

FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA



Colonização bacteriana em doentes portadores de fenda lábio-palatina com necessidade ortodôntica

Revisão sistemática e meta-análise

Liliana Correia

Orientador: Prof. Doutor Francisco do Vale

Coorientador: Prof.^a Doutora Ana Luísa Maló de Abreu

Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra

2018

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Colonização bacteriana em doentes portadores de fenda lábio-palatina com necessidade ortodôntica

Revisão sistemática e meta-análise

Correia L*, Vale F**, Maló A***

*Aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da FMUC

** Coordenador da Pós-Graduação de Ortodontia da FMUC

*** Co-coordenadora da Pós-Graduação de Ortodontia da FMUC

Área de Medicina Dentária, FMUC, Coimbra – Portugal

Avenida Bissaya Barreto, Bloco de Celas

3000–075 Coimbra

Tel.: +351 239 484 183

Fax.: +351 239 402 910

Endereço eletrónico: liliana_crr@hotmail.com

Resumo

Introdução: A fenda lábio-palatina é a malformação congênita mais prevalente da cabeça e pescoço. Os doentes portadores de fenda lábio-palatina poderão apresentar um conjunto de fatores que aumentam a predisposição à colonização bacteriana. O tratamento ortodôntico em doentes sem fenda lábio-palatina conduz ao aumento da proporção e quantidade de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* salivares.

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática com meta-análise para determinar se doentes portadores de fenda lábio-palatina apresentam maior predisposição para a colonização oral por *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus*, durante o tratamento ortodôntico, comparativamente a doentes sem esta patologia.

Materiais e métodos: Foi efetuada uma pesquisa nas seguintes bases de dados eletrónicas primárias e secundárias MEDLINE/Pubmed, Embase, LILACS, Cochrane Library, B-on, Web of Science e EBSCO. Como palavras-chave usaram-se os termos em inglês: "cleft lip" AND/OR "cleft palate" AND "streptococcus mutans" AND/OR "lactobacillus" AND "orthodontics". Os limites estabelecidos foram artigos em inglês, estudos realizados em humanos e artigos publicados até outubro de 2017.

Resultados: Dos 19 estudos inicialmente identificados, 9 artigos foram considerados como potencialmente relevantes. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 7 foram eliminados. Os 2 artigos aceites, foram incluídos neste estudo.

Conclusão: Doentes com fenda lábio-palatina apresentam menor percentagem de colonização por *Streptococcus mutans*, não havendo diferenças estatisticamente significativas para *Lactobacillus*, durante o tratamento ortodôntico, relativamente aos doentes que não possuem esta patologia.

Palavras-chave: Revisão sistemática, Fenda lábio-palatina, *S. mutans*, *Lactobacillus*, tratamento ortodôntico.

Abstract

Introduction: Cleft lip and palate is the most prevalent congenital malformation of the head and neck. Cleft lip and palate patients can present several factors which can predispose to oral bacterial colonization. Orthodontic treatment in patients without cleft lip and palate increases the proportion and quantity of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* in saliva.

Objective: To conduct a systematic review with meta-analysis to assess if cleft lip and palate patients present a higher predisposition to oral colonization with *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus*, during orthodontic treatment, relatively to patients without this pathology.

Methods: A research was developed over the following primary and secondary electronic data bases: MEDLINE / PubMed, Embase, LILACS, Cochrane Library, B-on, Web of Science e EBSCO. A search strategy was made using the English terms: "cleft lip" AND/OR "cleft palate" AND "streptococcus mutans" AND/OR "lactobacillus" AND "orthodontics". The limits established were articles in English, published up to October 2017 and studies performed in humans.

Results: In this review, a total of 19 articles were identified, 9 of which were considered potentially relevant. After applying the inclusion and exclusion criteria, 7 publications were excluded. The 2 selected articles were included in this study.

Conclusion: Cleft lip and palate patients present a lower predisposition to oral colonization with *Streptococcus mutans*, during orthodontic treatment, when compared to patients without this pathology. There is no significant statistical difference between the risk of cleft lip and palate patients being colonized by *Lactobacillus* during orthodontic treatment in relation to patients without this pathology.

Keywords: Systematic review, Cleft lip and palate, *S. mutans*, *Lactobacillus*, orthodontic treatment.

Índice geral

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. FENDA LABIAL E/OU PALATINA	1
1.1.2. Classificação.....	2
1.1.3. Tratamento.....	3
1.2. ECOSISTEMA ORAL	7
1.2.1. A saliva: composição e funções	8
1.2.2. Colonização por microrganismos	8
1.2.3. Etiopatogenia da cárie dentária	9
1.2.4. Fatores que influenciam o risco de cárie nos doentes portadores de FLP. 11	
2. OBJETIVO	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 TIPOS DE ESTUDOS	16
3.2 TIPOS DE PARTICIPANTES.....	16
3.3 TIPO DE INTERVENÇÃO	16
3.4 TIPOS DE RESULTADOS	16
3.5 ESTRATÉGIA DE PESQUISA	17
3.6 AVALIAÇÃO QUALITATIVA DOS RESULTADOS	17
3.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS	18
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	28
7. AGRADECIMENTOS.....	29
8. BIBLIOGRAFIA.....	30
9. ANEXOS	32

Índice de figuras e tabelas

I. Figuras

Figura 1 - Prevalência de fenda lábio-palatina na Pós-graduação de Ortodontia da FMUC.....	3
Figura 2 - Cronologia do tratamento cirúrgico da fenda lábio-palatina	4
Figura 3 – Doente do CHUC portador de FLP antes e após colocação de molde naso-alveolar.....	5
Figura 4 - Cirurgia de enxerto ósseo alveolar. Pré-operatório e pós-operatório imediato.....	6
Figura 5 - Diagrama dos resultados da pesquisa eletrónica por base de dados	19
Figura 6 –Diagrama da metodologia utilizada para a seleção dos estudos.....	19
Figura 7 - <i>Forest plot</i> da meta-análise representando o logaritmo <i>odds ratio</i> e o intervalo de confiança de 95% para a proporção de <i>S. mutans</i> em doentes durante o tratamento ortodôntico.....	23
Figura 8 - <i>Forest plot</i> da meta-análise representando o logaritmo <i>odds ratio</i> e o intervalo de confiança de 95% para a proporção de <i>Lactobacillus</i> em doentes durante o tratamento ortodôntico.....	23

II. Tabelas

Tabela I – Publicações potencialmente relevantes, mas não selecionadas	20
Tabela II – Resultados dos estudos incluídos.....	21
Tabela III - Questões de avaliação da validade de um estudo Cohort	32
Tabela IV - Avaliação da validade dos estudos de Cohort selecionados realizada pelas fichas CASP.	32

1. Introdução

1.1. Fenda labial e/ou palatina

A fenda labial com ou sem fenda palatina (FLP) é a malformação congénita mais comum da cabeça e pescoço(1). As fendas orofaciais não associadas a síndromes incluem fenda labial, fenda lábio-palatina e fenda palatina(2).

A prevalência global de fendas orofaciais é de 1 em cada 700 nados-vivos(2). Há, no entanto, variações na incidência de acordo com a origem geográfica, etnia e raça, exposição ambiental e status socioeconómico(1, 2). Assim, de acordo com dados epidemiológicos, a população asiática é aquela que apresenta maior incidência de fendas orofaciais e a população africana a que menos frequentemente apresenta casos de fenda orofacial(2, 3).

O desenvolvimento facial fetal é um processo complexo, iniciado na 4ª semana de gestação, na região do estomodeo, ao redor do qual se formam proeminências e sulcos, cuja diferenciação origina as diferentes estruturas que formam a face(4, 5).

Na 5ª semana de gestação formam-se os processos nasais mediais e laterais. Os processos nasais mediais/internos originam a porção medial do maxilar superior, o lábio superior e o palato primário. A fusão dos processos nasais laterais/externos e dos processos maxilares resulta na formação das regiões laterais do maxilar(5).

Durante a 6ª semana gestacional ocorre a aproximação e fusão dos processos nasais mediais, entre si e com os processos maxilares, ao nível da linha mediana. Assim, irá formar-se um maciço celular mesenquimatoso o qual dará origem ao lábio superior e ao palato primário, encerrado o arco maxilar superior. É ainda durante a 6ª semana de gestação que os processos nasais laterais se movem até entrarem em contacto com os processos maxilares. Falhas a este nível originam fendas do lábio e alvéolo(4, 5).

Na 7ª semana de gestação originam-se duas proeminências na cavidade oral, de ambos os lados do maxilar, as cristas (septos ou processos) palatinas(5).

A formação do palato secundário acontece entre a 5ª e a 12ª semanas de embriogénese, pela fusão das cristas palatinas. Este processo tem um gradiente ântero-posterior, terminando com a fusão da úvula. A ocorrência de erros nesta fase do

desenvolvimento fetal, principalmente entre a 6^a e a 9^a semanas, resulta em fendas palatinas(4, 5).

As causas para FLP isolada, isto é, não associada a síndromes, permanecem ainda por esclarecer. Sabe-se, no entanto, que a combinação de fatores genéticos e ambientais poderá estar na sua origem(6).

A identificação genética para o aparecimento de FLP já se encontra estabelecida, sendo os genes *IRF6*, *PAX9*, *MSX1*, *ch8q24*, *VAX1*, *FGFR2* e *BMP4* considerados como os principais genes predisponentes para o desenvolvimento desta condição(6, 7).

Vários fatores ambientais podem estar envolvidos no desenvolvimento de fendas orofaciais tais como o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas durante a gravidez, bem como o uso de esteróides, anti-epiléticos, retinóides, deficiências nutricionais ou diabetes durante a gestação(6).

Segundo Goodacre e col., o risco de pais não portadores de FLP que têm um filho com FLP não sindrômica virem a ter outro filho com fenda é de 4%, já caso tenham dois filhos com fenda FLP o risco ascende a 9%(8). Do mesmo modo, se um dos pais possui FLP não sindrômica tem 4% de probabilidade de vir a ter um filho com FLP(6, 8).

A FLP está associada ao desenvolvimento de diversas condições patológicas, nomeadamente problemas auditivos e respiratórios, distúrbios do sono, alterações da fala e dificuldades na alimentação(3).

Doentes portadores de FLP devem, desde cedo, ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar que inclua, entre outras especialidades: ortodontia, pediatria, cirurgia maxilofacial, terapia da fala, pedopsiquiatria e otorrinolaringologia. Uma abordagem multidisciplinar é fundamental para garantir que a criança obtenha um tratamento completo e coordenado(1).

1.1.2. Classificação

Várias classificações de FLP têm sido sugeridas ao longo dos anos, mas de uma forma geral considera-se a localização, lateralidade, severidade, extensão e presença de tecido anormal na classificação do tipo de fenda(1).

Spina em 1973 propôs uma classificação para a FLP utilizando, para tal, um ponto de referência anatómico, o forame incisivo. Assim sendo, as fendas orofaciais classificam-se em(9):

- Fendas pré-forame: fenda labial que pode ser unilateral, bilateral ou mediana e ainda completa ou incompleta;

- Fendas transforame: envolvem o lábio, o alvéolo dentário e todo o palato duro. Podem ser unilaterais ou bilaterais;
- Fendas pós-forame: fenda palatina. Mediana que pode atingir a úvula ou demais partes do palato duro e mole;
- Fendas raras da face.

Uma classificação, baseada no desenvolvimento embrionário, foi proposta por Millard em 1976 e, segundo esta classificação, as fendas podem dividir-se em(10):

- Fendas do palato primário: atingem o lábio e o alvéolo dentário, podem ser unilaterais ou bilaterais e ainda completas ou incompletas;
- Fendas do palato secundário: afetam o palato duro e mole, localizando-se medianamente. Podem ser completas ou incompletas;
- Fendas do palato primário e secundário: localizadas no palato duro, alvéolo dentário e lábio. Podem ser unilaterais ou bilaterais;
- Fendas atípicas.

A prevalência encontrada pela pós-graduação em Ortodontia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), para os diferentes tipos de FLP, encontra-se descrita na figura 1(7).

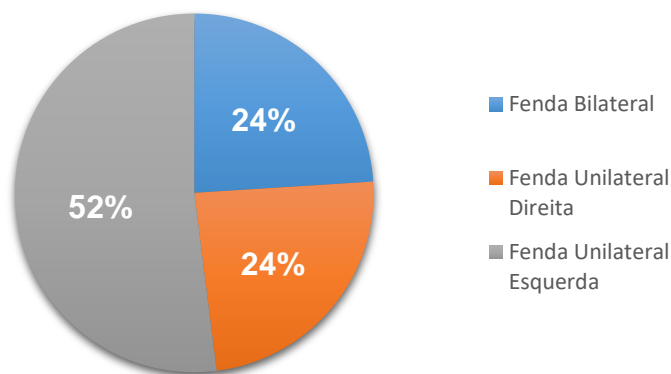


Figura 1 - Prevalência de fenda lábio-palatina na Pós-graduação de Ortodontia da FMUC. Retirado de Albergaria, Vale e col., 2015.

1.1.3. Tratamento

A cronologia do tratamento dos doentes portadores de FLP está sumarizada na figura 2(6, 7, 11).

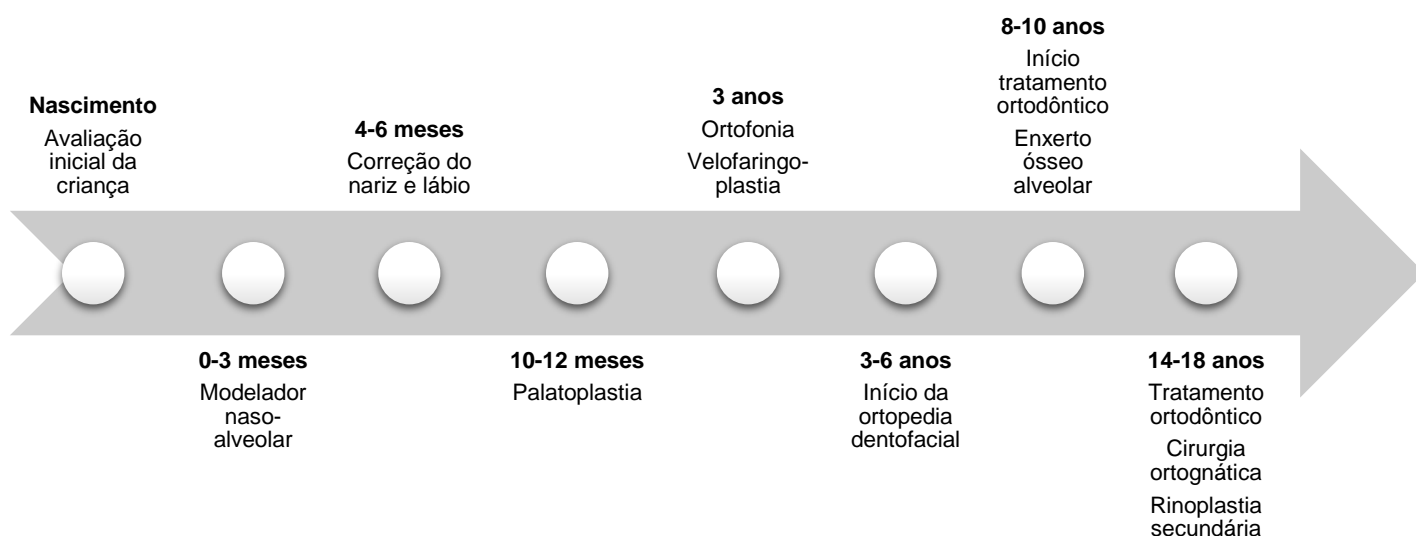


Figura 2 - Cronologia do tratamento cirúrgico da fenda lábio-palatina.

1.1.3.1. Avaliação inicial do doente

Assim que a criança portadora de FLP nasce, é de primordial importância assegurar a sua correta alimentação e avaliar as principais morbilidades associadas à fenda orofacial(6).

Uma equipa multidisciplinar é necessária para definir o complexo plano de tratamento destes doentes bem como assegurar a instrução dos pais acerca dos cuidados necessários(1, 12).

1.1.3.2. Tratamento primário

Não existe referência na literatura de um protocolo cirúrgico *Gold Standard* no tratamento destes doentes. Assim como cada fenda varia nas suas características e severidade, também os protocolos de tratamento variam de acordo com as diferentes equipas médicas(6, 13).

O objetivo principal do tratamento cirúrgico inicial é minimizar o estigma da presença da fenda, restaurar a função normal da linguagem e audição e promover o crescimento e desenvolvimento psicossocial normais(6).

A primeira cirurgia deve realizar-se após os padrões alimentares da criança estarem estabelecidos e o peso à nascença ser recuperado(6).

1.1.3.2.1. Ortopedia pré-cirúrgica

A presença de uma fenda transversalmente muito larga irá dificultar a sua reparação, implicando demasiada tensão no seu encerramento. O excesso de tensão pode originar o colapso labial com conseqüente implicação no crescimento maxilar sagital e o surgimento de cicatrizes(1).

A ortopedia pré-cirúrgica irá permitir o estreitamento da fenda, pela aproximação dos limites da mesma, com alinhamento das margens alveolares, diminuição da deformação do nariz e aproximação dos segmentos labiais antes da cirurgia(3, 11).

Esta abordagem terapêutica inclui colagem com fita adesiva do lábio e moldagem naso-alveolar (figura 3)(3).

A moldagem naso-alveolar consiste na aplicação de um molde individualizado da fenda nasal e alveolar na cavidade oral do bebé com FLP. Este dispositivo é usado diariamente sendo ajustado periodicamente para que a fenda atinja uma dimensão transversal menor que 5 mm, ocorra uma diminuição da base alar e alongamento da columela(13, 14).



Figura 3 – Doente do CHUC portador de FLP antes e após colocação de molde naso-alveolar. Cedido pelo Prof. Doutor Francisco do Vale.

1.1.3.2.2. Queiloplastia e Palatoplastia

A cirurgia primária para reparar a fenda labial permite reconstruir a anatomia e função normais do lábio, corrigir a deformidade nasal e construir a base do nariz com correto alinhamento da linha gengival(15). Assim, o encerramento do lábio está indicado entre os 4 e os 6 meses de idade, em fendas do palato primário(7).

A palatoplastia é executada entre os 10 e os 12 meses, para as fendas do palato secundário. Aos 3 anos procede-se à ortofonia e, caso exista insuficiência velar, realiza-se também a velofaringoplastia(7).

Em fendas lábio-palatinas, o encerramento do lábio e do palato mole deverá realizar-se entre os 4 e os 6 meses. A ortofonia, nestes casos, realiza-se a partir dos 3 anos e, até aos 4 anos de idade, procede-se ao encerramento do palato duro e velofaringoplastia(7).

1.1.3.3. *Ortopedia dentofacial e ortodontia*

Com o objetivo de corrigir o colapso sagital e transversal, realiza-se a ortopedia dentofacial, após o início da segunda infância. Esta técnica recorre ao quad-helix associado à máscara facial para disjunção palatina ou então a aparelhos de expansão removíveis(7).

O tratamento ortodôntico inicia-se 2 a 3 anos antes do início da adolescência e visa, inicialmente, a organização do setor anterior e preparação para o enxerto ósseo secundário(3, 7).

1.1.3.4. *Tratamento secundário*

1.1.3.4.1. Enxerto ósseo alveolar

A realização de enxerto ósseo alveolar (figura 4) é preponderante na existência de uma fenda ao nível do processo alveolar, por forma a estabelecer a continuidade do arco alveolar, necessária ao normal desenvolvimento e crescimento dento-alveolar(6).

Este procedimento cirúrgico é efetuado aquando da erupção do incisivo lateral permanente ou do canino correspondente à área de fenda, ou seja, entre os 8 e os 10 anos de idade(6, 11).



Figura 4 - Cirurgia de enxerto ósseo alveolar. Pré-operatório e pós-operatório imediato.
Retirado de Goodacre e col., 2011.

1.1.3.4.2. Cirurgia ortognática

O tecido cicatricial resultante das diversas intervenções cirúrgicas a que os doentes com FLP são submetidos provoca alterações no desenvolvimento craniofacial, sendo a maxila a estrutura mais afetada(13). Isto implica o desenvolvimento de hipoplasia maxilar, com conseqüente insuficiente crescimento sagital maxilar, o que conduz a uma classe III esquelética e dentária com uma aparência facial característica(7).

Em cerca de 25% a 30% dos pacientes portadores de FLP é necessária a realização de cirurgia ortognática de forma a estabelecer uma correta oclusão dentária, sendo a osteotomia Le Fort I o procedimento mais frequentemente utilizado(3, 7).

A cirurgia deverá ser executada após o término do crescimento ósseo, que ocorre nas raparigas entre os 14 e os 16 anos e nos rapazes entre os 16 e os 18 anos(16).

O tratamento ortodôntico pré-cirúrgico é essencial e o plano de tratamento deve ser amplamente discutido entre o ortodontista e o cirurgião maxilofacial(3).

Após os 18 anos, poderá ser necessário proceder-se a rinoplastia e revisão da cicatriz. Esta cirurgia deverá ser realizada posteriormente à cirurgia ortognática para garantir a projeção e suporte ósseo nasais adequados(7, 13, 16).

1.2. Ecossistema oral

A cavidade oral é um ecossistema extremamente diverso, dinâmico e especializado composto por estruturas mucosas e dentárias que formam diversas superfícies, sulcos e cavidades, estando permanentemente expostos aos efeitos da saliva e do fluido crevicular(17, 18).

Assim, constituem-se diversos nichos ecológicos capazes de fornecer condições vantajosas para diversos microrganismos, nomeadamente *Streptococci* aeróbios e *Bacilli* anaeróbios(17, 18).

O ecossistema da cavidade oral é constantemente alterado ao longo da vida, isto porque, vão ocorrendo alterações, nomeadamente a erupção dentária, hábitos dietéticos, função salivar e toma de medicamentos, o que afeta o microbioma oral(18).

1.2.1. A saliva: composição e funções

A saliva é uma secreção transparente composta por uma mistura de fluidos provenientes das glândulas salivares minor, major e do fluido crevicular gengival e ainda por bactérias orais e detritos alimentares(19, 20).

Num ecossistema oral em correto funcionamento, os microrganismos patogénicos são eliminados pelas propriedades bactericidas e bacteriostáticas salivares. Isto porque, a saliva não tem apenas a capacidade de eliminação mecânica das bactérias, mas também permite a sua eliminação através de fatores de defesa(17).

A saliva possui lisozima, lactoferrina, lactoperoxidase, mucinas, IgA e leucócitos que fazem a remoção, agregação e defesa contra os microrganismos orais e contribuem para o metabolismo da placa bacteriana(17, 20).

O bicarbonato, fosfato e albumina presentes na saliva são responsáveis pela capacidade tampão salivar que permite neutralizar os produtos ácidos do metabolismo bacteriano e assim manter o pH, permitindo que exista uma microflora oral permanente e não patogénica(17, 20).

A diminuição do pH é um fator que provoca a precipitação ácida e deposição de estroma orgânico, permitindo a formação de placa bacteriana(17).

O pH normal da saliva é de 6 a 7 o que indica que esta é ligeiramente acídica. O pH vai variando de acordo com o fluxo salivar(20). Um fluxo salivar elevado permite diminuir o tempo de exposição do esmalte aos ácidos e acelera a recuperação do valor de pH salivar normal durante a ingestão alimentar(18). O fluxo salivar tem ainda a função de remoção mecânica de bactérias das superfícies orais(17).

1.2.2. Colonização por microrganismos

A colonização das mucosas orais, por diversos microrganismos, inicia-se durante o parto e nos primeiros dias de vida do bebé(18).

Streptococcus salivarius, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus oralis* são as bactérias que colonizam em primeiro lugar a cavidade oral, sendo as mais predominantes(21).

Com a erupção dos primeiros dentes inicia-se a colonização por *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Neisseria spp.*, *Actinomyces spp.*, e *Lactobacilli spp.* Isto porque, as superfícies dentárias constituem áreas para adesão e retenção de bactérias o que leva a um aumento na quantidade e diversidade de microrganismos na cavidade oral (17, 21).

Após o primeiro ano de vida é comum existirem colónias de *Streptococcus oralis*, *S.anginosus* e *S.gordonii* e, podem ainda ser encontradas espécies anaeróbias como *Fusobacterium* e *Prevotella*(21).

As superfícies dentárias duras são propícias à colonização por *Streptococcus mutans* (*S. mutans*). Estas bactérias iniciam a sua colonização entre os 7 e os 24 meses de vida da criança, o que coincide com a erupção dos dentes decíduos, e entre os 6 e os 12 anos de idade o que corresponde à erupção dos dentes permanentes(17).

Após a colonização inicial por *S. mutans* ocorre um aumento progressivo nas unidades formadoras de colónias (CFUs – *colony forming units*), à medida que aumenta o número de dentes e de locais retentivos de placa bacteriana(22).

A colonização oral por *S. mutans* ocorre por contacto direto e indireto com pessoas cuja cavidade oral está colonizada por estes microrganismos. Pensa-se que as mães sejam as principais responsáveis pela colonização precoce das crianças por estas bactérias através de transmissão vertical(17, 18). Assim, mães que partilhem comida, bebida, talheres e escovas dos dentes com os seus filhos têm maior risco de lhes transmitir *S. mutans*(21).

A transmissão destas bactérias ocorre em cerca de 60% das crianças quando o nível de microrganismos salivares da mãe é superior a 10^5 unidades formadoras de colónias por mililitro de saliva (CFU/mL)(18).

1.2.3. Etiopatogenia da cárie dentária

A cárie dentária é muitas vezes definida como o processo físico e químico de desmineralização e remineralização que ocorre na superfície dentária(18).

Vários fatores estão envolvidos no início e desenvolvimento da cárie, nomeadamente fatores microbianos, genéticos, imunológicos, comportamentais e ambientais. A dieta é um dos fatores mais importantes estando associada à colonização da cavidade oral por bactérias cariogénicas(18).

A cárie dentária ocorre como resultado do desequilíbrio na microflora que coloniza a superfície dentária. O consumo repetido de hidratos de carbono vai alterar o equilíbrio desta comunidade bacteriana, ocorrendo seleção das espécies acidogénicas e tolerantes ao ambiente ácido. São estas espécies as responsáveis pelo desenvolvimento de cárie, pois, ao causarem a diminuição do pH, multiplicam-se e tornam-se dominantes no biofilme. Quando o pH atinge um nível crítico (5.0 a 5.5), ocorre a desmineralização dos cristais de hidroxiapatite do esmalte dentário (18).

A perda de minerais e o colapso proteolítico dos tecidos dentários duros, causados pelo ataque dos ácidos produzidos pelas bactérias, vai originar lesões de cárie(18).

O desenvolvimento e progressão da cárie vai depender do equilíbrio entre os fatores protetores (fosfatos, cálcio, fluoretos, componentes antibacterianos da saliva), que conduzem à remineralização do dente, e os fatores patológicos (bactérias cariogénicas, consumo frequente de hidratos de carbono e patologia salivar). Assim, uma preponderância dos fatores patológicos vai conduzir à desmineralização dentária e, como tal, ao surgimento de lesões de cárie(18)

1.2.3.1. *Microrganismos relacionados com a cárie*

Com o início do desenvolvimento da placa bacteriana existe um predomínio de espécies *Streptococci* (56% da placa bacteriana total), sendo que 95% destes são *S. sanguinis*, *S. oralis* e *S. mitis*. Assim, nos estádios iniciais de desenvolvimento da placa bacteriana apenas 2% da população de *Streptococci* correspondem a *S. mutans*(18).

A microflora que coloniza o esmalte dentário saudável é maioritariamente constituída por *Streptococci* não *mutans* e *Actinomyces* e a placa bacteriana raramente se apresenta acidificada. Existe um equilíbrio entre a mineralização e a desmineralização do esmalte, havendo maior predominância da primeira(18).

As alterações ambientais da cavidade oral produzidas pelo consumo frequente de alimentos cariogénicos vão conduzir à acidificação da placa bacteriana e, como tal, a uma alteração na flora bacteriana(18).

Assim, vai ocorrer predominância de *Streptococcus* não *mutans* com capacidade acidogénica e acidófila o que vai provocar uma alteração no meio, com diminuição de pH, o que vai potenciar o crescimento de *S. mutans* e *Lactobacillus*, levando à progressão do processo cariogénico(18).

Em condições de acidez da placa bacteriana severa (pH < 4.0) e prolongada há um domínio de bactérias acidogénicas e acidófilas(18):

- *S. mutans*;
- *Streptococcus sobrinus*;
- *Lactobacilli*;
- *Streptococci* não *mutans* acidófilos;
- *Actinomyces*;
- *Bifidobacteria*;

A percentagem de *S. mutans* na placa bacteriana em estádios avançados de cárie é de 30% da microflora total(18).

S. mutans é uma bactéria altamente acidúrica e acidófila com a capacidade de produzir glucano, uma molécula que permite a sua adesão às superfícies dentárias. Graças a estas propriedades estes microrganismos são muitas vezes associados à etiologia da cárie dentária, mais concretamente funcionando como o fator iniciador(23).

As espécies *Lactobacilli* estão também relacionadas com a cárie dentária graças à sua capacidade de diminuir o pH abaixo de 5,5, e ainda de conseguirem reproduzir-se em meio ácido. Como não têm a capacidade de aderir fortemente à superfície dentária são mais associadas às cáries de fissuras ou como invasor secundário de lesões de cárie cavitadas(23, 24).

1.2.3.1.1. Métodos de deteção de *S. mutans* e *Lactobacillus*

Como as bactérias cariogénicas são um dos principais fatores implicados na etiologia da cárie dentária, a avaliação dos níveis de colonização por *S. mutans* e *Lactobacillus* é importante na determinação do risco de cárie(24).

Vários testes comerciais estão atualmente disponíveis para medir a quantidade de *S. mutans* e *Lactobacillus* na saliva. Os mais usados são testes de deteção baseados na cultura bacteriana. A sua desvantagem prende-se com o facto de não serem suficientemente específicos e necessitarem de 2 a 4 dias até se obterem resultados(25).

Existem testes microbianos de cultura para serem usados em consultório que são constituídos por um meio de cultura específico para a espécie bacteriana que se pretende identificar(24).

Os métodos moleculares, nomeadamente o PCR, permitem uma elevada especificidade e sensibilidade em relação aos testes baseados em cultura. São, no entanto, muito dispendiosos e necessitam de profissionais e equipamentos especializados para serem executados(25).

Mais recentemente surgiram os testes imunológicos para deteção de *S. mutans*, que são um exemplo da introdução da tecnologia de deteção molecular em testes realizáveis no consultório. Não necessitam de ser incubados, o que facilita o processo, e diminui a probabilidade de contaminação da amostra(25).

1.2.4. Fatores que influenciam o risco de cárie nos doentes portadores de FLP

A cárie dentária é mais prevalente em crianças portadoras de FLP, especialmente na dentição primária nos dentes maxilares anteriores(12, 26).

Antonarakis e col. conduziram um estudo que concluiu que indivíduos portadores de FLP apresentam maior prevalência de cárie dentária(27).

Freitas e col. realizaram um estudo em adolescentes e jovens adultos portadores de FLP, no qual os indivíduos foram investigados quanto ao índice CPO (cariados, perdidos e obturados), índice de placa e índice de hemorragia gengival. Estes autores concluíram que existe uma maior prevalência de cárie dentária nos doentes portadores de FLP quando comparados com os controlos sem fenda(28).

Várias razões têm vindo a ser sugeridas para a maior prevalência de lesões de cárie neste grupo de doentes, nomeadamente o mau alinhamento dentário, a escassez de informação que os pais recebem sobre os cuidados com alimentação e higiene oral que devem ter com estas crianças e dificuldade na higienização dos dentes adjacentes à fenda em idades jovens(12, 26, 29).

A prevenção de patologia dentária é essencial nestes doentes pois uma das sequelas da cárie dentária é a perda dentária precoce o que pode dificultar e prolongar o tratamento cirúrgico e ortodôntico.(12, 29).

1.2.4.1. *Higiene oral*

Doentes portadores de FLP tendencialmente têm uma pior higiene oral comparativamente com aqueles que não possuem fendas(12).

De acordo com um estudo de Sundell e col., no qual crianças portadoras de FLP foram avaliadas quanto ao índice de placa, prevalência de cárie, função salivar e microrganismos cariogénicos presentes na saliva (*S. mutans* e *Lactobacillus*), concluiu-se que estes doentes apresentam maiores índices de *Lactobacillus* salivares e pior higiene oral quando comparados com doentes sem fendas orofaciais(30).

O facto de haver baixa elasticidade do lábio devido à sua reparação cirúrgica, a anatomia da fenda e o medo em escovar a área da fenda podem explicar a dificuldade em obter uma boa higiene oral nestas crianças(12).

A elevada incidência de dentes supranumerários e o espaço limitado do arco dentário, devido ao mau desenvolvimento da maxila, provocam mau alinhamento dentário o que dificulta a escovagem dentária e a ação natural de limpeza da saliva e da língua(12).

Assim, os doentes portadores de FLP têm a sua higiene oral comprometida(12).

1.2.4.2. *Fenda e comunicação oronasal*

Crianças portadoras de fenda orofacial e comunicação oronasal apresentam maior incidência de má higiene oral, isto pode ser explicado pelo facto de que o fluido nasal, que é viscoso, ao ser permanentemente drenado para a cavidade oral vai provocar uma maior aderência da placa bacteriana aos dentes(12).

A fenda palatina provoca impactação alimentar, podendo haver comunicação com a cavidade nasal e regurgitação para a cavidade oral o que implica a manutenção de substratos para as bactérias cariogénicas por longos períodos de tempo na cavidade oral(12, 17).

1.2.4.3. *Hipoplasia de esmalte*

Existe uma relação entre a severidade da fenda e a quantidade de defeitos hipoplásicos nos dentes, isto porque, os fatores que causam a etiologia da fenda são também responsáveis pelo surgimento de defeitos de esmalte(29).

Os incisivos adjacentes à fenda, bem como os molares de doentes portadores de FLP, apresentam frequentemente hipoplasia de esmalte. Estes defeitos hipoplásicos provocam uma maior rugosidade na superfície do esmalte o que contribui para a aderência e colonização por bactérias(12).

A diminuição na espessura e conteúdo mineral destes dentes vai diminuir a sua resistência à desmineralização, e como tal, causar uma maior suscetibilidade à cárie(12).

Um estudo levado a cabo por Shashni e col., que comparou a frequência de defeitos no desenvolvimento e hipoplasia de esmalte em doentes com e sem FLP, concluiu que os doentes portadores de FLP apresentam significativamente mais defeitos de esmalte havendo uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de dentes hipoplásicos e lesões de cárie(31).

1.2.4.4. *Aparelhos removíveis intraorais*

Os aparelhos ortopédicos pré-cirúrgicos, cuja utilização se pode estender até aos 18 meses de idade, vão facilitar a colonização precoce da cavidade oral por *S. mutans* e *Lactobacillus*. Assim, há uma maior predisposição para os pacientes desenvolverem lesões de cárie na dentição primária(12).

Van Loveren e col. realizaram um estudo em crianças menores de 2 anos, portadoras de FLP, que estivessem a utilizar aparelhos ortopédicos intraorais, com o

objetivo de determinar se estes dispositivos aumentavam a predisposição para a infeção por *S. mutans* e *Lactobacillus*. Concluíram que as crianças que utilizam aparelhos removíveis intraorais apresentam colonização precoce por bactérias cariogénicas, o que comprova que estes dispositivos facilitam a colonização bacteriana(32).

Habitualmente, os *S. mutans* só iniciam a colonização da cavidade oral após a erupção do primeiro dente decíduo, no entanto, a introdução do dispositivo ortopédico, que constitui uma grande superfície não descamativa, vai permitir a colonização da cavidade oral por estas bactérias(32).

Crianças portadoras de FLP tratadas com aparelhos ortopédicos apresentam 1,8 vezes maior número de superfícies dentárias com lesão de cárie aos 2 anos e meio do que crianças não tratadas com esses aparelhos(32).

1.2.4.5. *Aparelhos ortodônticos*

Doentes portadores de FLP apresentam frequentemente anomalias dentárias e esqueléticas, nomeadamente hipodontia, dentes supranumerários, alteração da forma e dimensão dos dentes, discrepância na relação das bases esqueléticas e mau alinhamento dentário, o que implica que a grande maioria dos casos necessite de tratamento ortodôntico(12, 33).

Durante o tratamento ortodôntico, ocorrem alterações no ecossistema oral, nomeadamente aumento dos locais para retenção de placa bacteriana e maior dificuldade na higienização. A combinação destes fatores vai provocar o aumento da proporção e quantidade de *S. mutans* e *Lactobacillus* salivares, bem como aumentar a predisposição para a desmineralização do esmalte e surgimento de lesões de mancha branca(24, 34, 35).

Rosenbloom e col. verificaram que existe um aumento dos níveis de *S. mutans* nos doentes durante o tratamento ortodôntico ativo(35).

Kupietzky e col. realizaram um estudo no qual foram colhidas amostras salivares em doentes antes do tratamento ortodôntico e durante este tratamento, sendo comparados com doentes sem tratamento ortodôntico. As amostras foram cultivadas em meio seletivo para a colonização por *S. mutans* e *Lactobacillus*, com o objetivo de comparar as CFU com as densidades *standard*. Assim, concluiu-se existir um aumento nos níveis de *Lactobacillus* após a colocação dos *brackets* e a manutenção dos níveis de *S. mutans*(24).

O fluxo salivar estimulado, o pH e a capacidade tampão parecem aumentar durante os primeiros 3 meses do tratamento ortodôntico, o que constitui uma resposta

fisiológica ao estímulo mecânico resultante da introdução do aparelho ortodôntico que altera a homeostase oral. A alteração destas propriedades tem um efeito protetor contra o desenvolvimento de lesões de cárie. No entanto, Bonetti e col. concluíram que a longo prazo não há alterações no fluxo, pH e capacidade tampão salivares durante o tratamento ortodôntico que influenciem o risco de desenvolvimento de lesões de cárie(34).

Durante o tratamento ortodôntico os doentes consomem, tipicamente, alimentos mais moles e pastosos. A consistência mole dos alimentos vai facilitar a sua permanência por longos períodos de tempo na cavidade oral, favorecendo o crescimento de espécies bacterianas cariogénicas(12, 33).

Assim, há um aumento na produção de subprodutos bacterianos ácidos e como tal um aumento do risco de desenvolvimento de lesões de cárie(33).

1.2.4.6. Outros fatores

Os pais das crianças portadoras de fendas orofaciais tendem a ser demasiado complacentes devido à condição médica dos seus filhos. Isto implica que permitam que as crianças tenham maus hábitos alimentares, como forma de os confortar, o que vai potenciar o risco de cárie(12).

Como as crianças portadoras de FLP têm maior número de fatores predisponentes para o surgimento de cárie, têm também maior risco de cárie do que as crianças sem fenda orofacial. É portanto vital alertar os pais e os prestadores de cuidados de saúde destas crianças para a sua elevada suscetibilidade à cárie dentária(12).

2. Objetivo

Este estudo tem como objetivo responder à seguinte questão avançada, elaborada segundo o modelo PICO (população alvo – P; tipo de intervenção – I; intervenção comparativa – C; desfecho (*outcome*) – O):

Doentes portadores de fenda lábio-palatina apresentam maior predisposição à colonização oral por S. mutans e Lactobacillus, durante o tratamento ortodôntico, comparativamente com doentes sem fenda lábio-palatina?

3. Materiais e Métodos

3.1 Tipos de estudos

Para a realização desta revisão foram analisados estudos de revisão sistemática, meta-análise, ensaios clínicos controlados aleatorizados (*randomized controlled trials – RCT*) e estudos de *cohort* publicados em revistas científicas, com o objetivo de avaliar a colonização oral por *S. mutans* e *Lactobacillus* em doentes portadores de FLP, durante o tratamento ortodôntico, comparativamente a doentes sem FLP.

3.2 Tipos de participantes

Os participantes dos estudos selecionados foram crianças e adolescentes portadores de FLP ou sem FLP, com ou sem tratamento ortodôntico com idades entre os 6 e os 25 anos.

3.3 Tipo de intervenção

Foi realizada a comparação entre a intervenção (aparatosia ortodôntica) e a ausência da mesma em crianças com e sem FLP.

3.4 Tipos de resultados

Através de testes microbiológicos de cultura microbiana procura-se estudar as Unidades formadoras de Colónias (CFU) de *S. mutans* e de *Lactobacillus*.

Para valores de CFU superiores a 10^5 /mL considera-se elevada densidade bacteriana, ou seja, níveis de colonização microbiana nos pacientes elevados. Valores inferiores a 10^5 CFU/mL considera-se baixa densidade bacteriana e, como tal, baixos níveis de colonização microbiana.

3.5 Estratégia de pesquisa

Para a elaboração desta revisão foi efetuada uma pesquisa em outubro de 2017, nas seguintes bases de dados eletrónicas primárias e secundárias: MEDLINE/Pubmed, Embase, LILACS, Cochrane Library, B-on, Web of Science e EBSCO.

Foram utilizadas como palavras-chave os seguintes termos em inglês: "cleft lip" AND/OR "cleft palate" AND "streptococcus mutans" AND "lactobacillus" AND "orthodontics"

Foram estabelecidos como limites, na base de dados Pubmed, artigos em língua inglesa realizados em indivíduos humanos e publicados até outubro de 2017. Nas restantes bases de dados foram utilizados os limites acima referidos.

Das publicações selecionadas foram eliminadas as referências bibliográficas duplicadas.

De forma a identificar outros estudos relevantes, foi analisada ainda a lista de referências bibliografias dos artigos selecionados.

3.6 Avaliação qualitativa dos resultados

Recorrendo aos formulários *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), foi realizada a avaliação qualitativa dos estudos selecionados, respeitando a tipologia de cada estudo (*cohort*).

As fichas CASP, estão estruturadas para o tipo de estudo ao qual se destinam, sendo que, para estudos de *cohort*, a ficha é composta por doze perguntas.

As questões encontram-se divididas em três secções:

Secção A: "Será que os resultados da revisão são válidos?" (validade interna)

Secção B: "Quais são os resultados?"

Secção C: "Será que os resultados poderão ser extrapolados para a população?" (validade externa)

A presença de uma resposta negativa nas questões que compõem a secção A elimina o estudo da análise.

As perguntas, na sua maioria, apresentam três opções de resposta, sim (S), não (N) ou incompleto/omisso (X). Em cada secção são dadas orientações ao avaliador com a finalidade de o orientar para a importância de cada questão.

3.7 Síntese dos resultados

Os dados foram introduzidos no software de meta-análise R, de forma a obter uma estimativa geral do risco de colonização bacteriana dos doentes com FLP relativamente aos doentes sem esta anomalia.

As meta-análises foram realizadas recorrendo ao modelo de efeitos aleatório, obtendo-se os intervalos de confiança de 95%.

Para calcular a heterogeneidade dos estudos foi utilizado o teste estatístico I^2 concluindo-se que os estudos são homogéneos (0,00% heterogeneidade).

Tendo em conta que o estudo de Antoszewska e col. não apresentava grupo de controlo com FLP foi necessário realizar a meta-análise usando apenas os grupos de estudo com aparelho ortodôntico.

Assim, realizaram-se duas análises em separado, uma para *S. mutans* (Figura 7) e outra para *Lactobacillus* (Figura 8), para determinar qual o grupo de estudo com maior risco de apresentar uma elevada proporção destes microrganismos ($\geq 10^5$ CFU/mL).

4. Resultados

Com a pesquisa eletrônica inicial foram identificadas 19 publicações nas diversas bases de dados (figura 5). Após a seleção, 9 artigos foram considerados potencialmente relevantes (figura 6). Depois da leitura destes 9 artigos, 7 foram excluídos pela aplicação dos critérios de exclusão. As principais razões para a exclusão desses artigos estão enumeradas na tabela I.

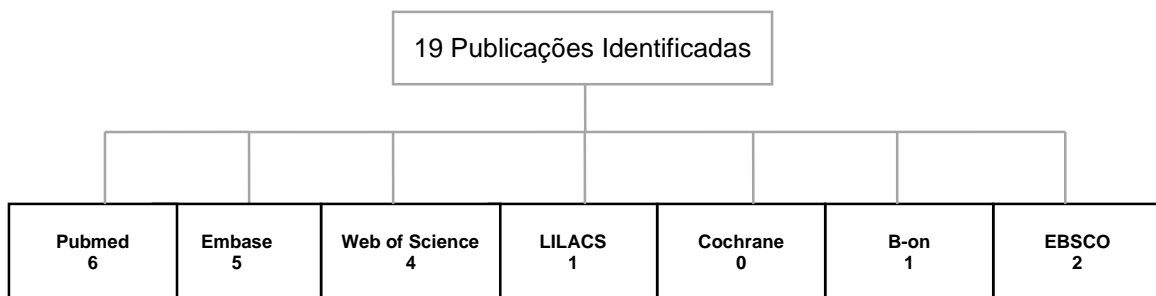


Figura 5 - Diagrama dos resultados da pesquisa eletrônica por base de dados

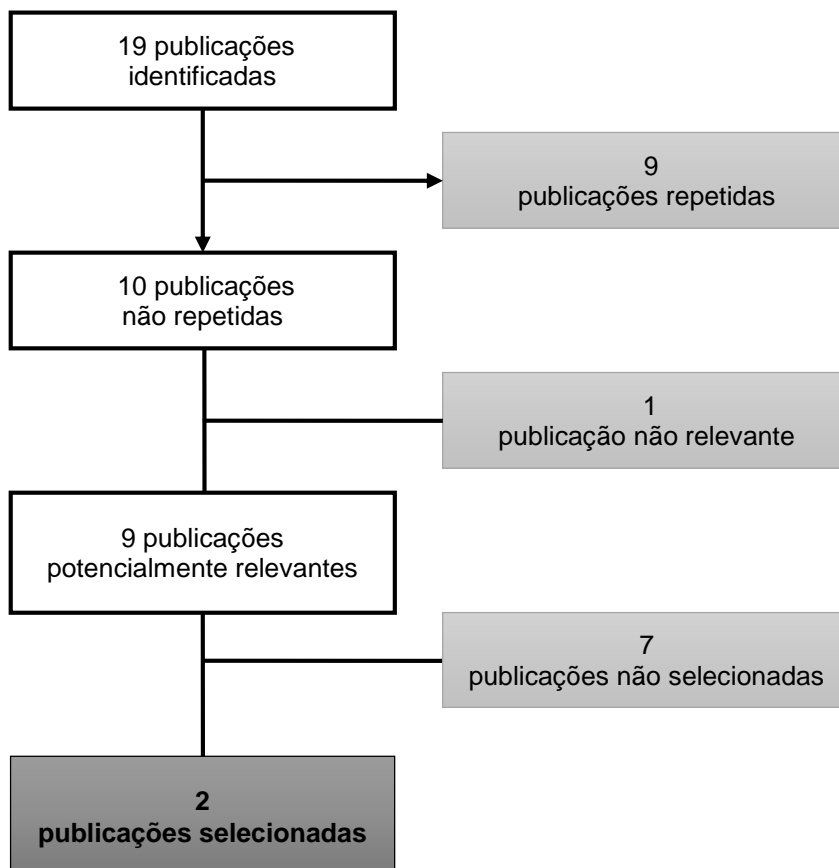


Figura 6 –Diagrama da metodologia utilizada para a seleção dos estudos

Tabela I – Publicações potencialmente relevantes, mas não selecionadas

Estudos potencialmente relevantes	Principais causas para não seleção
Bokhout e col., 1996	População do estudo com idade inferior a 6 anos.
Cheng e col., 2006	Artigo de revisão da literatura.
Loveren e col., 1998	População do estudo com idade inferior a 6 anos.
Machorowska-Pieniazek e col., 2013	Não compara pacientes portadores de FLP com e sem tratamento ortodôntico.
Parapanisiou e col., 2009	Não separa os grupos de estudo de acordo com a utilização de aparelho ortodôntico.
Ritthagol e col., 2014	Não avalia alteração microbiológica com e sem aparelho ortodôntico.
Shashni e col., 2015	Não avalia alteração microbiológica com e sem aparelho ortodôntico.

Os 2 estudos selecionados foram avaliados qualitativamente recorrendo ao preenchimento de fichas CASP para estudos de *cohort* (em anexo).

Os estudos de Antoszewska e col., 2010 e de Cheng e col., 2007 foram validados pelas fichas CASP sendo assim incluídos nesta revisão sistemática.

Na tabela II encontram-se detalhados os resultados das publicações consideradas válidas.

Tabela II – Resultados dos estudos incluídos. Legenda: -- valor não incluído no estudo, PI – índice de placa, GI – índice gengival, SM – *S. mutans*, LB – *Lactobacillus*, N – amostra, DMFT – índice de dentes permanentes cariados, perdidos e obturados

Autor, ano	Título do Artigo	Design do Estudo	Nº de participantes	Idade	Parâmetros avaliados	Grupos experimentais						Conclusões
						Controlo (sem aparelho ortodôntico)		Estudo (com aparelho ortodôntico)				
						Com FLP	Sem FLP	FLP e Ap. fixo	FLP e Ap. removível	Sem FLP e ap. fixo	Sem FLP e ap. removível	
Antoszevska e col., 2010	<i>Selected aspects of the oral environment in cleft palate patients – a problem evidently beyond dentists' scope</i>	Cohort	200	6 - 21	- PI - GI - Halitose - SM -LB	--	SM = 55% LB = 65% (N=20)	SM = 40% LB = 45% (N=20)	SM = 45% LB = 55% (N=20)	SM = 75% LB = 80% (N=20)	SM = 80% LB = 85% (N=20)	Pacientes portadores de FLP apresentaram menor nível de colonização por <i>S. mutans</i> e <i>Lactobacillus</i> durante o tratamento ortodôntico.

<p><i>Cheng e col., 2007</i></p>	<p><i>Bacteria and salivary profile of adolescents with and without cleft lip and/or palate undergoing orthodontic treatment</i></p>	<p><i>Cohort</i></p>	<p>110</p>	<p>12-17</p>	<p>- DMFT - Capacidade tampão salivar - Secreção salivar - pH salivar - SM - LB</p>	<p>SM = 75% LB = 40% (N=20)</p>	<p>SM = 76,7% LB = 46,7% (N=30)</p>	<p>SM = 60% LB = 73,3% (N=30)</p>	<p>--</p>	<p>SM = 86,7% LB = 76,7% (N=30)</p>	<p>--</p>	<p>O grupo de estudo sem FLP e com tratamento ortodôntico é o que apresenta maior percentagem de colonização bacteriana $\geq 10^5$ CFU/mL para SM e LB</p>
----------------------------------	--	----------------------	------------	--------------	---	---	---	---	-----------	---	-----------	--

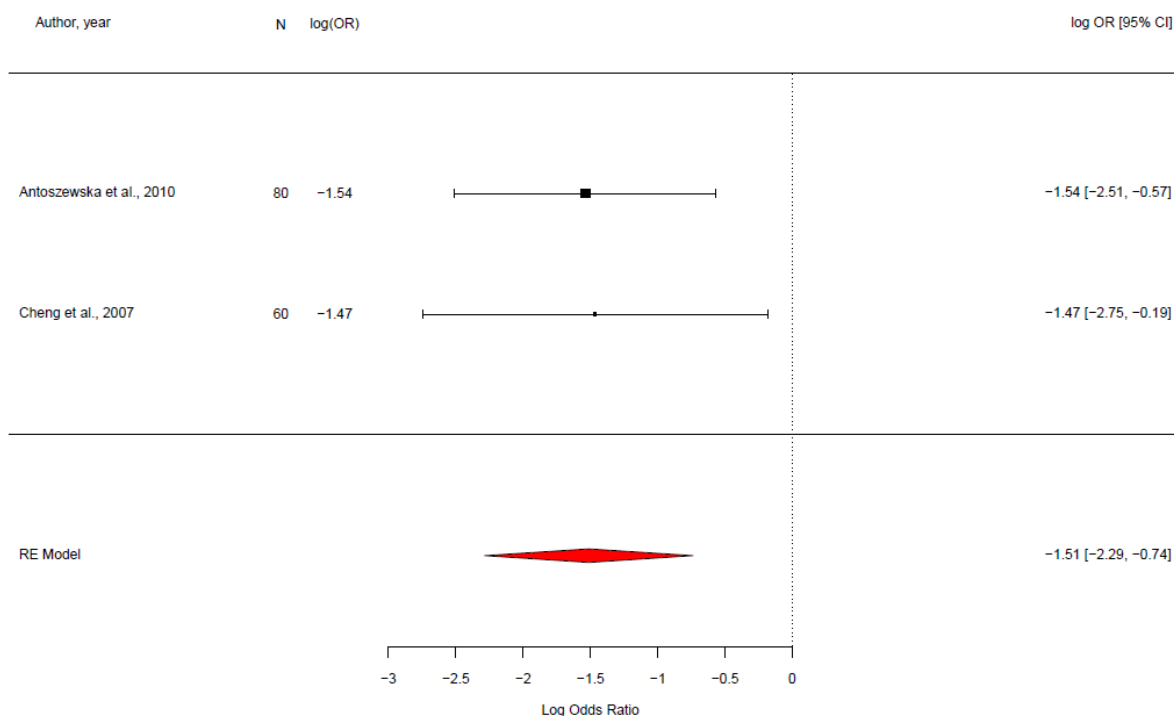


Figura 7 - *Forest plot* da meta-análise representando o logaritmo *odds ratio* e o intervalo de confiança de 95% para a proporção de *S. mutans* em doentes durante o tratamento ortodôntico

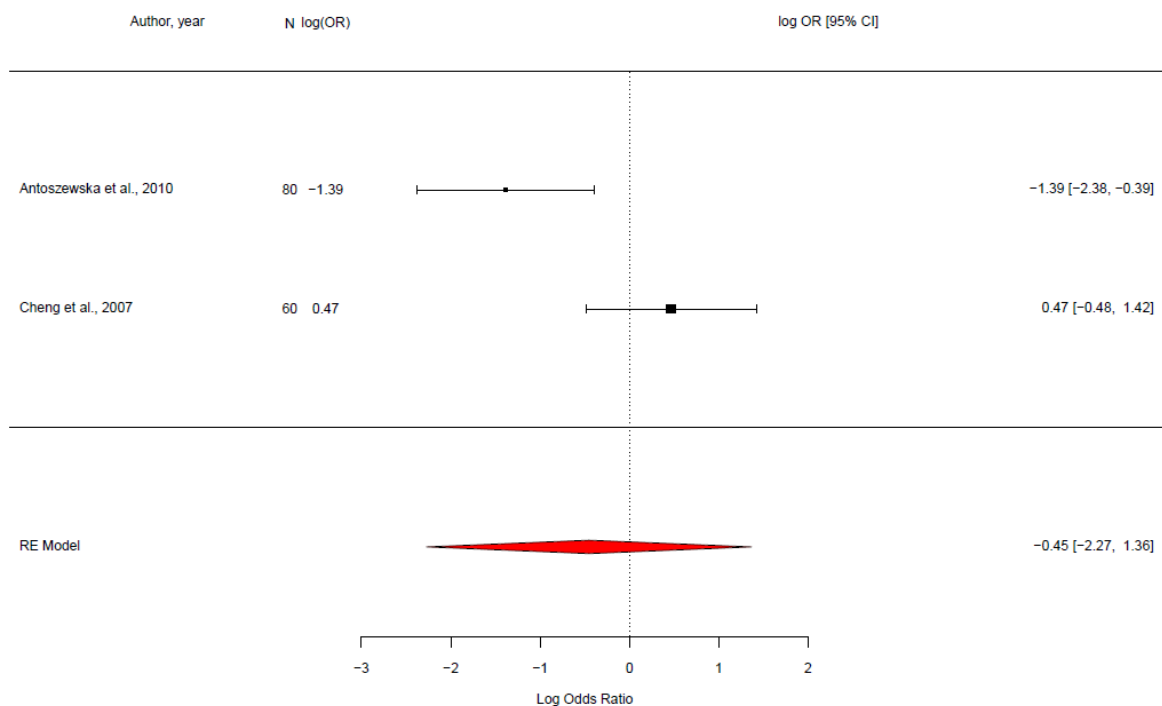


Figura 8 - *Forest plot* da meta-análise representando o logaritmo *odds ratio* e o intervalo de confiança de 95% para a proporção de *Lactobacillus* em doentes durante o tratamento ortodôntico

5. Discussão

Existem ainda poucos artigos publicados sobre este tema, sendo na sua maioria estudos *cohort*. Da pesquisa bibliográfica realizada, apenas dois estudos cumpriram os critérios de inclusão e foram considerados válidos.

De uma forma geral, os estudos selecionados evidenciaram que doentes portadores de FLP apresentam uma menor predisposição para a colonização oral por *S. mutans*, comparativamente aos doentes sem FLP, durante o tratamento ortodôntico.

De acordo com a meta-análise realizada, foi possível verificar que os doentes portadores de FLP apresentam 4,5 vezes menor risco de apresentarem uma proporção de *S. mutans* igual ou superior a 10^5 CFU/mL relativamente aos doentes sem FLP, durante o tratamento ortodôntico. Já para *Lactobacillus*, os resultados da meta-análise indicaram que não existe diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes em estudo (com e sem FLP), durante o tratamento ortodôntico.

No estudo de Cheng e col., o grupo experimental sem FLP com tratamento ortodôntico foi o que apresentou a maior percentagem de indivíduos com elevada proporção de *S. mutans* e *Lactobacillus* ($\geq 10^5$ CFU/mL). Como os *Lactobacillus* são bactérias colonizadoras secundárias durante o desenvolvimento de lesões de cárie, conclui-se que os doentes sem FLP são os que apresentam maior risco de cárie durante o tratamento ortodôntico, visto que é este grupo experimental o que apresenta maior proporção de *S. mutans* e *Lactobacillus*(33).

Antoszewska e col. verificaram que os grupos de estudo com tratamento ortodôntico e com FLP foram aqueles onde se observou uma proporção de colonização bacteriana inferior. Assim, neste estudo concluiu-se que os doentes portadores de FLP apresentam menor quantidade de *S. mutans* e *Lactobacillus* durante o tratamento ortodôntico, quando comparados aos doentes sem FLP. Estes autores compararam também a influência de diferentes tipos de aparatologia ortodôntica (fixa e removível) na colonização bacteriana oral. Concluíram que existem diferenças estatisticamente significativas entre os doentes portadores de FLP e os doentes sem FLP para cada tipo de aparatologia. Sendo os doentes sem FLP os que apresentaram maior proporção de *S. mutans* e *Lactobacillus* na saliva tanto com aparelhos ortodônticos fixos como com removíveis(17).

Neste estudo foi ainda possível verificar que os grupos de estudo com aparelho ortodôntico removível são aqueles em que se observam maiores níveis de colonização, o que pode ser explicado pelo facto dos pacientes com aparelho ortodôntico fixo terem

um maior conhecimento dos riscos associados à utilização destes dispositivos e, como tal, promoverem um controlo mais eficiente da placa bacteriana(17).

Vários fatores podem contribuir para os diferentes resultados obtidos neste trabalho, nomeadamente, o baixo número de estudos nele incluído e o facto de ambos os estudos serem do tipo *cohort*, o que implica que haja um maior risco de viés e de erros experimentais.

No estudo de Cheng e col. verificou-se que a proporção de *S. mutans* no grupo de controlo com FLP era maior do que no grupo de tratamento ortodôntico com FLP. Uma possível explicação para este resultado é o facto dos doentes do grupo de controlo com FLP, segundo os autores, ter pouco acompanhamento e controlo da sua saúde oral (menos de 14% dos indivíduos) comparativamente aos doentes do grupo de tratamento com FLP, dos quais 90% faziam controlos regulares com um higienista oral desde o início do seu tratamento ortodôntico. Isto significa que os doentes portadores de FLP em tratamento ortodôntico poderão ter realizado e mantido uma melhor higiene oral, promovendo a diminuição dos níveis de *S. mutans*(33).

Cheng e col. verificaram que os doentes do grupo de tratamento ortodôntico sem FLP eram os que apresentavam maior proporção de bactérias cariogénicas (*S. mutans* e *Lactobacillus*). O facto de apenas 63,3% deste grupo realizar controlos regulares de higiene oral poderá explicar a diferença de resultados relativamente ao grupo de estudo com FLP(33).

Os indivíduos selecionados para o estudo de Cheng e col. eram doentes do serviço de Odontopediatria do Hospital de Brisbane, o que pode constituir um viés ao estudo. De acordo com Wong e col., doentes selecionados nas clínicas das faculdades de medicina dentária não deveriam ser utilizados como grupo de controlo, pois recorrem a esses serviços frequentemente para tratar cáries dentárias, o que pode distorcer o resultado(26).

No estudo de Antoszevska e col., dos 200 doentes que compunham a amostra inicial apenas a 100 indivíduos foram feitos testes salivares para determinar os níveis de *S. mutans* e *Lactobacillus*. Neste estudo não existiu grupo de controlo com FLP, pelo que não existe forma de comparar os níveis de colonização bacteriana dos doentes com fenda lábio-palatina sem tratamento ortodôntico. Foi também por este motivo que apenas foram incluídos os grupos de estudo com tratamento ortodôntico nas meta-análises.

Em ambos os estudos considerou-se que os doentes com diferentes tipos de fenda lábio-palatina são um grupo homogéneo. Esta situação não é adequada pois cada tipo de fenda é geneticamente heterogénea o que pode condicionar os resultados(26).

De acordo com Shashni e col., *Lactobacillus* encontram-se em lesões de cárie dentinárias profundas, sendo que os níveis salivares de *Lactobacillus* não refletem verdadeiramente a proporção desta bactéria na cavidade oral. Estas bactérias representam apenas 0,1% da flora total presente na saliva e é necessária uma concentração mínima de 10^5 CFU/mL para a sua deteção pelos testes microbiológicos(31). Assim sendo, os estudos incluídos nesta revisão, apresentam uma limitação na identificação de *Lactobacillus* pois utilizam colheitas salivares e o método de cultura bacteriana para a deteção desta bactéria, o que poderá ter condicionado os resultados obtidos.

Kupietzky e col. conduziram um estudo no qual se verificou um aumento na proporção de *Lactobacillus* em doentes com tratamento ortodôntico contrariamente a *S. mutans* que mantiveram a sua concentração relativamente a doentes sem tratamento ortodôntico. Estes resultados podem ser explicados pelo facto de que o aumento de *Lactobacillus* causa uma diminuição acentuada do pH da cavidade oral o que pode inibir o crescimento de *S. mutans*(24). Os achados clínicos do estudo de Kupietzky e col. vão de encontro aos resultados do estudo de Cheng e col. no qual os doentes portadores de FLP apresentaram um aumento dos níveis de colonização por *Lactobacillus* durante o tratamento ortodôntico, quando comparados com o grupo de controlo com FLP, mas, por outro lado, diminuíram os níveis de colonização por *S. mutans*.

Ambos os estudos eram homogéneos pois tinham um desenho de estudo semelhante, nomeadamente em termos do tamanho da amostra e protocolos experimentais. Os formulários CASP permitiram a avaliação qualitativa dos estudos no que se refere à sua validade, resultados, relevância e qualidade metodológica. Embora a avaliação qualitativa dos estudos tenha sido positiva, a falta de aleatorização da amostra constituiu um problema metodológico em ambos, o que pode ter aumentado o risco de viés. Outra limitação presente em ambos os estudos foi a insuficiente informação quanto ao seu desenho, no que concerne quer à determinação do tamanho da amostra bem como na estratégia de seleção da amostra.

Alguns fatores poderão ter contribuído para a limitação dos resultados desta revisão, mais concretamente a utilização de critérios de inclusão e exclusão muito restritivos, o que implicou que apenas fossem selecionados dois artigos. Assim, a seleção de estudos que incluíssem apenas participantes com idade compreendida entre

os 6 e os 25 anos implicou a eliminação de vários artigos, uma vez que estes envolviam crianças com idade inferior a 6 anos.

São necessários mais estudos sobre este tema, nomeadamente, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que correspondem ao nível de evidência mais elevado, garantindo assim a diminuição dos erros presentes.

6. Conclusão

Apesar do insuficiente número de estudos realizados sobre este tema foi possível concluir nesta revisão sistemática com meta-análise que os doentes portadores de FLP apresentam menor predisposição para a colonização oral por *S. mutans*, durante o tratamento ortodôntico, quando comparados com doentes sem esta patologia.

Em relação à colonização oral por *Lactobacillus* não houveram diferenças estatisticamente significativas entre doentes com e sem FLP durante o tratamento ortodôntico.

São, no entanto, necessários mais estudos para avaliar se o tratamento ortodôntico aumenta a suscetibilidade dos doentes portadores de FLP à colonização bacteriana.

7. Agradecimentos

Quero desde já prestar o meu especial agradecimento ao meu orientador e coorientadora.

Ao Professor Doutor Francisco do Vale pela ajuda, total disponibilidade, compreensão, confiança e conhecimentos transmitidos, bem como, pelo incentivo e motivação dados ao longo de todo este percurso.

À Professora Doutora Ana Luísa Maló a quem reconheço o apoio, os ensinamentos e a disponibilidade dados ao longo de todo o ano.

Ao professor Doutor Francisco Caramelo agradeço pela grande ajuda, paciência, disponibilidade, e simpatia que foram uma parte essencial à concretização do trabalho.

À Dr.^a Adriana Guimarães pela permanente disponibilidade e colaboração, essenciais ao desenrolar deste trabalho. Os seus conhecimentos científicos bem como a relação de proximidade e partilha foram inesgotáveis e imprescindíveis.

À Dr.^a Inês Francisco pela sua colaboração neste projeto bem como o seu apoio e simpatia.

À minha família, ao Nuno Martins e amigos pelo apoio e motivação.

8. Bibliografia

1. Crockett DJ, Goudy SL. Cleft lip and palate. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2014;22(4):573-86.
2. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374(9703):1773-85.
3. Hartzell LD, Kilpatrick LA. Diagnosis and management of patients with clefts: a comprehensive and interdisciplinary approach. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47(5):821-52.
4. Abbott MA. Cleft lip and palate. *Pediatr Rev.* 2014;35(5):177-81.
5. Vale F, Maló AL. *Sebenta de Ortodontia.* Coimbra: FMUC.
6. Taib BG, Taib AG, Swift AC, van Eeden S. Cleft lip and palate: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(10):584-5, 8-91.
7. Albergaria M, Francisco I, Maló AL, Bento S, Vale F. Fendas lábio-palatinas: protocolo de atuação. *O J Dentistry.* 2015;22:20-2.
8. Goodacre T, Swan MC. Cleft lip and palate: current management. *Paediatr Child Health.* 22(4):160-8.
9. Spina V. A proposed modification for the classification of cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J.* 1973;10:251-2.
10. Millard R. The naming and classifying of clefts. In: Wilkins LWa, editor. *Cleft Craft.* I. 1st ed. Boston: Little, Brown, and Co.; 1976. p. 41-55.
11. Shaye D, Liu CC, Tollefson TT. Cleft Lip and Palate: An Evidence-Based Review. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2015;23(3):357-72.
12. Cheng LL, Moor SL, Ho CT. Predisposing factors to dental caries in children with cleft lip and palate: a review and strategies for early prevention. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(1):67-72.
13. Shaye D. Update on outcomes research for cleft lip and palate. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;22(4):255-9.
14. Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(3):659-66.
15. Cassell CH, Daniels J, Meyer RE. Timeliness of primary cleft lip/palate surgery. *Cleft Palate Craniofac J.* 2009;46(6):588-97.
16. James JN, Costello BJ, Ruiz RL. Management of cleft lip and palate and cleft orthognathic considerations. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(4):565-72.
17. Antoszewska J, Kawala B, Minch L. Selected aspects of the oral environment in cleft palate patients--a problem evidently beyond dentists' scope. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2010;64:659-64.
18. Struzycka I. The oral microbiome in dental caries. *Pol J Microbiol.* 2014;63(2):127-35.
19. Dogra S, Bhayya D, Arora R, Singh D, Thakur D. Evaluation of physio-chemical properties of saliva and comparison of its relation with dental caries. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2013;31(4):221-4.
20. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9.
21. Law V, Seow WK, Townsend G. Factors influencing oral colonization of mutans streptococci in young children. *Aust Dent J.* 2007;52(2):93-100.
22. de Soet JJ, Bokhout B, Buijs JF, van Loveren C, de Graaff J, Prah Andersen B. Transmission of mutans streptococci between mothers and children with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998;35(5):460-4.
23. Plonka KA, Pukallus ML, Barnett AG, Walsh LJ, Holcombe TH, Seow WK. Mutans streptococci and lactobacilli colonization in prenatate children from the neonatal period to seven months of age. *Caries Res.* 2012;46(3):213-20.

24. Kupietzky A, Majumdar AK, Shey Z, Binder R, Matheson PB. Colony forming unit levels of salivary Lactobacilli and Streptococcus mutans in orthodontic patients. *J Clin Pediatr Dent.* 2005;30(1):51-3.
25. Gao XL, Seneviratne CJ, Lo EC, Chu CH, Samaranayake LP. Novel and conventional assays in determining abundance of Streptococcus mutans in saliva. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(5):363-8.
26. Wong FW, King NM. The oral health of children with clefts--a review. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998;35(3):248-54.
27. Antonarakis GS, Palaska PK, Herzog G. Caries prevalence in non-syndromic patients with cleft lip and/or palate: a meta-analysis. *Caries Res.* 2013;47(5):406-13.
28. Freitas AB, de Barros LM, Fiorini JE, Boriollo MF, Moreira AN, Magalhaes CS. Caries experience in a sample of adolescents and young adults with cleft lip and palate in Brazil. *Cleft Palate Craniofac J.* 2013;50(2):187-91.
29. Chapple JR, Nunn JH. The oral health of children with clefts of the lip, palate, or both. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38(5):525-8.
30. Sundell AL, Ullbro C, Marcusson A, Twetman S. Comparing caries risk profiles between 5- and 10- year-old children with cleft lip and/or palate and non-cleft controls. *BMC Oral Health.* 2015;15:85.
31. Shashni R, Goyal A, Gauba K, Utreja AK, Ray P, Jena AK. Comparison of risk indicators of dental caries in children with and without cleft lip and palate deformities. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(1):58-62.
32. van Loveren C, Buijs JF, Bokhout B, Prah-Andersen B, Ten Cate JM. Incidence of mutans streptococci and lactobacilli in oral cleft children wearing acrylic plates from shortly after birth. *Oral Microbiol Immunol.* 1998;13(5):286-91.
33. Cheng LL, Moor SL, Kravchuk O, Meyers IA, Ho CT. Bacteria and salivary profile of adolescents with and without cleft lip and/or palate undergoing orthodontic treatment. *Aust Dent J.* 2007;52(4):315-21.
34. Alessandri Bonetti G, Incerti Parenti S, Garulli G, Gatto MR, Checchi L. Effect of fixed orthodontic appliances on salivary properties. *Prog Orthod.* 2013;14:13.
35. Rosenbloom RG, Tinanoff N. Salivary Streptococcus mutans levels in patients before, during, and after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1991;100(1):35-7.

9. Anexos

Tabela III - Questões de avaliação da validade de um estudo *cohort*

Critical Appraisal Skills Programme (CASP)

Questões de Avaliação

1	Did the study address a clearly focused issue?
2	Was the cohort recruited in an acceptable way?
3	Was the exposure accurately measured to minimise bias?
4	Was the outcomes accurately measured to minimise bias?
5	(a) Have the authors identified all important confounding factors? (b) Have they taken account of the confounding factors in the design and/ or analysis?
6	(a) Was the follow up of subjects complete enough? (b) Was the follow up of subjects long enough?
7	What are the results of this study?
8	How precise are the results?
9	Do you believe the results?
10	Can the results be applied to the local population?
11	Do the results of this study fit with other available?
12	What are the implications of this study for practice?

Tabela IV - Avaliação da validade dos estudos de *cohort* selecionados realizada pelas fichas CASP; Legenda: S – Sim, X – Omisso/incompleto.

Estudos	CASP											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Cheng, L. L. e col., 2007	S	S	S	S	(a)=S (b)=S	(a)=X (b)=X	Níveis mais elevados de LB nos grupos de tratamento ortodôntico. Apenas LB elevado nos pacientes com FLP e tratamento ortodôntico. Grupos com FLP têm uma baixa percentagem de indivíduos com $\geq 10^5$ CFU/mL.	P<0,05	S	S	S	Reforço da higiene oral e educação em saúde oral parecem reduzir a percentagem de indivíduos com $\geq 10^5$ CFU/mL de SM.
2. Antoszevska, J. e col., 2010	S	S	S	S	(a)=S (b)=S	(a)=X (b)=X	Elevados níveis de SM e LB nos diferentes grupos de estudo. Os grupos de tratamento ortodôntico sem FLP apresentam as percentagens mais elevadas.	P<0,05	S	S	S	O tratamento ortodôntico altera o microambiente oral e como tal é necessário uma boa higiene oral bem como introdução de programas preventivos.