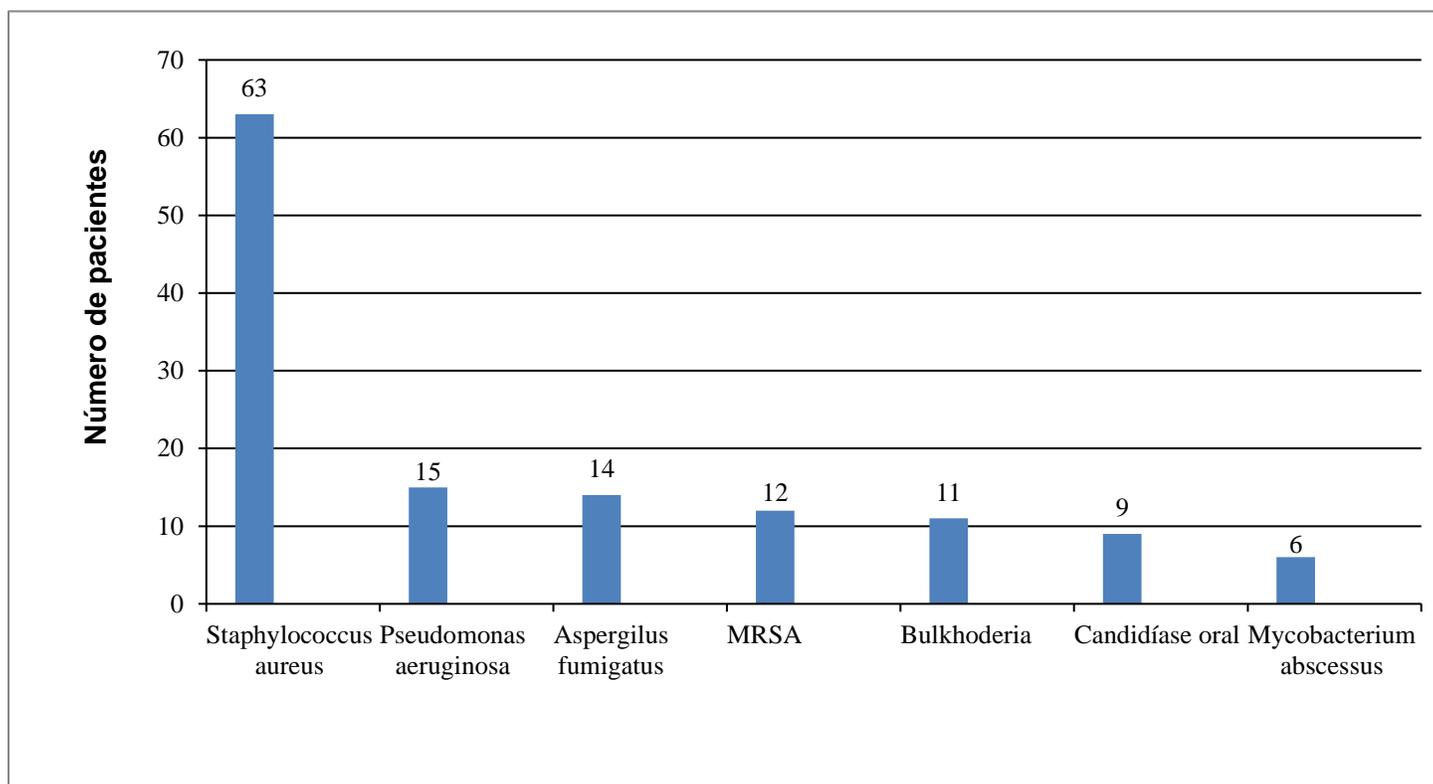
**Tabela 5.** Porcentagem da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)

<i>Parâmetros</i>		<b>%</b>
CVF (n = 39)	Média	84,53%
	Mediana	90%
	Desvio padrão	24,43%
VEF1 (n = 41)	Média	73,63%
	Mediana	77%
	Desvio padrão	26,8%

A doença pulmonar pode ter períodos de agudização, que nomeamos como exacerbações. Os pacientes foram avaliados quanto às exacerbações e hospitalizações, em consequência das mesmas, nos últimos três anos para que se pudesse relacionar com o estágio da doença. Dos 82 pacientes, 74,4% tiveram episódios de exacerbação no último ano e 29,3%

necessitaram de internação hospitalar.

Uma das causas mais comuns para agudização da doença pulmonar é a colonização crônica de bactérias nas vias respiratórias. Percebe-se que *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais encontrado, atingindo 76,8% pacientes, seguido da *Pseudomonas aeruginosa* (18,2%) e *Aspergillus fumigatus* (17%) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Descrição do crescimento de bactérias, fungos e micobactérias não tuberculosas em culturas crônicas de pacientes com FC.

Durante a anamnese foi aplicado um questionário e soube-se que apenas 4 mães passaram por orientações odontológicas e 40,24% pacientes receberam aleitamento materno e a média de tempo de aleitamento foi 8,4 meses.

Do ponto de vista odontológico, 29,3% pacientes nunca tinham ido ao dentista, sendo a média de idade de 7,73 anos. Somente 46,3% já haviam passado por tratamento dental prévio, enquanto os outros 24,4% dos pacientes passaram pelo dentista, mas não fizeram tratamento. Em 22% dos pacientes foram constatadas queixas de dor em dente ou em gengiva.

Foi observado que 10,97 pacientes tinham deglutição atípica. Em 29,3% foram

averiguados hábitos orais deletérios, como morder lábios, objetos e roer unhas. A média de idade dos pacientes com hábitos orais deletérios foi de 13,45 anos e destes, 24,39% tiveram exacerbações pulmonares nos últimos 3 anos.

A articulação temporomandibular (ATM) foi examinada e encontradas alterações (estalido, crepitação) em 15,9% dos pacientes que também alegaram dor na região. Na **Tabela 6** há uma descrição das características dos pacientes que apresentaram alteração na ATM no momento do exame clínico odontológico e vimos que foi maior em pacientes que tinham ao menos um alelo F508del, que tinham mastigação bilateral e com mordidas consideradas normais.

**Tabela 6.** Descrição das características de pacientes com alterações na ATM (n=13).

<b>Variáveis</b>	<b>Quantidade de pacientes</b>
<b>Heterozigoto F508del (n=36)</b>	07 (19,44%)
<b>Homozigoto F508del (n=29)</b>	03 (10,34%)
<b>Outras variantes</b>	03
<b>Média de Idade (mínima - máxima)</b>	15,69 anos (08 anos - 26 anos)
<b>Mastigação</b>	
Bilateral	07
Direita	03
Esquerda	03
<b>Mordida</b>	
Aberta	01
Normal	10
Profunda	01
Retrognata	01
<b>ATM</b>	
Com dor	06
Sem dor	07
<b>Alteração otorrino</b>	06
<b>Respiração</b>	
Bucal	01
Nasal	10
Mista	02
<b>Acometimento pulmonar</b>	13
<b>Exacerbação pulmonar</b>	09
<b>Hospitalização</b>	03
<b>Acometimento Gastrointestinal</b>	11

O uso de mamadeira foi descrito em 62,2% das crianças com uma frequência maior de 2 vezes ao dia. A média de tempo de interrupção do uso foi de 4,48 anos. A sucção não nutritiva (chupeta ou dedo) estava presente em 50% e destes, 66%, usavam dia e noite.

Os hábitos de higienização oral foram avaliados e verificou-se a quantidade de creme dental, frequência de escovação, troca de escova dental, uso de fio dental e enxaguantes bucais. A quantidade de creme dental foi mensurada através da figura abaixo, no qual o 1 se refere à muita quantidade, 2 é regular e 3 é a quantidade ideal.



**Figura 7.** Quantidade de creme dental colocada na escova

A maioria dos pacientes (59,8%) usava quantidade regular de creme dental, por outro lado, 28% usavam muito creme dental e outros 12,2% usavam a quantidade ideal. Percebemos que 45,1% dos pacientes realizavam a escovação dentária apenas 2 vezes ao dia e 13,4% apenas uma vez por dia. Quando analisamos a frequência da troca da escova observa-se que 30,49% dos pacientes trocavam a cada 2 meses, enquanto 7,3% faziam essa troca apenas semestral. Em relação ao fio dental, apenas 28% dos pacientes utilizavam e destes, somente 9,76% faziam o uso diário (**Tabela 7**).

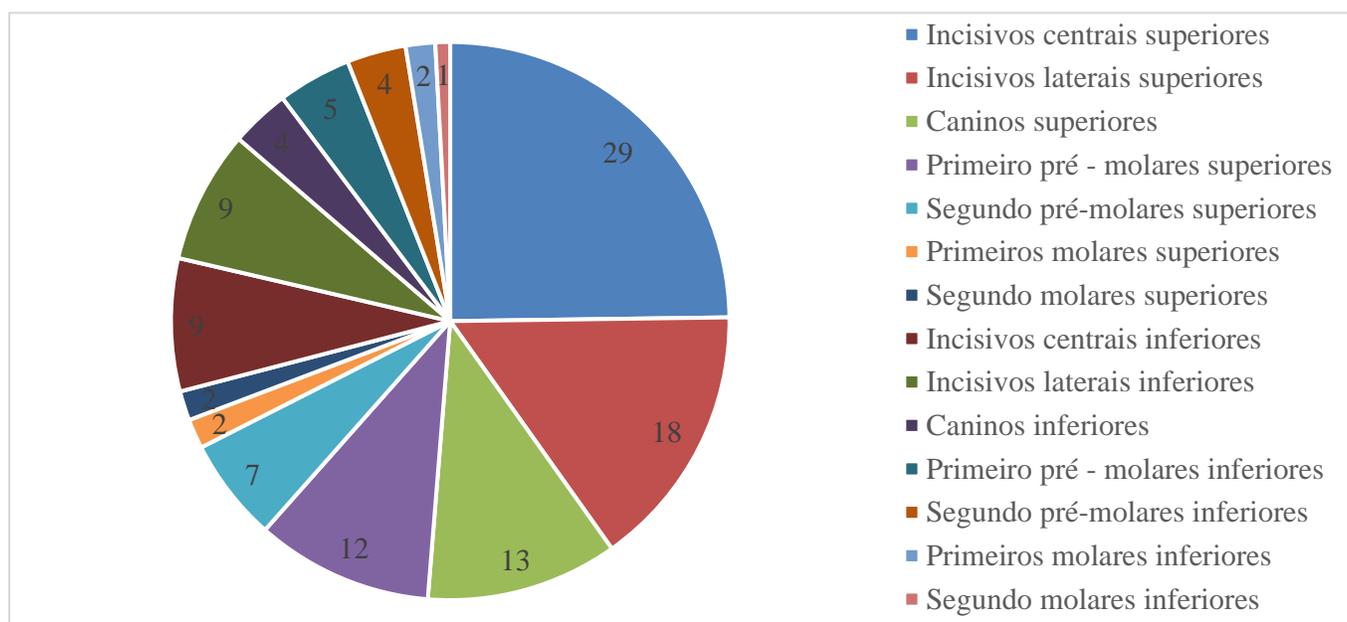
**Tabela 7.** Hábitos de higienização oral

<i>Hábitos de higienização</i>		<b>n</b>	<b>%</b>
Quantidade de creme dental (n= 82)	Muita quantidade	23	28%
	Regular	49	59,8%
	Ideal	10	12,2%
Frequência de escovação por dia (n= 82)	1x	11	13,4%
	2x	37	45,1%
	3x	34	41,5%
Escovação supervisionada (n= 82)	Sim	32	39%
	Não	47	61%
Troca da escova (n= 82)	15 dias	3	3,7%
	Mensal	23	28%
	A cada 2 meses	25	30,49%
	A cada 3 meses	18	22%
	A cada 5 meses	2	2,4%
	A cada 6 meses	6	7,3%
	Não recorda	5	6,1%
Fio dental (n= 82)	Sim	23	28%
	Não	59	72%
Frequência fio dental (n= 23)	1x ao dia	8	9,76%
	Raramente	15	18,3%
Enxaguante bucal (n= 82)	Sim	14	17,1%
	Não	68	82,9%
Frequência enxaguante bucal (n= 14)	1x ao dia	5	6,1%
	Raramente	9	11%

Os DDE estavam presentes em 47,56% pacientes (Homozigose F508del=11, Heterozigose F508del= 17), sendo mais prevalente na dentição permanente, na qual o defeito mais observado foi o de opacidade demarcado branco/creme, visto em 76,92% dos pacientes. Outras alterações no esmalte dental incluem opacidade de linhas difusas (23,07% dos pacientes), opacidade demarcadas amarela/marrom (5,12% dos pacientes) e opacidade confluentes difusas (1,21%). Em 3 pacientes observou-se mais de um defeito de esmalte (**Figura 9**). O sexo feminino

apresentou uma maior prevalência de DDE quando comparado ao sexo masculino, 62,5% e 37,5%, respectivamente.

Em relação ao grupo de dentes atingidos, percebe-se que os incisivos centrais superiores foram a maioria com 29 dentes afetados, seguidos dos incisivos laterais superiores e caninos superiores. Quando se analisa a dentição permanente geral, os dentes superiores foram mais afetados pelos defeitos de esmalte em relação aos inferiores (**Figura 8**).



**Figura 8.** Prevalência dos DDE dos elementos dentais na dentição permanente (por dente)



**Figura 9.** Aspectos clínicos dos DDE em pacientes com FC, no qual é possível observar a opacidade demarcada branco/creme (A, B e G), opacidade demarcada amarela/marrom (C e F) e opacidade de linhas difusas (D)

A placa bacteriana também foi mensurada através da pigmentação da superfície dentária pela solução evidenciadora e os pacientes foram caracterizados quanto ao escore (**Figura 10**). O escore de placa foi avaliado e categorizado de acordo com a presença ou não de biofilme dental e distribuído numericamente de 0 a 3. Observando a **Tabela 8**, notamos que nos grupos que tiveram escore de placa bacteriana (PB) 1 ou 2, também foi maior a média de dias de hospitalização, sendo menor a média de idade das primeiras culturas de escarro ou secreção de orofaringe positivas para *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Já no grupo de pacientes com PB 3 ocorreu o oposto, foi menor média de dias de hospitalização, quando comparado aos grupos 1 e 2, e a maior a média de idade das primeiras culturas positivas para *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

A placa bacteriana também está relacionada ao índice de inflamação gengival. Na **Tabela 8** é possível perceber que níveis mais baixos de placa bacteriana, possuem menos pacientes com inflamação gengival elevada. Da mesma forma, pacientes com maior índice de placa possuem maiores escores de gengivite.



**Figura 10.** Paciente com dentes corados para identificação do índice de placa bacteriana. Neste caso o paciente foi classificado como escore 3.

**Tabela 8.** Caracterização de pacientes de acordo com o escore de placa bacteriana (n=75) \*

	<b>0 (n=9)</b>	<b>01 (n=22)</b>	<b>02 (n=27)</b>	<b>03 (n=17)</b>
<b>Homozigoto (n = 29)</b>	05	06	10	05
<b>Heterozigoto (n = 36)</b>	03	10	10	10
<b>Tipo de mordida</b>				
Aberta	Zero	05	06	04
Normal	07	11	18	13
Profunda	01	02	03	01
Cruzada	Zero	01	Zero	Zero
Apinhamento	Zero	02	Zero	Zero
<b>Alt. otorrino</b>	02 (25%)	07 (31,81%)	13 (48,14%)	06 (35,29%)
<b>Troca escova/mês</b>	45 dias	59,1 dias	42,6 dias	68,7 dias
<b>Freq. Escova/dia</b>				
Média	2,5x/ dia	2,64x/ dia	1,96x/ dia	1,73x/ dia
Mediana	3x dia	3x dia	2x dia	2x dia
<b>Colonização crônica <i>S. aureus</i>**</b>	06	16 (72,72%)	22	14 (82,35%)
Média idade 1ª cultura positiva (meses)	(66,66%) 53	19,19	(81,48%) 31,2	38,41
<b>Colonização crônica <i>PA</i>***</b>	02 (22,22%)	06 (27,27%)	04 (14,81%)	03 (17,64%)
Média idade 1ª cultura positiva (meses)	60,37	26,8	45,65	46
<b>Fio dental (n =23)</b>				
Raramente	02	03	03	07
01 vez ao dia	01	05	01	01
<b>Exacerbações</b>	06 (75%)	20 (90,90%)	16 (59,25%)	13 (76,47%)
<b>Inflamação gengival</b>				
0	07	11	07	03
1	02	09	14	10
2	Zero	02	05	04
3	Zero	Zero	01	Zero
<b>Hospitalização (n=21)</b>				
Homozigoto F508del	02	03	04	01
Heterozigoto F508del	zero	01	04	03
Média hospitalização	14 dias	73,2 dias	72,55 dias	31,8 dias
Média Idade	14 anos	12 anos	15,11 anos	14,8 anos
<b>Cultura positiva para <i>Aspergillus</i> (últimos 03 anos)</b>	zero	01	07	03

\* Não foi realizado o exame em sete pacientes; \*\* Colonização por *Staphylococcus aureus*; \*\*\*Colonização por *Pseudomonas aeruginosa*; \*\*\*\* 28 não apresentavam inflamação gengival (IP = 0)

Os resultados desta casuística indicam que não há associação entre o índice de placa bacteriana e a média de dias de hospitalização para antibioticoterapia endovenosa. Entretanto, quando se analisa os escores 2 e 3 de gengivite, percebe-se um aumento da média de dias de hospitalização, variando de 107 e 162 dias, respectivamente. A frequência de escovação dentária também foi mais baixa nesses scores variando na média de 1,72 e 2, em contrapartida, a frequência de troca de escova também foi mais baixa (6,66 e 30 dias, respectivamente) (**Tabela 9**).

**Tabela 9.** Caracterização de pacientes de acordo com o escore de gengivite (N=75) \*.

Variáveis	0 (n=28)	01 (n=35)	02 (n=11)	03 (n=1)
<b>Homozigoto (n = 29)</b>	11	12	03	Zero
<b>Heterozigoto (n = 36)</b>	10	17	05	01
<b>Tipo de mordida</b>				
Aberta	07	07	06	Zero
Normal	18	29	08	01
Profunda	01	01	Zero	Zero
Cruzada	01	01	Zero	Zero
Apinhamento	01	Zero	Zero	Zero
<b>Alt. otorrino</b>	11 (39,28%)	12 (31,57%)	06 (42,85%)	Zero
<b>Troca escova/mês</b>	52,5 dias	61,5 dias	6,66 dias	30 dias
<b>Freq. Escova/dia</b>				
Média	2,5x/ dia	2,28x/ dia	1,72x/ dia	2x/ dia
Mediana	3x dia	3x dia	2x dia	2x dia
<b>Hospitalização</b>				
Média	25,71 dias	39,63 dias	107 dias	162 dias
Mediana	14 dias	43 dias	85 dias	-
<b>Col. PA</b>	05 (17,85%)	07 (20%)	03 (27,27%)	Zero
<b>Fio dental (n =23)</b>				
Raramente	05	07	03	Zero
01 vez ao dia	07	Zero	01	Zero
<b>Exacerbações</b>	06 (21,42%)	23 (57%)	09 (72%)	01 (100%)

\*Não foi realizado o exame em sete pacientes

As lesões de cárie dental estavam presentes em 17,07% pacientes (Idade: média idade=12,28 anos; Genética: F508del heterozigose= 05, F508del homozigose=06; 01 alelo classe I=02; Nyvad:1=03, 2=06, 3=02, 4=01 e 8=01) todos tinham acometimento gastrointestinal, apenas 02 não eram colonizados por *S. aureus*, 04 são colonizados crônicos por *P. aeruginosa*, apenas 01

paciente que não tinha acometimento pulmonar e por isso não usava corticoide inalatório e alfa dornase.

Quando analisamos somente os 79,3% pacientes com ao menos um alelo F508del e correlacionados com a homo ou heterozigose para F508del, é possível caracterizá-los para verificar se a homozigose influencia nas alterações orais. Observa-se que pacientes homozigotos possuem menor frequência de escovação e uso de fio dental, entretanto possuem um menor índice de placa bacteriana quando comparados aos heterozigotos. Já a ausência de inflamação gengival ou inflamação gengival leve foi maior em heterozigotos para a variante F508del (**Tabela 10**).

Entretanto, observa-se que ao nível de 5% de significância, não foi identificada diferença estatística entre os participantes homozigotos e heterozigoto quando analisadas as variáveis placa bacteriana, escore de gengivite e frequência de escovação, independente dos seus estágios. Em 6 pacientes não foi possível a realização do exame clínico odontológico. (**Tabela 11**).

**Tabela 10.** Caracterização de pacientes homozigotos e heterozigotos para a variante F508del (n=65).

VARIÁVEIS	Homozigoto F508del (n=29)	Heterozigoto F508del (n=36)
<b>Sexo</b>		
Feminino	13	23
Masculino	16	13
<b>Idade Diagnóstica</b>		
Média (anos)	0,73	1,56
Mediana (anos)	0,25	0,54
<b>Idade consulta odontológica</b>		
Média (anos)	10,91	10,08
Mediana (anos)	6,5	09
<b>1ª consulta odontológica</b>	11	08
<b>Frequência escovação Média (vezes/dia)</b>	2,33	2,34
<b>Uso do fio dental (n=16)</b>		
Raramente	05	07
01 vez ao dia	zero	04
<b>Enxaguatório oral (n=10)</b>		
Raramente	02	05
01 vez ao dia	02	01
<b>Alterações na Língua (n=21)</b>		
Saburosa	05 (17,24%)	08 (22,22%)
Fissurada	Zero	02 (5,55%)
Glossite migratória	01 (3,44%)	04 (11,11%)
<b>Gosto ruim</b>	01	03
<b>Sangramento gengival</b>	02	04
<b>Escore Placa bacteriana</b>		
0	05	03

1	06	10
2	10	10
3	05	10
Não realizado	03	03
<b>Escore Inflamação Gengival</b>		
0	11	10
1	12	17
2	03	05
3	Zero	01
Não realizado	03	03
<b>Hospitalização</b>		
Duração tratamento	10 (34,48%)	11 (30,55%)
Média (dias)	39,9	36,75
Mediana (dias)	30	30
<b>Exacerbação Pulmonar</b>		
	25 (86,2%)	26 (72,22%)
<b>Antibiótico</b>		
	20	14
<b>Alfa dornase</b>		
	25	31
<b>Corticóide inalatório</b>		
	9	21
<b>Alteração Otorrinolaringológica</b>		
	12	13
<b>Respiração</b>		
Oral	01	05
Nasal	18	17
Mista	10	13
<b>Mastigação</b>		
Bilateral	16	16
Direita	04	11
Esquerda	07	09
<b>Defeitos do Esmalte dental</b>		
	11	15

**Tabela 11.** Associação entre a condição homozigoto e heterozigoto com as variáveis: placa bacteriana, gengivite e frequência de escovação (n=59).

		Homozigoto		Heterozigoto		p- valor
		n	%	n	%	
Escore Placa	0	5	62,5	3	37,5	0,395*
	1	6	37,5	10	62,5	
	2	10	50,0	10	50,0	
	3	5	33,3	10	66,7	
Escore Gengivite	0	11	52,4	10	47,6	0,288*
	1	12	41,4	17	58,6	
	2	3	37,5	5	62,5	
	3	0	0,0	1	100,0	
Frequência de escovação	≤ 2 vezes	14	43,8	18	56,3	0,957**
	> 2 vezes	12	44,4	15	55,6	

\*KrusKal-Wallis; \*\* Qui Quadrado de Pearson;

Como a proteína *CFTR* expressa em diversas áreas no corpo, na FC é possível haver uma alteração no desenvolvimento puberal. O estadiamento de Tanner estuda a sequência dos eventos puberais femininos e masculinos, considerando o desenvolvimento de mamas, quantidade de pelos e aspecto dos órgãos genitais de acordo com a idade do paciente. Nesta casuística foi observado que 20,68% pacientes possuem atraso de puberdade, 6,89% em puberdade precoce e 72,41% estão com o estadiamento considerado normal de acordo com a sua respectiva idade (**Tabela 12**).

Além disso, entre os 65,51% dos pacientes heterozigotos, 26,31% apresentavam atraso na puberdade e destes, 80% eram mulheres. Em relação aos homozigotos, 10% dos pacientes apresentavam quadro precoce de puberdade e 10% estava com atraso (**Tabela 12**).

**Tabela 12.** Desenvolvimento dos pacientes com ao menos 01 alelo F508del de acordo com estágio puberal de Tanner.

Identificação do paciente	F 508del	Idade	Estadiamento de Tanner	Estadiamento esperado
A.A.P.T	Heterozigoto	10	M1P2	M2P2
A.A.M	Homozigoto	4	M1P1	M1P1
A.C.D.F	Heterozigoto	19	M5P5	M5P5
A.B.M.C	Heterozigoto	3	M1P1	M1P1
A.C.F.S	Homozigoto	3	M1P1	M1P1
A.A.T	Heterozigoto	10	M1P2	M2P2
B.V.B.S	Heterozigoto	11	M4P4	M4P4
B.P.B	Homozigoto	10	M2P2	M2P2
E.C.M	Heterozigoto	14	M5P5	M5P5
E.V.F.M	Heterozigoto	9	M2P2	M2P2
E.S	Heterozigoto	5	M1P1	M1P1
E.P.S.J	Heterozigoto	4	G1P1	G1P1
E.V.S.M.S	Homozigoto	21	M5P5	M5P5
G.R.A	Heterozigoto	4	G1P1	G1P1
I.F.B	Heterozigoto	12	M4P4	M4P4
J.V.Q.S	Heterozigoto	8	M2P1	M2P1
L.R.S.C	Heterozigoto	8	M1P1	M2P1
L.C.P	Heterozigoto	10	G3P3	G3P3
L.R.M	Homozigoto	10	G1P1	G2P1
L.A.A.F	Heterozigoto	10	G2P2	G2P1

L.B.H.S	Homozigoto	2	G1P1	G1P1
M.H.A	Heterozigoto	9	M1P1	M2P2
M.E.P	Homozigoto	7	M3P2	M1P1
M.C.B.M	Heterozigoto	5	M1P1	M1P1
P.A.P.M	Homozigoto	6	G1P1	G1P1
R.R.N.O	Heterozigoto	9	G1P1	G1P1
S.P.M.L	Heterozigoto	11	G1P1	G2P2
V.P.S	Homozigoto	6	M1P1	M1P1
V.C.B	Homozigoto	3	M1P1	M1P1

Atraso; Adiantamento

## 6 DISCUSSÃO

De todos os 82 pacientes analisados em nosso estudo, 65 tinham ao menos um alelo F508del, corroborando com a afirmação de que é a variante da FC mais frequentemente encontrada no Brasil, com cerca de 51,9% dos indivíduos (REBRAC, 2019). Além disso, observou-se também um equilíbrio da prevalência dos sexos, como é o esperado de uma doença autossômica recessiva.

O íleo meconial é uma condição causada devido à obstrução do intestino pelo muco viscoso e ocorre na grande maioria nos recém-nascidos insuficientes pancreáticos. A incidência do acometimento do íleo meconial varia de 10 a 15% dos casos (Kerem, et al., 1989), o que condiz com os resultados apresentados em nosso estudo que se mostrou presente em 15,85% dos pacientes.

A dosagem alta de IRT foi a primeira manifestação principal verificada em nosso estudo. Estes dados revelam a importância do Teste do Pezinho implementado como triagem neonatal biológica para identificação de doenças, proporcionando o encaminhamento adequado para centros de referência de FC e oferecendo maior qualidade de vida para os pacientes diagnosticados.

O uso prolongado de broncodilatadores, corticosteroides ou fármacos anticolinérgicos inalados, contribuem para a diminuição do fluxo salivar e isso somado a alterações da composição salivar em pacientes com FC, favorece o surgimento de cárie dentária, doenças periodontais e candidíase oral (Tomas et al., 2010; Gani et al., 2020). No nosso estudo evidenciou-se que 9 pacientes possuíam candidíase oral, sendo que 7 destes faziam o uso de corticóides inalatórios.

Yang et al. (2012) já havia evidenciado que o uso crônico de corticoide inalatório está associado à um aumento de efeitos colaterais locais, como candidíase oral, corroborando com os achados desta pesquisa. Além disso, o uso crônico de corticoides orais também foi associado a marcadores bioquímicos de remodelação óssea (Jones et al., 2002).

Os principais patógenos relacionados a colonização crônica bacteriana em pacientes com FC são o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*, além de serem responsáveis pela agudização da doença pulmonar. Além disso, a *Pseudomonas aeruginosa* está associada ao declínio da função do pulmão (Sagel et al., 2009). As culturas de bactérias podem ser identificadas através do exame de cultura do escarro e, assim, realizar o tratamento de forma adequada. Em nosso estudo observou-se uma prevalência dessas duas culturas, além da infecção fúngica por *Aspergillus*.

As exacerbações pulmonares acometeram 61 pacientes deste estudo, sendo que 20

destes possuíam hábitos orais deletérios (morder lábios e objetos, roer unha). Entretanto, quando se analisou a presença do alelo F508del, percebeu-se que a variante estava em 51 pacientes, contribuindo com a afirmação que as classes I e II conferem maior gravidade da doença.

As más oclusões foram detectadas em 23 pacientes, nos quais 15 possuíam respiração nasal ou mista e 2 apresentavam palato ogival. Esse distúrbio respiratório pode influenciar no crescimento facial que irá alterar, conseqüentemente, a oclusão dental, (Imbaud et al., 2016), embora má oclusão seja considerada multifatorial, a genética, etnia e o ambiente são os principais contribuintes para a condição (Heimer, 2008).

Os hábitos orais deletérios foram detectados em 24 pacientes e somente a metade apresentava respiração nasal, além da mordida aberta observada em 8 destes pacientes, condizendo com a afirmação de Almeida et al. (1999) que relataram que as principais causas da mordida aberta são hábitos parafuncionais, hábitos orais deletérios (chupar dedos, uso de mamadeira e chupetas), respiração bucal, e mal posicionamento e/ou tamanho da língua. A revisão sistemática e meta-análise de Góis-Santos et al. (2022) notou que há associação entre hábitos orais deletérios e a asma, que assim como a FC é uma doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

Pacientes com FC possuem predisposição a infecções respiratórias recorrentes, portanto, uma maior probabilidade de desenvolverem mordida aberta (Imbaud et al., 2016). Observou-se que a mordida aberta estava presente em 17 pacientes, sendo que 13 apresentaram exacerbações no último ano. Além disso, destes 17 com mordida aberta, 13 pacientes possuíam respiração bucal ou mista e 9 possuíam selamento labial inadequado.

A respiração oral apresenta etiologia multifatorial que se agrava com sucções não nutritivas (chupeta, mamadeira, sucção digital), desvio de septo nasal, amigdalites recorrentes e hipertrofia adenoideanas (Costa, 2015). No nosso estudo 34 pacientes apresentavam respiração bucal ou mista e 23 destes, fazem ou fizeram uso de mamadeira ou chupeta, favorecendo o quadro de respiração oral.

Passarelli Mantovani et al. (2020) notaram que as cavidades nasais e oral são reservatórios bacterianos, o que favorece a transmissão de microrganismos potencialmente patogênicos para as vias aéreas inferiores. A passagem de bactérias da cavidade oral para os pulmões pode ocorrer por aspiração de patógenos presentes na saliva ou durante exames com uso de dispositivos como broncoscópios e tubos endotraqueais (Rivas Caldas e Boisrame, 2015), podendo incluir um objeto de higiene diária, a escova dental, além objetos de uso comum em

hábitos sucção não nutritiva (Passarelli Mantovani et al., 2019; Passarelli Mantovani et al., 2020).

Dos 15 pacientes que apresentavam doença pulmonar moderada ou grave, apenas 4 faziam a troca da escova quinzenal ou mensal. Há evidências que o uso prolongado de escovas dentais pode causar contaminação por vários microrganismos, entre eles, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, contribuindo para o agravamento da doença pulmonar (Wetzel et al., 2005; Karibassappa et al., 2002). Além disso, as bactérias orais relacionadas a doenças dentárias e periodontais também podem colonizar os pulmões, aumentando o risco de complicações (Bansal et al., 2013; Coffey et al., 2020).

Coffey et al. (2022), observaram em seu estudo (n= 71 adultos FC) que 63% dos participantes escovavam os dentes 02 vezes ao dia ou mais, apenas 36% usavam fio dental e uma proporção considerável de pacientes com FC não fazia a troca regular da escova de dentes (troca mensal=5,6%, troca no intervalo de 01 a 03 meses= 38% e mais de 06 meses=22,5%), não ia ao dentista com a frequência recomendada. Nossos resultados indicaram que os cuidados odontológicos, incluindo a troca da escova de dentes em curto intervalo de tempo, são importantes para prevenir ou minimizar o agravamento da doença pulmonar da FC, concordando com Passarelli Mantovani et al. (2019).

Estes achados foram comprovados por Hu et al. (2022), pois observaram que a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* foram identificados nas escovas de dentes de crianças com FC, antes e durante antibioticoterapia, concordando com os identificados em amostras de escarro. Estes achados demonstram que as escovas de dentes estavam contaminadas com patógenos antes e durante o tratamento com antibióticos e podem ser uma fonte potencial de reinfecções pulmonares.

Além disso, evidências de estudos de epidemiologia, microbiologia e biologia molecular estabeleceram uma ligação significativa entre o microecossistema oral e as doenças respiratórias, pois patógenos respiratórios primários podem ser encontrados em placas dentárias, bolsas periodontais e saliva, sugerindo que o microecossistema oral é uma fonte potencial de infecções e doenças respiratórias (Rivas Caldas et al., 2015a; To et al., 2020; Dong et al., 2022;).

Ferrazano et al. (2009 e 2012) observaram baixa prevalência de lesões de cárie e cálculo dental, mas uma alta prevalência de defeitos do esmalte dental de pacientes FC. Isso talvez ocorra devido a doença metabólica e uso contínuo de enzimas pancreáticas e antibióticos, outra possibilidade é a presença da proteína *CFTR* atua no tamponamento do esmalte dental para

sustentar o acréscimo mineral (Bronckers et al., 2010; Bronckers et al., 2015).

Bronckers et al. (2010), observaram que as células formadoras de osso e dentina expressam *CFTR*, principalmente intracelularmente, sugerindo que essa seja a explicação dos defeitos do esmalte dental serem mais frequentes em pessoas com diagnóstico de FC. Estes dados concordam com nossos resultados, que demonstram alta frequência de DDE, principalmente em pacientes que tem ao menos um alelo F508del. Outro aspecto interessante, é que os DDE estavam em maior quantidade em dentes permanentes, principalmente em dentes superiores anteriores, incluindo incisivos centrais, laterais e caninos. Por outro lado, somente 8 decíduos tinham alteração na superfície do esmalte. Poucos estudos analisaram os motivos da baixa prevalência de DDE em dentes decíduos. Azevedo et al. (2006) sugeriram que os defeitos no esmalte são susceptíveis a ocorrer apenas durante os primeiros anos de vida, além disso, especularam também que dentes formados em período embrionário não sofrem comprometimento, portanto, tem a formação do esmalte normal.

Sui et al. (2003) evidenciaram que o gene *CFTR* possui função importante no desenvolvimento do esmalte, uma vez que regula o pH durante a formação da estrutura. Deste modo, o pH baixo resulta em menos cálcio para a maturação dentária ocasionando em hipomineralização do esmalte. A acidose respiratória também intervém no pH causando um ambiente ácido e podendo induzir a hipomineralização.

Além disso, os DDE causam alterações na superfície dentária que podem predispor ao aparecimento de lesões de cárie, sensibilidade dentária, bem como afetar a saúde estética do paciente. Portanto, visitas regulares ao dentista podem minimizar estes danos e prevenir futuros desconfortos (Ferrazano et al., 2012).

A microbiota oral é extremamente diversificada, com mais de 700 espécies microbianas identificadas e desempenham importante papel na saúde bucal assim como na saúde geral (Zhang et al., 2022). Na saliva, alterações do fluxo, pH, capacidade tampão e composição iônica alteram o papel protetor e antibacteriano, assim favorecendo a ocorrência de inflamação no tecido bucal e danos aos tecidos dentais (Ferrazano et al. 2009; Nazaryan et al., 2019)

A presença de inflamação na boca, como as gengivites, pode ser um reservatório de microrganismos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* que podem não estar presentes na microbiota oral normal (Pawlaczyk-Kamienska, 2018). Além disso, a aspiração de bactérias orofaríngeas, incluindo as periodontais, pode influenciar negativamente o curso da doença pulmonar obstrutiva

crônica (Scannapieco &, Cantos, 2016). A negligência na higiene bucal e o uso de fármacos inalados somados podem contribuir para o desequilíbrio na saúde oral (von Kreijfelt et al., 2022).

Estes dados condizem com nossos resultados que demonstram que quanto maior o índice de inflamação gengival, maior foi a média de dias de hospitalização para antibioticoterapia endovenosa e de exacerbações da doença pulmonar. Nossos dados concordam com os resultados de Liu et al. (2012) e Fernandez et al. (2018), que concluíram que a higiene oral adequada pode reduzir o número de exacerbações na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que é a doença pulmonar na FC.

É importante ressaltar que o tempo de hospitalização pode estar relacionado ao índice de inflamação gengival, uma vez que pacientes internados podem ter uma predisposição a diminuir a frequência de higiene oral, seja por desestímulo ou, até mesmo, por incapacitação de realizar a escovação dentária da forma adequada, comprometendo a saúde bucal (Lages et al., 2014).

Os níveis de inflamação gengival foram mensurados em dois estudos constatando que crianças com FC possuíam níveis aumentados de gengivite quando comparadas ao grupo controle e ainda havia um maior sangramento à sondagem periodontal (Narang et al., 2003; Duruel et al., 2020). Por outro lado, embora o nível de acúmulo de placa fosse alto nesses indivíduos, Pawlacyzk-Kamienska et al. (2019) relataram que não houve pacientes com gengivites em níveis graves ou bolsas periodontais.

Além disso, estudos sobre microrganismos patogênicos da placa bacteriana subgengival, amostras orais, nasais e escarro de pacientes com FC e DPOC, mostrou que a presença do mesmo clone bacteriano em amostras de saliva, escarro e placa subgengival sugere uma ascendente ou descendente passagem de bactérias da cavidade oral para os pulmões, sugerindo a aspiração de secreções orais como uma das principais fontes da microbiota pulmonar na DPOC (Clayton et al., 2012; Smaldone et al., 1993; Rivas Caldas et al., 2015).

Dos 15 pacientes com a doença pulmonar avançada, 11 apresentavam índice de placa bacteriana 2 ou 3 e apenas um não era colonizado cronicamente por *Staphylococcus aureus*, que tende a ser a primeira bactéria a infectar as vias respiratórias de pacientes infantis com FC (Oliver, 2010). Os 15 pacientes apresentaram alguma cultura positiva para *Pseudomonas aeruginosa* que coloniza cronicamente até 80% dos adolescentes e jovens adultos com FC (Oliver, 2010).

Quando analisamos o índice de placa 3, percebemos um menor tempo de hospitalização quando comparados aos índices 1 e 2. Neste grupo também percebemos uma maior média de idade

para primeira cultura positiva de *Staphylococcus aureus*. De acordo com o Registro de Pacientes com Fibrose Cística (2019), o *S. aureus* é a bactéria com maior prevalência em idade precoce em pacientes com FC e que sua prevalência ultrapassa 50% em crianças menores de dois anos de idade, já no início da adolescência é quase 80%. Este fato talvez seja a explicação do menor tempo de hospitalização para o grupo com índice de placa 3.

Devido à insuficiência pancreática comum em pacientes com FC, muitos fazem o uso de enzimas pancreáticas e alimentação rica em carboidratos e gorduras, além do uso de suplementos que contêm níveis de glicose. Estes fatores associados podem predispor os pacientes a um elevado risco de desenvolvimento de cárie (Narang et al., 2003). Chi (2013) reportou que há 4 fatores que possam explicar o aparecimento de cárie em crianças e adolescentes com FC, sendo eles, a presença alta de *Streptococcus mutans* oral, doença do refluxo gastroesofágico, as dietas hipercalóricas e os defeitos de esmalte dentário. No entanto, em uma revisão sistemática elaborada por Chi et al. (2013) e estudos realizados por Ozler et al. (2022) e Pawlaczyk-Kamienska et al. (2018) mostraram que pacientes com FC possuíam uma baixa prevalência de cárie.

Apesar da frequência de cárie dental ter sido baixa na população estudada, não avaliamos a exposição à açúcares. Contudo, observamos que todos os pacientes tinham ao menos um alelo de classe I e II, classes essas em que há alteração significativa na quantidade e funcionamento da proteína *CFTR*, podendo causar porosidade na superfície do esmalte dentário, o que pode favorecer a presença de DDE, quadro presente em 10 pacientes dos 14 pacientes com cárie (Mishra et al., 2007; Lopes-Pacheco, 2020).

O uso de antibióticos parece também estar relacionado à diminuição do nível de *Streptococcus mutans* orais e, conseqüentemente, nível de cárie. Outra hipótese, mesmo que ainda não tenha sido estudada, é que pacientes com FC são instruídos a realizar uma melhor higienização oral para evitar infecções pulmonares (Chi, 2013).

Nosso estudo não apresentou diferença significativa entre a frequência de cárie em crianças e adolescentes, já que dos 14 pacientes ao total, 8 tinham idade inferior a 12 anos, corroborando com o estudo realizado por Chi em 2013. Além disso, Chi et al. (2018) relataram que a mudança no pH salivar, pela alteração na alimentação e hábitos, pode influenciar a frequência de cárie em adolescentes com FC, com isso, não há uma diferença significativa quando se compara aos adolescentes sem a doença, que possuem tendência ao maior índice de cárie.

Em relação ao desenvolvimento puberal percebemos que 8 pacientes possuíam um

atraso na puberdade. Estes dados condizem com estudos que evidenciam que pacientes com FC possuem uma tendência ao atraso puberal devido à baixa produção de hormônios sexuais, maturação deficiente do hipotálamo – gônada, estado nutricional e avanço na deterioração pulmonar (Bournez et al., 2012; Yen et al., 2013).

Os resultados deste estudo demonstram que a alteração no estágio de Tanner esperado foi semelhante para ambos os sexos, diferente dos achados de Lopes et al (2021), onde observaram que meninas com FC tinham atraso no desenvolvimento puberal mais evidente.

## 7 CONCLUSÃO

- A mordida aberta estava presente em 20,73% e destes, 76,47% eram respiradores bucais ou mistos.
- Dos 34 pacientes ao todo que eram respiradores bucais ou mistos, 67,64% tinham hábitos orais deletérios.
- Os defeitos de esmalte foram frequentes e afetaram principalmente os dentes permanentes superiores anteriores.
- A variante F508del parece estar relacionada com a formação de DDE, porém há necessidade de outros estudos para melhor compreensão dessa alteração.
- Gengivite também foi frequente e maiores índices de gengivite estavam associados ao maior tempo de hospitalização para tratamento de agudização da doença pulmonar.
- Pacientes com a doença pulmonar moderada ou grave não faziam a troca da escova dental regularmente, o que pode estar relacionado a uma contaminação por microrganismos patógenos.
- A prevalência de cárie foi baixa nos pacientes analisados.
- Os resultados deste estudo enfatizam a importância do cirurgião-dentista nas equipes multiprofissionais de atendimento de pacientes com FC, principalmente para pacientes hospitalizados.

## REFERÊNCIAS\*

Abu-Zahra R, Antos NJ, Kump T, Angelopoulou MV. Oral health of cystic fibrosis patients at a north american center: A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(3):e379-e384.

Almeida RR et. al. Ortodontia Preventiva e Interceptora: Mito ou Realidade? *Rev dent press ortodon ortop facial*. 1999; 4(6):87-108

Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child*. 1938; 56:344-399.

Angle EH. Classification of malocclusion. *Dent Cosmos*. 1899; 41:248-64

Athanazio RA, Silva Filho LVRF, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, Procianoy EDFA, Adde FV, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):219-245.

Azevedo TD, Feijó GC, Bezerra AC. Presence of developmental defects of enamel in cystic fibrosis patients. *J Dent Child* 2006; 73:159–63.

Bansal M, Khatri M, Taneja V. Potential role of periodontal infection in respiratory diseases—a review. *J Med Life*. (2013) 6:244–8

Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):442-8.

---

\* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed

Bournez M, Bellis G, Huet F. Growth during puberty in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of a French cohort. *Arch Dis Child*, 2012; 97: 714-20.

Bronckers A, Kalogeraki L, Jorna HJ, Wilke M, Bervoets TJ, Lyaruu DM, Zandieh-Doulabi B, Denbesten P, de Jonge H. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in maturation stage ameloblasts, odontoblasts and bone cells. *Bone*. 2010; 46(4):1188-96

Bronckers AL, Lyaruu DM, Guo J, Bijvelds MJ, Bervoets TJ, Zandieh-Doulabi B, Medina JF, Li Z, Zhang Y, DenBesten PK. Composition of mineralizing incisor enamel in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *Eur J Oral Sci*. 2015 Feb;123(1):9-16.

Catalán MA, Nakamoto T, Gonzalez-Begne M, Camden JM, Wall SM, Clarke LL, Melvin JE. Cftr and ENaC ion channels mediate NaCl absorption in the mouse submandibular gland. *J Physiol*. 2010; 588(Pt 4):713-24.

Chi D. L. Dental caries prevalence in children and adolescents with cystic fibrosis: a qualitative systematic review and recommendations for future research. *International journal of paediatric dentistry*; 2013 23(5), 376–386.

Chi, D. L., Rosenfeld, M., Mancl, L., Chung, W. O., Presland, R. B., Sarvas, E., Rothen, M., Alkhateeb, A., McNamara, S., Genatossio, A., Virella-Lowell, I., Milla, C., & Scott, J. Age-related heterogeneity in dental caries and associated risk factors in individuals with cystic fibrosis ages 6-20 years: A pilot study. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 2018; 17(6), 747–759

Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report, Bethesda, Maryland, 2020, Cystic Fibrosis Foundation. [(accessed on 11 September 2021)]. Available online: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report>).

Clarkson J, O'Mullane D. A modified DDE index for use in epidemiological studies of enamel defects. *J Dent Res* 1989; 68:445-450

Coffey N, O'Leary F, Burke F, Plant B, Roberts A, Hayes M. Self-reported dental attendance, oral hygiene habits, and dietary habits of adults with cystic fibrosis. *Spec Care Dentist*. 2022 Aug 27. doi: 10.1111/scd.12773.

Coffey N. O' Leary F, Burke F, Roberts A, Hayes M. Periodontal and oral health status of people with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Dent*. (2020) 103:103509. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103509

Commission on Oral Health Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. A review of developmental defects of enamel index (DDE Index). *Int Dent J* 1992; 42:411-26.

Costa M, Valentim AF, Becker HMG, Motta AR. Findings of multiprofessional evaluation of mouth breathing children. *Rev. CEFAC*. 2015 Maio – Jun; 17(3): 864-878.

Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472-4.

Culling B, Ogle R. Genetic counselling issues in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010; 11(2):75-9

Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nature Reviews Genetics* 2015; 16: 45–56.

Da Silva Modesto KB, de Godói Simões JB, de Souza AF, Damaceno N, Duarte DA, Leite MF, et al. Salivary flow rate and biochemical composition analysis in stimulated whole saliva of children with cystic fibrosis. *Arch Oral Biol* 2015; 60:1650–4.

De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(8):662-674.

Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-63.

Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Coeliakie-syndrom bei angeborener zystischer Pankreas fibromatose und Bronchiektasien (Celiac syndrome with congenital cystic fibromatosis of the pancreas and bronchiectasis). *Wien Med Wchnschr*. 1936; 86:753-756.

Ferrazzano GF, Orlando S, Sangianantoni G, Cantile T, Ingenito A. Dental and periodontal health status in children affected by cystic fibrosis in a southern Italian region. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 2009; (10):65-68.

Ferrazzano GF, Sangianantoni G, Cantile T, Amato I, Orlando S, Ingenito A. Dental enamel defects in Italian children with cystic fibrosis: an observational study. *Community Dent Health*. 2012 Mar;29(1):106-9. PMID: 22482260.

Gani F, Caminati M, Bellavia F, Baroso A, Faccioni P, Pancera P, et al. Oral health in asthmatic patients: a review: asthma and its therapy may impact on oral health. *Clin Mol Allergy*. (2020) 18:22. doi: 10.1186/s12948-020-00137-2

Gonçalves AC, Marson FA, Mendonça RM, Bertuzzo CS, Paschoal IA, Ribeiro JD, et al. Chloride and sodium ion concentrations in saliva and sweat as a method to diagnose cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; 95:443 -50.

Goetz D, Ren CL. Review of Cystic Fibrosis. *Pediatr Ann*. 2019 Apr 1;48(4): e154-e161. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução SS-SP nº 73 de 30 de julho de 2015. Protocolo Clínico de diretrizes terapêuticas e laboratorial em fibrose cística na fase III -PNTN).

Gois-Santos VT, Santos VS, Tavares CSS, Araújo BCL, Ribeiro KMN, Simões SM, Martins Filho PR. Association between deleterious oral habits and asthma in children: systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res.* 2022 Mar 14;36: e039.

Guo L, Feng Y, Guo HG, Liu BW, Zhang Y. Consequences of orthodontic treatment in malocclusion patients: clinical and microbial effects in adults and children. *BMC Oral Health.* 2016 Oct 28;16(1):112.

Gur M, Bar-Yoseph R, Diab G, Hanna M, Rozen G, Daud F, Keidar Z, Toukan Y, Masarweh K, Nir V, Gut G, Hakim F, Bentur L. Understanding the interplay between factors that influence bone mineral density in CF. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(10):2667-2673.

Hebestreit H, Arets HG, Aurora P, Boas S, Cerny F, Hulzebos EH, Karila C, Lands LC, Lowman JD, Swisher A, Urquhart DS; European Cystic Fibrosis Exercise Working Group. Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration.* 2015;90(4):332-51

Heimer MV, Tornisiello Katz CR, Rosenblatt A. Non-nutritive sucking habits, dental malocclusions, and facial morphology in Brazilian children: a longitudinal study. *Eur J Orthod.* 2008 Dec;30(6):580-5

Herman K, Kowalczyk-Zajac M, Pytrus T. Oral cavity health among cystic fibrosis patients: Literature overview. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(7):1147-1153

Howe RP, McNamara Jr JA, O'Connor KA. An examination of dental crowding and its relationship to tooth size and arch dimension. *Am J Orthod.* 1983; 83:363-373.

Hu H, Clothier N, Jacombs A, McKay K, Deva AK, Vickery K. Biofilm on Toothbrushes of Children with Cystic Fibrosis: A Potential Source of Lung Re-Infection after Antibiotic Treatment? *Materials (Basel)* 2022; 15(6):2139.

Imbaud TCS, Mallozi MC, Domingos VBTC, Solé D. Frequency of rhinitis and orofacial disorders

in patients with dental malocclusion. *Rev paul pediatr.* 2016; 34 (2): 184-88.

Jones A, Fay KJ, Burr LM, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD003537.

Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1968; 279(2):65-9.

Karibasappa GN, Nagesh L, Sujatha BK. Assessment of microbial contamination of toothbrush head: An in vitro study. *Indian J Dent Res* 2011; 22:2-5.

Kerem E, Corey M, Kerem B, Durie P, Tsui LC & Levison H (1989). Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. *Journal of Pediatrics*, 114: 767-773.

Knowles MR, Gatzky JT, Boucher RC. Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 1981; 305:1489-95.

Kopelman, H., Forstner, G., Durie, P. and Corey, M. Origins of chloride and bicarbonate secretory defects in the cystic fibrosis pancreas, as suggested by pancreatic function studies on control and CF subjects with preserved pancreatic function. *Clin. Invest Med.* 1988; 12, 207-211

Lages VA, Moita Neto JM, Mello PMV de C, Mendes RF, Prado Júnior RR. O efeito do tempo de internação hospitalar sobre a saúde bucal. *RBPS [Internet].* 2015; 16(2).

Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(1):35-49

Lombardo G, Vena F, Negri P, Pagano S, Barilotti C, Paglia L, et al. Worldwide prevalence of malocclusion in the different stages of dentition: a systematic review and meta-analysis. *European*

Journal of Paediatric Dentistry 2020;21(2):115-22.

Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol.* 2020; 10:1662.

Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(3):1621-1627.

Mishra A, Greaves R, Massie J. The limitations of sweat electrolyte reference intervals for the diagnosis of cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Biochem Rev.* 2007; 28:60-76.

Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med.* 2008;10(12):851-68.

Moursi AM, Fernandez JB, Daronch M, Zee L, Jones CL. Nutrition and oral health considerations in children with special health care needs: Implications for oral health care providers. *Pediatr Dent.* 2010; 32(4):333–342.

Narang A, Maguire A, Nunn JH, Bush A. Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Arch Dis Child* 2003; 88:702–707.

Nunes MCP, Casati MZ, Villapando KT, Cirano FR. Contribuição do estudo do biofilme dentário para o tratamento das doenças periodontais. *Rev. Inst. Cienc. Saude* 2007; 25 (1): 55- 61.

Nyvad B, Machiulskiene V, Baelum V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Res* 1999; 33:252–260.

O'Leary, TJ; Drake RB; Naylor JE. The plaque control record. *Journal of Periodontology* 1972, v.43, n.1, p.38,

Oliver A. Mutators in cystic fibrosis chronic lung infection: prevalence, mechanisms, and consequences for antimicrobial therapy. *Int J Med Microbiol* 2010; 300: 563–572.

Organização Mundial da Saúde. Fichas de avaliação. In: World Health Organization. Oral health surveys basic methods. 4<sup>th</sup> ed. Geneva: WHO; 1997. 21-50.

O'Sullivan BP, Freedman S.D. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373:1891–1904.

Ozsin-Ozler C, Duruel O, Pinar A, et al. Dental caries and associated salivary biomarkers in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(11):2839-2846

Parker CD, Nanda RS, Currier GF. Skeletal and dental changes associated with the treatment of deep bite malocclusion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;107(4):382 – 93.

Passarelli Mantovani R, Sandri A, Boaretti M, Grilli A, Volpi S, Melotti P, Burlacchini G, Lleò MM, Signoretto C. Toothbrushes may convey bacteria to the cystic fibrosis lower airways. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1647036.

Passarelli Mantovani R, Sandri A, Boaretti M, Burlacchini G, Li Vigni V, Scarazzai M, Melotti P, Signoretto C, Lleo MM. Longitudinal monitoring of sinonasal and oral bacterial reservoirs to prevent chronic lung infection in people with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020; 25; 6(3):00115-2020.

Pawlaczyk-Kamieńska T, Borysewicz-Lewicka M, Śniatała R, Batura-Gabryel H, Cofta S. Dental and periodontal manifestations in patients with cystic fibrosis - A systematic review. *J Cyst Fibros.* 2019;18(6):762-771.

Quinton PM. Chloride Impermeability in cystic fibrosis. *Nature.* 1983; 301:421---2

Quinton PM. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB J* 1990;4: 2709–2717.

Quirynen M, Dadamio J, Van den Velde S, et al. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *J Clin Periodontol.* 2009;36:970–975

Qvist T, Pressles VO, Thomsen M, Skov M, Iversen TL. Nontuberculous Mycobacterial Disease Is Not a Contraindication to Lung Transplantation in Patients with Cystic Fibrosis: A Retrospective Analysis in a Danish Patient Population, *Transplantation Proceedings*. 2013; 45 (1): 342-345

Reichert, I., Figel, P. & Winchester, L. Orthodontic treatment of anterior open bite: a review article—is surgery always necessary? *Oral Maxillofac Surg* 2014; 18, 271–277.

Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística--do pediatra ao especialista [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78 Suppl 2:S171-S186.

Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Annu Rev Biochem*. 2008; 77:701–726.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon NOA, Rozmahel R, Grzelczak Z, Tsui, LC. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.

Rivas Caldas R, Boisrame S. Upper aero-digestive contamination by *Pseudomonas aeruginosa* and implications in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 6–15.

Rivas Caldas, R., Le Gall, F., Revert, K., Rault, G., Virmaux, M., Gouriou, S., et al. *Pseudomonas aeruginosa* and Periodontal Pathogens in the Oral Cavity and Lungs of Cystic Fibrosis Patients: A Case-Control Study. *J. Clin. Microbiol.* 53, 1898–1907.  
doi:10.1128/jcm.00368-15

Robinson PG, Deacon SA, Deery C et al. Manual versus powered toothbrushing for oral health. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 18(2): CD002281

Rogan MP, Stoltz DA, Hornick DB. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator intracellular processing, trafficking, and opportunities for mutation-specific treatment. *Chest* 2011; 139:1480–1490.

Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, et al. Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 154:183–8.

Scannapieco FA, Cantos A. Oral inflammation and infection, and chronic medical diseases: implications for the elderly. *Periodontol 2000*. 2016 Oct;72(1):153-75.

Sheridan MB, Hefferon TW, Wang N, Merlo C, Milla C, Borowitz D, Green ED, Mogayzel Jr PJ, Cutting GR. *CFTR* transcription defects in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients with only one mutation in the coding region of *CFTR*. *J Med Genet*. 2011; 48: 235-241.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51-75

Simson JA, Fenters R, Chao J. Electron microscopic immunostaining of kallikrein in rat submandibular glands. *J Histochem Cytochem*. 1983; 31: 301–306

Sui W, Boyd C, Wright JT. Altered pH regulation during enamel development in the cystic fibrosis mouse incisor. *J Dent Res* 2003; 82:388-392.

Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health: a review. *Aust Dent J*. (2010) 55:128–33. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01226.x

To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., et al. (2020). Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses during Infection by SARS-CoV-2: an Observational Cohort Study. *Lancet Infect. Dis*. 20, 565–574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1

Von Kreijfelt G, Vissink A, de Vries T. Gebitsschade door inhalatiemedicatie [Damage to teeth and oral mucosa caused by inhaled drugs: you can prevent it]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2022 Jul 19;166: D6753.

Wetzel WE, Schaumburg C, Ansari F, Kroeger T, Sziegoleit A. Microbial contamination of toothbrushes with different principles of filament anchoring. *J Am Dent Assoc* 2005; 136:758-65.

Yahiro J, Nagato T. Distribution of kallikrein in striated duct cells of monkey submandibular glands. *Arch Oral Biol.* 2002; 47: 631–635.

Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;2012(7):CD002991.

Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2013; 162(3):530-535.

Zhang Z, Chen J. Atomic Structure of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Cell.* 2016;167(6):1586-1597.e9.

Zhang M, Whiteley M, Lewin GR. Polymicrobial Interactions of Oral Microbiota: a Historical Review and Current Perspective. *mBio.* 2022 Jun 28;13(3):e0023522.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento

#### FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA - UNICAMP PÓS - GRADUAÇÃO EM ESTOMATOPATOLOGIA

**Pesquisa:** Associação da saúde oral com as manifestações e gravidade da fibrose cística

**Mestranda:** Ana Carolina Evangelista Colafêmina

**Orientador:** Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes

**Senhores pais ou responsáveis,**

Estamos realizando uma pesquisa com o objetivo de conhecer o estado da saúde bucal dos nossos pacientes com diagnóstico de fibrose cística e para isso o paciente passará por consulta odontológica e fará os seguintes procedimentos:

A pesquisadora responsável irá avaliar sua [do seu(a) filho(a)] saúde bucal, orientá-lo sobre a higiene bucal e encaminhá-lo para tratamento odontológico quando necessário. Todos os exames serão realizados no Hospital de Clínicas da UNICAMP, conforme rotina do Ambulatório de Fibrose Cística do HC UNICAMP. Além disso, pretendemos fazer algumas perguntas ao paciente ou responsável, através de um questionário. O paciente poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo a ele ou à família dele. A avaliação será feita gratuitamente e todas as informações fornecidas serão de uso confidencial. Os procedimentos propostos não oferecem risco à saúde ou dor.

Se houver qualquer dúvida, você poderá entrar em contato com a Dra Aline Cristina Gonçalves durante o atendimento ambulatorial com a Equipe Multiprofissional de Fibrose Cística da Unicamp ou por telefone (19) 96451474, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da UNICAMP, no telefone (19) 3788-8936.

( ) AUTORIZO                      ( ) NÃO AUTORIZO

Declaro ter lido e entendido todas as informações acima relacionadas, não havendo nenhuma dúvida quanto ao que será realizado nessa pesquisa. Portanto, concordo em participar desse estudo.

Campinas, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_202\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nome completo do paciente e assinatura do mesmo

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável legal da criança ou do adolescente e assinatura do mesmo

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE 2 – Ficha clínica

DATA: \_\_/\_\_/202\_\_.

### IDENTIFICAÇÃO

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

D. Nasc.: / / Idade: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Endereço : \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_

### PARÂMETROS GENÉTICOS

Gênero: ( ) Feminino ( ) Masculino

Variantes: \_\_\_\_\_ Consanguinidade: \_\_\_\_\_

\_Familiar FC: \_\_\_\_\_

Ascendência: ITALIANO-1 ; PORTUGUÊS- 2; ESPANHOL- 3; ALEMÃO- 4; AFRICANO- 5;

JAPONÊS- 6; OUTROS- 7; DESCONHECE-8

### HISTÓRIA PREGRESSA (?)

#### PRÉ-NATAL

A mãe teve alguma alteração durante a gravidez? ( ) não ( ) sim. Qual? \_\_\_\_\_

A mãe teve orientação odontológica durante a gravidez? ( ) não ( ) sim

#### NATAL

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ Idade Gestacional: \_\_\_\_\_ Ápgar: \_\_\_\_\_ ( ) Cesária ( ) Normal

#### PÓS-NATAL

Foi amamentado no peito? ( ) não ( ) sim. Se sim durante quanto tempo? \_\_\_\_\_

Idade diag FC? \_\_\_\_\_ 1º IRT: \_\_\_\_\_ 1º IRT: \_\_\_\_\_

### MANIFESTAÇÕES DA FC e TRATAMENTO

( ) D. Panc ( ) D. Hepática ( ) Intolerancia Oral a Glicose ( ) Diabetes Relacionado a FC

( ) Baixa densidade mineral óssea ( ) ( ) DRGE ( ) D. Pulmonar

( ) Colonizado por: \_\_\_\_\_

Fez alguma cirurgia? ( ) não ( ) sim Qual? \_\_\_\_\_

**Medicamentos:** ( ) Enzimas. Data início \_\_\_\_\_ ( ) Insulina. Data início \_\_\_\_\_

( ) Inibidor de bomba de prótons ( ) Ácido ursodesoxicólico. Data início \_\_\_\_\_ ( ) Suplemento alimentar

( ) Kanakion. Data início \_\_\_\_\_ ( ) Antibióticos. Data início \_\_\_\_\_ ( ) Pulmozyme. Data início \_\_\_\_\_

( ) Corticóide. Data início \_\_\_\_\_

Hospitalizado nos últimos 03 anos? ( ) não ( ) sim. Motivo: \_\_\_\_\_

Exacerbações pulmonares os últimos 03 anos \_\_\_\_\_

**Alergia:** ( ) não ( ) sim. \_\_\_\_\_

Vacinação em dia? ( ) não - Quais? \_\_\_\_\_ ( ) sim

Infecção por SARS CoV-2? ( ) não ( ) sim. Em 2020 ( ) ou 2021 ( )

**EXAME CLÍNICO****EXAME FÍSICO GERAL**

Altura: \_\_\_\_\_ m Peso: \_\_\_\_\_ kg Temp. corporal: \_\_\_\_\_ °C FC: \_\_\_\_\_ bpm. FR: \_\_\_\_\_ ipm Sat. O2: \_\_\_\_\_ %

Desenvolvimento Puberal de Tanner (ver consulta endocrino): \_\_\_\_\_

- Alteração na visão ( ) não ( ) sim, Qual? \_\_\_\_\_
- Alteração otorrino ( ) Pólipos nasais ( ) Sinusite ( ) Cirurgia
- Alteração na audição ( ) não ( ) sim, Qual? \_\_\_\_\_
- Alteração na fonação ( ) não ( ) sim, Qual? \_\_\_\_\_
- Alteração no andar ( ) não ( ) sim, Qual? \_\_\_\_\_
- Dificuldade motora ou física ( ) não ( ) sim, Qual? \_\_\_\_\_
- Alteração na pele e anexos ( ) não ( ) sim, Qual? \_\_\_\_\_

**Extra oral**

Gânglios linfáticos: ( ) normal ( ) alterado: \_\_\_\_\_

Selamento labial: ( ) adequado ( ) inadequado Respiração: ( ) nasal ( ) bucal ( ) mista

Interposição do Lábio: ( ) Superior ( ) Inferior Tonicidade do Lábio Superior e Inferior: ( ) Hiper ( ) Hipo ( ) Normal

Mastigação: ( ) Unilateral direita ( ) Unilateral esquerda [ ] Bilateral

ATM: ( ) normal ( ) alterado: \_\_\_\_\_

**Intra oral**

Tecido mole: ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_

Freio labial sup., inf. e lingual: ( ) normal ( ) alterado: \_\_\_\_\_

Língua: ( ) normal ( ) macroglossia ( ) saburrosa ( ) fissurada ( ) glossite migratória benigna ( ) anquiloglossia

( ) Deglutição atípica ( ) Interposição da Língua

Tonsilas palatinas: ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_

Palato mole e duro: ( ) normal ( ) alterado \_\_\_\_\_

**DENTAL**

Retenção prolongada: \_\_\_\_\_

Problemas na seqüência de esfoliação/erup: \_\_\_\_\_

Dentes decíduos anquilosados ( ) não ( ) sim, Obs: \_\_\_\_\_

Anomalias dentárias: Forma ; Tamanho ; Número \_\_\_\_\_ Hist. familiar?

**Avaliação dos Defeitos do Esmalte dental por foto/ exame clínico**

<b>Defeitos do esmalte dental</b>	<b>Examinador 1/ Dentes</b>	<b>Examinador 2 / Dentes</b>	<b>Examinador 3/ Dentes</b>
Opacidade			
Descalcificação			
Hipoplasia			

**Índice DDE modificado (Ferrazano et al., 2009)**

0 Normal

1 Opacidades demarcadas branco / creme

2 Opacidades demarcadas amarela/marron

3 Opacidades de linhas difusas

4 Opacidades irregulares difusas

5 Opacidades confluentes difusas

6 Opacidades difusas confluentes / irregulares com hipoplasia falta de esmalte

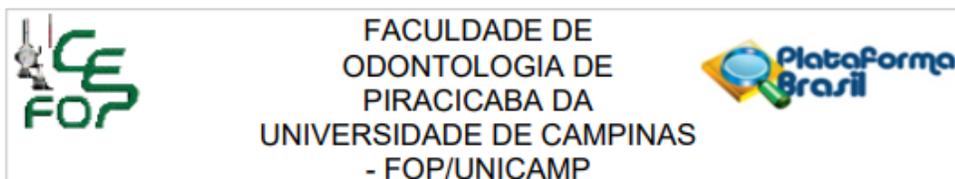
7 Poços de hipoplasia

8 Hipoplasia sem esmalte

9 Quaisquer outros defeitos

## ANEXOS

## ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Associação da saúde oral com as manifestações e gravidade da Fibrose Cística em pacientes atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Pesquisador:** ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 66664523.5.0000.5418

**Instituição Proponente:** Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.874.749

**Apresentação do Projeto:**

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir do último parecer e dos dados e arquivos da última versão apresentada.

A EQUIPE DE PESQUISA citada na capa do projeto de pesquisa inclui ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA (Cirurgiã – Dentista, Mestranda no PPG em Estomatopatologia da FOP-UNICAMP, Pesquisadora responsável, Orientanda), CECÍLIA REGINA GONZAGA FRAZATTO (Cirurgiã – Dentista, Mestranda no PPG em Estomatopatologia da FOP-UNICAMP), CAMILA REAL DELEGÁ RODRIGUES (Cirurgiã – Dentista, Doutoranda no PPG em Estomatopatologia da FOP-UNICAMP), ALINE CRISTINA GONÇALVES (Cirurgiã – Dentista, Pós-Doutorado no Departamento de Diagnóstico Oral da FOP-UNICAMP, Coorientadora), MARCIO AJUDARTE LOPES (Cirurgião – Dentista, Docente Titular da área de Semiologia da FOP-UNICAMP, Orientador), o que é confirmado na declaração dos pesquisadores e na PB. Projeto de pesquisa de mestrado do PPG em Estomatopatologia da FOP-UNICAMP

**Endereço:** Av.Limeira 901 Caixa Postal 52, Prédio Administrativo, Segundo Piso, Setor de Secretarias de Ensino  
**Bairro:** Areião **CEP:** 13.414-903  
**UF:** SP **Município:** PIRACICABA  
**Telefone:** (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA DE  
PIRACICABA DA  
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS  
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 5.874.749

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLeresposta.pdf	16:45:34	EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaraInstituicao.pdf	01/02/2023 16:45:02	ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito
Outros	61Anexo_2.pdf	18/01/2023 11:13:23	ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito
Outros	61Anexo_1.pdf	18/01/2023 11:12:01	ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito
Outros	61Anexo.pdf	18/01/2023 11:10:47	ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaraPesquisadores.pdf	18/01/2023 11:08:29	ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	18/01/2023 11:08:04	ANA CAROLINA EVANGELISTA COLAFEMINA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PIRACICABA, 02 de Fevereiro de 2023

Assinado por:  
jacks jorge junior  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Limeira 901 Caixa Postal 52, Prédio Administrativo, Segundo Piso, Setor de Secretarias de Ensino  
**Bairro:** Areião **CEP:** 13.414-903  
**UF:** SP **Município:** PIRACICABA  
**Telefone:** (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br

## ANEXO 2 – Relatório de Similaridade

## ASSOCIAÇÃO DA SAÚDE ORAL COM AS MANIFESTAÇÕES E GRAVIDADE DA FIBROSE CÍSTICA

## RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

<b>16%</b>	<b>14%</b>	<b>6%</b>	<b>%</b>
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

## FONTES PRIMÁRIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.unicamp.br</b> Fonte da Internet	<b>7%</b>
<b>2</b>	<b>repositorio.unb.br</b> Fonte da Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>. . . "Mês Nacional de Conscientização da Fibrose Cística no Brasil", Visão Acadêmica, 2019</b> Publicação	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>acervodigital.ufpr.br</b> Fonte da Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>5</b>	<b>docplayer.com.br</b> Fonte da Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>6</b>	<b>repositorio.bc.ufg.br</b> Fonte da Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	<b>doczz.net</b> Fonte da Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>www.fibrocis.com.br</b> Fonte da Internet	<b>&lt;1%</b>