

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Odontologia**  
**Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia**

**Maria Cláudia Alves**

**ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DA ÚLCERA  
PÉPTICA EM ADULTOS E O DESENVOLVIMENTO DE ALTERAÇÕES  
PERIODONTAIS E CÁRIE DENTÁRIA: *REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE***

**Belo Horizonte**  
**2023**

Maria Cláudia Alves

**ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DA ÚLCERA  
PÉPTICA EM ADULTOS E O DESENVOLVIMENTO DE ALTERAÇÕES  
PERIODONTAIS E CÁRIE DENTÁRIA: *REVISÃO SISTEMÁTICA E META-  
ANÁLISE***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia – área de concentração em Clínica Odontológica.

**Orientadora:** Profa. Amália Moreno

**Coorientador:** Prof. Lucas Guimarães Abreu

Belo Horizonte  
2023

## Ficha Catalográfica

A474a Alves, Maria Cláudia.  
2023 Associação da doença do refluxo gastroesofágico e da  
T ulcera péptica em adultos e o desenvolvimento de alterações  
periodontais e cárie dentária: revisão sistemática e meta-  
análise / Maria Cláudia Alves. -- 2023.

97 f. : il.

Orientadora: Amália Moreno.  
Coorientador: Lucas Guimarães Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Refluxo gastroesofágico. 2. Úlcera péptica. 3. Doenças periodontais. 4. Cárie dentária. 5. Saúde bucal. I. Moreno, Amália. II. Abreu, Lucas Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE MINAS  
GERAIS FACULDADE DE  
ODONTOLOGIA

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM ODONTOLOGIA

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DA ÚLCERA PÉPTICA EM ADULTOS EM RELAÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE ALTERAÇÕES PERIODONTAIS E CÁRIE DENTÁRIA: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**MARIA CLÁUDIA ALVES**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA, área de concentração CLÍNICA ODONTOLÓGICA.

Aprovada em 29 de setembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Amália  
Moreno -  
Orientadora  
Faculdade de  
Odontologia da  
UFMG

Prof. Lucas  
Guimarães Abreu  
Faculdade de  
Odontologia da  
UFMG

Profa. Carolina de  
Castro Martins  
Faculdade de  
Odontologia da  
UFMG

Profa. Isabela Lima França  
Grohmann Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba

Belo Horizonte, 29 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Carolina de Castro Martins, Professora do Magistério Superior**, em 29/09/2023, às 11:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amalia Moreno, Professora do Magistério Superior**, em 29/09/2023, às 11:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Guimaraes Abreu, Subcoordenador(a)**, em 30/09/2023, às 10:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Isabela Lima França Grohmann, Usuária Externa**, em 04/10/2023, às 23:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2660065** e o código CRC **075F9485**.

Dedico este trabalho à minha mãe, Márcia Rodrigues da Costa Alves, e ao meu pai, Ronaldo Alves de Oliveira, pois foram meus maiores apoiadores nesse novo desafio pessoal e profissional.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todas as pessoas que me ajudaram e que foram essenciais para a realização deste trabalho, entre eles o corpo docente e administrativo da Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Entre essas pessoas gostaria de agradecer especialmente:

À Profa. Amália Moreno, que aceitou ser minha orientadora, e que durante todo o curso me guiou.

Ao Prof. Lucas Guimarães Abreu, pela sua orientação segura e paciente, essencial para o sucesso desse trabalho.

À Profa. Cláudia Lopes Brilhante Bhering, que também foi peça essencial em todo o meu percurso na pós-graduação, com delicadeza e atenção especial, se tornando uma grande amiga.

Aos meus pais, por me apoiarem e incentivarem ao longo de toda a minha vida. Minhas conquistas cabem a eles!

Aos meus irmãos, meus companheiros de crescimento e aprendizado.

“A vida, assim como as ondas, tem um jeito diferente de se repetir, de prometer descobertas e abrigar todos os tipos de sonhos e embarcações. O que nos faz ser grandes é ser como as ondas, incansáveis à procura da onda perfeita.”

Thaís Ricardo Silva



## RESUMO

Objetivos: avaliar a relação entre doença do refluxo gastroesofágico e/ou úlcera péptica, e lesão de cárie e/ou doença periodontal. Métodos: O presente estudo foi realizado de acordo com as diretrizes do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) e foi registrado (CRD42023386741) na Plataforma Prospero (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas, Universidade de York, York, Reino Unido). Para isso a pesquisa foi conduzida em quatro bases de dados (PubMed, WebOfScience, Embase e Scopus), além da literatura cinzenta, sem restrições sobre idioma ou data de publicação. Dos 1719 estudos selecionados, 165 foram submetidos à análise de texto. Dezesesseis estudos foram elegíveis (15 transversais e um estudo caso-controle), e 7 estudos foram inseridos na meta-análise. Resultados: Pode-se verificar diferença nas médias entre doença do refluxo gastroesofágico e índice PMA (OR 1,00, 95% IC 0,60; 1,40), nessa meta-análise  $I^2 = 53\%$ . Também se observou diferença nas médias entre doença do refluxo gastroesofágico e índice OHI – S (OR 1,22, 95% IC 0,50; 1,93), na meta-análise  $I^2 = 84\%$ . Não há associação entre DRGE e CPOD (DM = 0.53; 95% IC = -1.39; 2.45), na meta-análise  $I^2 = 84\%$  e entre DRGE e % CPOD (DM = -0.87; 95% IC = -19.31; 17.56), na meta-análise  $I^2 = 90\%$ . Também não houve associação entre DRGE e IPV (DM = 0.23; 95% IC = -0.04; 0.51), na meta-análise  $I^2 = 0\%$ . Por último, não houve associação entre úlcera péptica e perda óssea (RC = 1.22; 95% IC = 0.43; 3.40), na meta-análise  $I^2 = 90\%$ . Conclusão: encontrou-se evidências sugestivas que indivíduos com doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica apresentaram maior probabilidade de ter doença periodontal e lesão de cárie, em relação aos indivíduos sem esses comprometimentos sistêmicos.

Palavras-chave: mastigação; digestão; úlcera péptica; refluxo gastroesofágico; saúde bucal; sistema digestório; cárie dentária; doenças periodontais.

## **ABSTRACT**

### **Association of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer in adults and the development of periodontal changes and dental caries: systematic review and meta-analysis**

**Objectives:** to evaluate the relationship between gastroesophageal reflux disease and/or peptic ulcer disease, and caries lesions and/or periodontal disease. **Methods:** The present study was carried out in accordance with the PRISMA (Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines and was registered (CRD42023386741) on the Prospero Platform (International Prospective Registry of Systematic Reviews, University of York, York, United Kingdom United). For this purpose, the research was conducted in four databases (PubMed, WebOfScience, Embase and Scopus), in addition to gray literature, without restrictions on language or publication date. Of the 1719 studies selected, 165 were subjected to text analysis. Sixteen studies were eligible (15 cross-sectional and one case-control study), and 7 studies were entered into the meta-analysis. **Results:** It was possible to verify a difference in the means between gastroesophageal reflux disease and PMA Index (OR 1.00, 95% CI 0.60; 1.40), in this meta-analysis I<sup>2</sup> = 53%. There was also a difference in the means between Gastroesophageal Reflux Disease and OHI Index – S (OR 1.22, 95% CI 0.50; 1.93), in this meta-analysis I<sup>2</sup> = 84%. There is no association between GERD and DMFT (DM = 0.53; 95% CI = -1.39; 2.45), in this meta-analysis I<sup>2</sup> = 84% and between GERD and % DMFT (DM = -0.87; 95% CI = -19.31; 17.56), in this meta-analysis I<sup>2</sup> = 90%. There was also no association between GERD and IPV (MD = 0.23; 95% CI = -0.04; 0.51), in this meta-analysis I<sup>2</sup> = 0%. Finally, there was no association between peptic ulcer disease and bone loss (OR = 1.22; 95% CI = 0.43; 3.40), in this meta-analysis I<sup>2</sup> = 90%. **Conclusion:** according to the systematic review, individuals with gastroesophageal reflux disease and peptic ulcers were more likely to have periodontal disease and caries lesions, compared to individuals without these systemic impairments.

**Keywords:** mastication; digestion; peptic ulcer; gastroesophageal reflux; oral health; digestive system; dental caries; periodontal diseases.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos análise .....	35
Figura 2 – Gráfico <i>forest plot</i> da meta-análise comparando o Índice CPOD entre indivíduos com e sem Refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	43
Figura 3 – Gráfico <i>forest plot</i> da meta-análise comparando o Índice % CPOD entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	43
Figura 4 – Gráfico <i>forest plot</i> da meta-análise comparando o Índice PMA entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	44
Figura 5 – Gráfico <i>forest plot</i> da meta-análise comparando o Índice OHIS entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	45
Figura 6 – Gráfico <i>forest plot</i> da meta-análise comparando o Índice de Placa Visível entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	45
Figura 7 – Gráfico <i>forest plot</i> da meta-análise comparando a Perda Óssea entre indivíduos com e sem Úlcera péptica .....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAO	Cariado, Ausente, Obturado
CID	Código Internacional de Doenças
CPO	Cariado, Perdido e Obturado
CPOD	Dentes Cariados, Perdidos e Obturados
DM	Diferença Média
DMFT	Decay, Missing, Filler Tooth
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
IC	Intervalo de Confiança
ICD	Índice de Cálculo Dental
IG	Índice Gengival
IGRU	Índice Greene – Vermillion
IPV	Índice de Placa Visível
ISG	Índice de Sangramento Gengival
ISS	Índice de Sangramento no Sulco
LCNC	Lesão Cervical Não Cariosa
L.G.A.	Lucas Guimarães Abreu
M.C.A	Maria Cláudia Alves
NCI	Nível Clínico de Inserção
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
O.F	Olívia Francescato
OHI – S	Oral Hygiene Index

PMA	Papillary-marginal Alveolar Index
PS	Profundidade de Sondagem
QVRSB	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Bucal
RG	Recessão Gengival
RMA	Papillary-marginal Alveolar Index
RS	Revisão Sistemática
SS	Sangramento à Sondagem
TA	Terceiro Autor
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>18</b>
2.1	Saúde bucal e saúde sistêmica	18
2.2	Processo digestório e mastigação	20
2.3	Doença gastroesofágico e saúde bucal	22
2.4	Doença do refluxo gastroesofágico	23
2.5	Úlcera péptica	24
2.6	Doença periodontal	25
2.7	Lesão de cárie	26
2.8	Revisão sistemática	27
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>29</b>
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos	29
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>30</b>
4.1	Desenho do estudo	30
4.2	Protocolo e registro	30
4.3	Critérios de elegibilidade	30
4.4	Estratégia de busca	31
4.5	Seleção dos estudos	31
4.6	Extração dos dados	32
4.7	Risco de viés dos estudos individuais	32
4.8	Nível de concordância	33
4.9	Síntese dos Resultados (meta-análise)	33
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>35</b>
5.1	Seleção dos Estudos	35
5.2	Características gerais dos estudos	36
5.3	Características da amostra	36
5.4	Avaliação das exposições	37
5.5	Avaliação dos desfechos	38
5.6	Resultados dos estudos individuais	39
5.7	Síntese dos resultados (meta-análises)	43

<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE A - Estratégias de busca empregadas para identificar os estudos nas bases de dados eletrônicas .....</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE B – Estudos excluídos na última fase de seleção dos artigos e seus motivos .....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE C – Localização dos países onde os estudos selecionados foram realizados .....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE D - Características da origem dos pacientes, período de recrutamento, métodos aplicados diagnóstico, e principais resultados dos estudos em pacientes com Doença do refluxo gastroesofágico, incluídos na presente revisão sistemática .....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE E - Características da origem dos pacientes, período de recrutamento, métodos aplicados diagnóstico e principais resultados dos estudos em pacientes com Úlcera péptica incluídos na presente revisão sistemática .....</b>	<b>88</b>
<b>APÊNDICE F - Avaliação do risco de viés de estudos transversais avaliando a associação entre Doença do refluxo gastroesofágico e desfechos bucais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa .....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICE G - Avaliação do risco de viés do estudo caso – controle avaliando a associação entre Doença do refluxo gastroesofágico e desfechos bucais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa .....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE H - Avaliação do risco de viés de estudos transversais avaliando a associação entre Úlcera péptica e desfechos bucais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa .....</b>	<b>97</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A saúde bucal é um componente fundamental da saúde geral, do bem-estar físico e mental, bem como da capacidade de falar, sorrir, cheirar, saborear, tocar, mastigar, engolir e transmitir uma variedade de emoções por meio de expressões faciais com confiança, e sem dor e desconforto (GLICK *et al.*, 2016). O mau estado dentário está associado ao desenvolvimento de problemas funcionais e psicológicos, impactando diretamente na qualidade de vida do indivíduo (HAAG *et al.*, 2017; KUDSI *et al.*, 2020; SCHIERZ, BALA, FUKI, 2021).

Os principais problemas que comprometem a saúde bucal são: a cárie e suas sequelas, doença periodontal, trauma, infecções ou malignidades (HOLT, ROBERTS, SCULLY, 2001). A cárie é a principal causa de perda dentária em países desenvolvidos como Canadá, Finlândia, Nova Zelândia, Escócia, França, Noruega, Sri Lanka, Suécia e Malásia (ALGHAMDI *et al.*, 2020). A cárie dentária é uma doença infecciosa crônica que representa a desmineralização dos tecidos dentários duros, como consequência do metabolismo microbiano (CHENICHERI, RACHANDRAN, 2017; RATHEEM, SAPRA, 2023;). Já as doenças periodontais, são a segunda principal causa de extrações dentárias (ALGHAMDI *et al.*, 2020). A doença periodontal é um termo genérico para gengivite e periodontite, e descreve uma condição inflamatória crônica dos tecidos de suporte dos dentes (SREEDEVI, DWARAKANATH, 2012). Esta também é caracterizada por recessão gengival, sangramento à sondagem, ou com pressão fisiológica (que é exercida durante a mastigação), deslocamento do dente, e aumento da mobilidade dentária (se não for tratado, pode levar à esfoliação dentária) (ANAND *et al.*, 2021).

De acordo com o Global Burden of Disease Study, 2,3 bilhões de pessoas têm dentes permanentes afetados por cárie (JAMES *et al.*, 2018; OMS, 2022). Durante o período de 1990 a 2010, houve um aumento de 57,3% na prevalência global de doença periodontal (JIN *et al.*, 2016). Tanto a cárie quanto a doença periodontal levam ao quadro infeccioso da cavidade bucal, que altera a microbiota, acarreta liberação de mediadores inflamatórios, e compromete a saúde bucal do indivíduo, podendo levar, inclusive, à perda dos dentes (ANAND *et al.*, 2021). Estes fatores podem também estar relacionados à saliva. Estudos mostram que a periodontite crônica e a doença de cárie têm relação direta com um pH salivar mais ácido (BALIGA *et al.*, 2013; SINGH



*et al.*, 2015). A saliva é um dos principais elementos responsáveis pela homeostase da cavidade oral e do trato digestivo (CORREA *et al.*, 2012).

Hoje sabemos que o ambiente ácido da cavidade bucal, relacionado às desordens gástricas, pode ser responsável pelo aumento do risco de inflamação na mucosa oral, além de cárie e erosão dentária (MOAZZEZ *et al.*, 2004; WATANABE *et al.*, 2017). A erosão dentária também é um achado bastante comum entre os pacientes com distúrbios do sistema gastroesofágico (LECHIEN *et al.*, 2020). Porém também está relacionada a outras etiologias, como bruxismo, ácidos extrínsecos (como sucos de frutas, bebidas gaseificadas e isotônicas), medicamentos, distúrbios alimentares, álcool e tabaco (FARAHMAND *et al.*, 2013; FRIESEN *et al.*, 2017; MUNOZ *et al.*, 2003; O'SULLIVAN *et al.*, 1998).

A limitação da capacidade de morder e engolir afeta a nutrição, e a ingestão de alimentos (DIBELLO *et al.*, 2021). Os dentes são essenciais para morder os alimentos; sua perda, dificulta a mastigação de alimentos duros, o que leva a alterações na dieta (favorecendo o aumento do consumo de carboidratos), compromete o status nutricional e favorece o desenvolvimento de doenças (DIBELLO *et al.*, 2021). E o aumento do número de dentes perdidos também pode impactar em alterações significativas no estado nutricional do indivíduo, de forma a prejudicar a saúde sistêmica (WALLS *et al.*, 2000). É, na maioria das vezes, consequência da qualidade da dieta, que também é alterada devido à dificuldade de mastigação quando há a perda de múltiplos dentes, levando a situação de autossustentação (XU *et al.*, 2023).

Entende-se que a cavidade bucal é parte fundamental do sistema digestório. Estudos anteriores demonstraram a influência da condição da saúde bucal no desenvolvimento de malignidades gastrointestinais (DEMIRER *et al.*, 1990; SALAZAR *et al.*, 2012). O alimento bem mastigado pode auxiliar no processo de digestão, uma vez que as enzimas digestivas atuam sobre a superfície das partículas alimentares (VIEIRA *et al.*, 2010). Neste contexto, as partículas grandes de alimento podem ser digeridas mais lentamente que o mesmo alimento completamente mastigado. Além disso, devido à sua longa permanência no intestino, podem causar irritações, e até mesmo obstrução intestinal (TAVARES, NUNES, SANTOS, 2010). Estudo realizado por Veyrone *et al.* (2008), demonstrou que pacientes com condição dentária prejudicada produziam um bolo alimentar com um tamanho de partícula maior do que os pacientes totalmente dentados (VEYRUNE *et al.*, 2008).

É fato que partículas menores na cavidade oral representam maior área total de superfície alimentar exposta às secreções digestivas (FELICIO *et al.*, 2008). Ademais, a trituração do alimento em partículas finas pode possibilitar a mistura apropriada com a saliva, favorecendo a ação das enzimas, aumentando a velocidade de passagem do alimento pelos compartimentos digestivos, e evitando a escoriação dos mesmos (FELICIO *et al.*, 2008). A partir desse conceito, mastigar inadequadamente os alimentos ingeridos pode acarretar a uma chegada desordenada do bolo alimentar ao estômago, que, juntamente com grandes volumes de ar levariam o estômago à sobrecarga devido ao aumento da sua atividade mecânica para misturar o bolo alimentar mal preparado (WHITAKER, TRINDADE JUNIOR, GENARO, 2009).

Pacientes com doenças do sistema digestivo têm sido frequentemente considerados como os que têm mais necessidades de tratamento odontológico, quando comparados com a população em geral (SAKAI *et al.*, 2019). No entanto, ainda não está claro na literatura se pacientes com problemas gastrointestinais necessitam de mais tratamento odontológico porque a perda dentária e/ou a condição bucal acarretou em sobrecarga e/ou comprometimento dos demais órgãos do sistema, levando ao aparecimento da doença gastroesofágica; ou se os pacientes com problemas gastrointestinais apresentam maiores necessidades odontológicas como consequência da doença sistêmica, que leva a alterações da microbiota oral, a um pH mais ácido, e à redução do efeito tampão da saliva (SAKAI *et al.*, 2019).

A úlcera péptica é uma doença localizada na parte gástrica ou duodenal do trato digestivo, que envolve principalmente uma camada mucosa (YU *et al.*, 2018). A prevalência de úlcera péptica varia de 0,12 a 1,5% e aumenta com a idade (SUNG *et al.*, 2009). Um ambiente excessivamente ácido em combinação com fatores dietéticos ou de estresse têm sido considerados indutores de gastrite crônica e úlcera péptica, assim como leva a alterações na cavidade bucal, podendo aumentar as chances do desenvolvimento de lesão de cárie e doença periodontal (BALIGA *et al.*, 2013; LANAS, CHAN, 2017; SINGH *et al.*, 2015).

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) afeta aproximadamente 10 – 20% da população (DENT *et al.*, 2005). A DRGE é caracterizada pela presença de lesão da mucosa esofágica ou por sintomas causados por um refluxo anormal do conteúdo gástrico no esôfago (VAKIL *et al.*, 2006). Estudos mostram que doenças de tecido mole na cavidade bucal são associadas à DRGE e úlcera péptica devido a

alteração do pH bucal proporcionada por esses distúrbios (BALIGA *et al.*, 2013; WATANABE *et al.*, 2017; YU *et al.*, 2018).

A relação entre doenças dos órgãos digestivos, tais como câncer, e perda de vários dentes e/ou baixa taxa de uso de próteses já foi confirmada (SAKAI *et al.*, 2019). Esses resultados sugerem que a periodontite e a perda de vários dentes associada, desempenham um papel nos cânceres do sistema digestório (SAKAI *et al.*, 2019). Também já é conhecido que a doenças bucais, tais como a cárie, a doença periodontal, a estomatite herpética, colaboram para o desenvolvimento de patologias sistêmicas (HAMILTON *et al.*, 2017; JERONIMO *et al.*, 2020; SLOTS, 2003). No entanto, o papel dos distúrbios gastrointestinais no desenvolvimento de doenças como a cárie e a doença periodontal ainda não está claro na literatura, embora seja sugestivo clinicamente. Portanto, é importante que essas relações sejam melhor estudadas para compreensão do impacto dessas condições sistêmicas na saúde bucal dos indivíduos, e conseqüentemente, em sua qualidade de vida, relação pessoal e interpessoal.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Saúde bucal e saúde sistêmica

A capacidade de mastigar, além de ter importante dimensão da qualidade de vida relacionada à saúde bucal, tem sido cada vez mais relacionada à saúde geral (BRENNAN *et al.*, 2008; GIFT, 1997; XU *et al.*, 2023). A capacidade de mastigar é reduzida nas pessoas que perdem mais dentes, portanto, pode haver mudanças nas suas escolhas alimentares, incluindo redução do consumo de alimentos sólidos, como frutas e vegetais, nozes e carnes cozidas, e isso pode levar à deficiência de nutrientes essenciais (ANDRADE *et al.*, 2011; BAWADI *et al.*, 2011; NOWJACK-RAYMER, SHEIHAM, 2007; YOSHIDA *et al.*, 2011).

A função mastigatória eficiente está diretamente relacionada à quantidade de unidades funcionais dentárias existentes e, ao ciclo mastigatório (UENO *et al.*, 2010). A unidade funcional trata-se do dente que apresenta antagonista, permitindo a mastigação (PASSERI *et al.*, 2016). Entende-se que um dente deve ocluir com outro dente no osso maxilar oposto, para atuar como uma unidade funcional (HILDEBRANDT *et al.*, 1997).

A perda de unidades funcionais acarreta deterioração e fraqueza na capacidade de mastigação, impactando, portanto, na saúde bucal do indivíduo. Isso pode levar à desnutrição e perda de peso, e, conseqüentemente, prejuízo à diversas funções e à saúde sistêmica do indivíduo (PARK *et al.*, 2021). A mastigação dos alimentos é importante no início da digestão (WALLS *et al.*, 2000). Ela serve para triturar os alimentos para que o bolo alimentar possa ser formado e deglutido (WALLS *et al.*, 2000). Esse processo de desmembrar o alimento e convertê-lo em bolo alimentar para ser deglutido, está associado à liberação de sabores do alimento, potencializando nosso prazer com os alimentos que ingerimos (WALLS *et al.*, 2000). Devido à importância da mastigação na digestão dos alimentos, é razoável supor que o estado de saúde da boca pode influenciar a dieta, e a nutrição (WALLS *et al.*, 2000). Devido à função mastigatória prejudicada, indivíduos com perda dentária grave podem ter redução na ingestão de frutas, vegetais e feijão, o que pode resultar em ingestão inadequada de fibras, microelementos e vitaminas (HUNG *et al.*, 2003; SHEN *et al.*, 2023; ZHU, HOLLIS 2014).

O envelhecimento por si só tem pouco efeito na eficiência da mastigação, embora a literatura sugira alguma redução na função motora oral à medida que as pessoas envelhecem, provavelmente relacionada à massa muscular alterada (BAUM, BODNER, 1983; NEWTON, YEMM, ABEL, MEN-HINICK, 1993). As mudanças profundas ocorrem no intestino com o envelhecimento, incluindo reduções na taxa de motilidade gástrica e atrofia das vilosidades nas paredes do intestino (WALLS *et al.*, 2000). Essas mudanças influenciam a capacidade de uma pessoa idosa de digerir e, absorver alimentos (WALLS *et al.*, 2000). À medida que a eficiência mastigatória diminui, as pessoas relatam dificuldade crescente em mastigar alimentos e optam por não comer alimentos difíceis de mastigar (WALLS *et al.*, 2000). Fortes associações foram encontradas entre o aumento da ingestão de frutas e vegetais, e a redução do risco de câncer de esôfago, gástrico e colorretal (RICH *et al.*, 1985). O estado de saúde bucal está intimamente ligado à seleção e preparação dos alimentos; estes, por sua vez, influenciam a adequação da dieta, o estado nutricional, e o estado geral de saúde (WALLS *et al.*, 2000).

É importante ressaltar que observações tanto do bolo alimentar coletado antes da deglutição, quanto da estratégia cinemática desenvolvida para produzir esse bolo, parecem ser bons critérios para avaliar a mastigação (PRINZ, LUCAS, 1997; VAN DER BILT, 2011; WODA *et al.*, 2010). Foi demonstrado em indivíduos adultos saudáveis que a granulometria do bolo alimentar diminui durante a mastigação, até atingir um valor limite correspondente à deglutição (MISHELLANY *et al.*, 2006; WODA, MISHELLANY, PEYRON, 2006). Esse limite é uma constante em cada indivíduo e depende das propriedades reológicas dos alimentos (AGRAWAL *et al.*, 1998; WODA *et al.*, 2006). Varia entre os indivíduos de acordo com o estado dentário e características da saliva, e sua variabilidade não é afetada pelo sexo (MISHELLANY – DUTOIR *et al.*, 2008). Em indivíduos saudáveis totalmente dentados, a atividade de mastigação antes de engolir difere de acordo com o tipo de alimento (PEYRON, BLANC, LUND, WODA, 2004). São mais ciclos de mastigação e maior duração de mastigação para alimentos duros, como cenoura e amendoim, do que para alimentos macios, como banana e maçã (MISHELLANY – DUTOIR *et al.*, 2008; PEYRON, BLANC, LUND, WODA, 2004). Enquanto a frequência de mastigação de cada indivíduo permanece constante (MISHELLANY – DUTOIR *et al.*, 2008; PEYRON, BLANC, LUND, WODA, 2004).

Portanto, a saúde bucal tem um efeito profundo na saúde geral do indivíduo (SAKAI *et al.*, 2019). As doenças dentárias e orais têm sido implicadas em várias doenças sistêmicas; incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, e endocardite bacteriana (SAKAI *et al.*, 2019). Pacientes com doenças do sistema digestivo têm sido frequentemente considerados como os que têm mais necessidades de tratamento odontológico, quando comparados com a população em geral (SAKAI *et al.*, 2019). No entanto, essas suposições ainda não estão bem elucidadas. A relação entre os índices CPO-d e a prevalência de cânceres do sistema digestivo, ainda permanece desconhecida (SAKAI *et al.*, 2019).

## 2.2 Processo digestório e mastigação

O processamento de alimentos por meio do trato digestório humano tem sido estudado e especulado desde os tempos dos antigos gregos (BOLAND, 2016). A físico-química, e a biologia da digestão humana de componentes alimentares específicos no trato gastroesofágico humano saudável são bem compreendidas (BOLAND, 2016).

A mastigação é um regulador fundamental de todo o processo metabólico (SILVERTHON, 2005). Quando o alimento é introduzido na cavidade oral, a atividade mecânica induzida pelos músculos mastigatórios e a concomitante secreção salivar (amilase salivar e pequenas quantidades de lipase) dissolvem as substâncias químicas presentes no alimento, iniciando a digestão química de alguns macronutrientes (RIENTE *et al.*, 2023). A mastigação desencadeia uma resposta antecipatória de seções subsequentes do sistema digestivo conhecida como fase cefálica condicionando e regulando todo o processo digestivo e absorção de nutrientes (RIENTE *et al.*, 2023; SILVERTHON, 2005).

A digestão humana é um processo complexo, e essencial para a saúde (GUERRA *et al.*, 2012). Nele, os alimentos ingeridos são divididos em nutrientes que podem ser usados pelo corpo para crescimento, manutenção das células e energia (GUERRA *et al.*, 2012). Durante a digestão humana, dois processos principais ocorrem simultaneamente: (I) transformações mecânicas que reduzem o tamanho das partículas de alimentos; e (II) transformações enzimáticas onde macromoléculas são hidrolizadas em constituintes menores que são absorvidos pela corrente sanguínea

(GUERRA *et al.*, 2012). A desintegração dos alimentos, ocorre principalmente na boca e no estômago, enquanto a digestão enzimática e a absorção de nutrientes, e água ocorrem principalmente no intestino delgado e grosso (GUERRA *et al.*, 2012).

O trato digestório humano pode ser convenientemente considerado como quatro subprocessos distintos executados em série, com controles complexos na passagem de um para outro (BOLAND, 2016). Em termos anatômicos, os quatro processos correspondem à boca (processamento oral), estômago (processamento gástrico), intestino delgado (processamento intestinal) e intestino grosso ou cólon (fermentação) (BOLAND, 2016).

O primeiro passo ocorre na boca. Durante o processamento oral, o alimento é triturado por meio de uma mistura de: 1) cortar e triturar pelos dentes, e 2) espremer pela língua e bochechas. Durante esse processo o alimento é levado até aproximadamente a temperatura corporal, misturado à saliva, e então, saboreado (BOLAND, 2016). A saliva tem um pH próximo da neutralidade, e contém a enzima amilase salivar, que pode hidrolisar o amido para produzir glicose (BOLAND, 2016). A saliva contém uma gama de glicoproteínas chamadas mucinas, que são muito importantes para a formação do bolo alimentar e a deglutição, proporcionando viscosidade, coesão e lubrificação que facilitam a passagem pelo trato gastroesofágico (BOLAND, 2016).

Uma das principais funções da mastigação é preparar o alimento para deglutição (VAN DER BILT, 2006). Além disso, a mastigação influencia a liberação do sabor (LIU *et al.*, 2018). A eficiência da mastigação é definida como a capacidade de esmagar o alimento entre os dentes, e a manipulação das partículas resultantes para formar um bolo alimentar para engolir (VAN DER BILT, 2011). O movimento de mastigação é descrito como um ciclo de mastigação com uma fase de abertura e fechamento (ENGEL – HOEK *et al.*, 2017). Esses ciclos podem ser identificados pela mensuração da eletromiografia de superfície dos músculos mastigatórios ou pela contagem dos movimentos mandibulares (BUZINELLI, BERZIN, 2001; GISEL, 1991).

As mucinas também são secretadas pelos tecidos que revestem todo o trato gastroesofágico, proporcionando lubrificação e proteção do epitélio intestinal (BOLAND, 2016). Uma vez adequadamente triturado e misturado à saliva, o bolo alimentar é deglutido para completar o processo digestivo (BOLAND, 2016). O início da digestão pode, portanto, ser considerada como uma série de pequenas operações em lote, cada uma tendo início com a boca cheia de alimento, e finalizada com a

deglutição, que ocorrem durante um (geralmente) curto período, até que a refeição seja consumida (BOLAND, 2016).

O processamento oral é sem dúvidas o passo mais importante da digestão a ser entendido, pois, a estrutura e composição do bolo alimentar resultante terão efeito em todas as etapas subsequentes do trato digestivo. Essa etapa é, no entanto, provavelmente uma das etapas menos bem compreendidas, em grande parte devido à complexidade desse processo, e à grande variabilidade individual, e até mesmo, a variabilidade em um mesmo indivíduo sob diferentes circunstâncias (BOLAND, 2016).

A trituração de alimentos sólidos é a principal função dos dentes; nesse contexto a variação na dentição entre indivíduos e as mudanças ao longo da vida, afetarão a maneira como os alimentos serão triturados, e provavelmente afetarão o tamanho e a forma das partículas resultantes (BOLAND, 2016). O comportamento da mastigação, ou seja, o número de mastigações para cada porção de alimento e a velocidade com que o alimento é mastigado, podem afetar o tamanho das partículas do bolo alimentar (BOLAND, 2016). Há evidências de que tanto a quantidade de saliva gerada, quanto a quantidade de umidade do bolo alimentar são função do tempo de mastigação (MOTOI *et al.*, 2013).

### 2.3 Doença gastroesofágico e saúde bucal

A digestão dos alimentos no trato gastroesofágico humano é um processo contínuo e dinâmico (LI *et al.*, 2020). Este processo se inicia pela boca, sendo a mastigação e a salivagem dois mecanismos complementares (LI *et al.*, 2020). A cavidade oral é uma parte importante do sistema gastroesofágico. Estudos demonstram a influência das condições de saúde bucal no aparecimento de malignidades gastrointestinais (DEMIRER *et al.*, 1990; SALAZAR *et al.*, 2012). As maiores proporções de indivíduos com menos de 20 dentes residuais, e não usuários de próteses entre os pacientes com câncer digestivo foram demonstradas (SAKAI *et al.*, 2019). A maior prevalência de periodontite grave em pacientes com câncer no sistema digestório também ocorreu (SAKAI *et al.*, 2019).

O estômago é uma parte extremamente importante do trato digestório humano (BORNHOST, PAUL, 2014). O estômago atua como tanque misturador, moedor e peneira dos alimentos (MEYER, 1980). Quando o alimento passa pelo estômago, a



forma e a estrutura do alimento mudam drasticamente, o que faz com que o alimento seja mais facilmente absorvido pelo intestino delgado (DO, KONG, 2018). O processo de digestão do estômago é afetado por aspectos físicos e químicos (LIU *et al.*, 2019). Os principais fatores físicos incluem a pressão, a força, e as contrações peristálticas, que influenciam amplamente o tamanho das partículas de alimento (KONG, SINGH, 2008; SAMS *et al.*, 2016). Já os fatores químicos, secreção de ácido gástrico e enzima digestivas (pepsina, lipase gástrica), são benéficos para amaciar os alimentos e para a hidrólise de nutrientes (KONG, SINGH, 2008; SAMS *et al.*, 2016).

Alterações no pH e no volume salivar em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem sido relatada (CORREA *et al.*, 2012). Isso pode sugerir que alterações no pH salivar estejam associadas ao desenvolvimento de doenças bucais e doenças no trato digestivo, e vice-versa (BALIGA *et al.*, 2013; SINGH *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2017).

#### 2.4 Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição digestiva comum causada pelo refluxo do conteúdo do estômago para o esôfago ou cavidade oral, resultando em sintomas e complicações como azia e regurgitação (KHANNA, 2020; KELLERMAN, KINTANAR, 2017). Esta doença está entre os distúrbios gastrointestinais mais prevalentes (ANTUNES, ALEEM, CURTIS, 2022). De acordo com um estudo realizado por El-Serag *et al.* (2014), a prevalência da DRGE varia entre 18,1 e 27,8% na América do Norte, 8,8 e 25,9% na Europa, 2,5 e 7,8% no Leste Asiático, 8,7 e 33,1% no Oriente Médio, 11,6% na Austrália e 23,0% na América do Sul.

De acordo com a recente diretriz clínica do *American College of Gastroenterology* (ACG), a DRGE é descrita como uma condição crônica em que o esôfago é repetidamente invadido pelo conteúdo do estômago, resultando em sintomas, complicações ou ambos (ANTUNES, ALEEM, CURTIS, 2022). O refluxo ácido é o resultado do fechamento inadequado do esfíncter esofágico inferior após a ingestão de alimentos (ANTUNES, ALEEM, CURTIS, 2022). O ácido então retorna através do esôfago para a faringe e cavidade oral (ANTUNES, ALEEM, CURTIS, 2022).

A DRGE pode causar uma inflamação crônica que pode contribuir para o desenvolvimento do câncer (TRAN *et al.*, 2023). A relação entre DRGE e câncer foi bem estabelecida para o adenocarcinoma de esôfago (TAN *et al.*, 2020). Essa associação pode ser devida à exposição repetida ao ácido estomacal, levando à inflamação, danos e alterações no epitélio do esôfago, causando esôfago de Barrett e, eventualmente, câncer de esôfago (HERBELLA *et al.*, 2015). O ácido estomacal também pode atingir a laringe, faringe, cavidade oral e pulmão, danificando esses órgãos e causando câncer (HERBELLA *et al.*, 2015).

A doença do refluxo gastroesofágico também está associada à lesão cervical não cariada (LCNC) (RUSU OLARU *et al.*, 2019). A LCNC se apresenta como perda de esmalte na região cervical do dente (REYES *et al.*, 2019). Dessa forma o desenvolvimento de lesão de cárie secundária a uma lesão cervical não cariada (LCNC) originada de erosões dentárias não tratadas ou contínuas, aumentam a susceptibilidade à lesão de cárie em pacientes com diagnóstico de DRGE (BARRON *et al.*, 2003; SIMPALEAN *et al.*, 2015).

## 2.5 Úlcera péptica

A úlcera péptica é uma das lesões mais comuns do trato gastroesofágico (ATAY *et al.*, 2023). Ocorre como resultado de uma lesão que se estende da mucosa até a musculatura e geralmente é observada no duodeno e no estômago (LANAS, CHAN, 2017). Anteriormente, pensava-se que a hipersecreção de ácido gástrico, o estresse e os fatores dietéticos causavam úlcera péptica (BOEY *et al.*, 1987). No entanto, estudos recentes demonstraram o papel da infecção por *Helicobacter pylori* e dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (MALFERTHEINER, CHART, MCCOLL, 2009).

Tanto a infecção por *Helicobacter pylori* quanto o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são os principais fatores etiológicos para a úlcera péptica e suas complicações (BEST *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2002). Embora pesquisas recentes sugeriram uma diminuição na incidência, taxas de internações hospitalares e taxa de mortalidade ligada a esta condição, a prevalência prevista de úlcera péptica na população em geral é de 5–10% (LANAS *et al.*, 2015; SONNENBERG, 2013). Devido à secreção de pepsina ou de ácido gástrico, a úlcera

péptica é caracterizada por uma descontinuidade no interior do trato gastroesofágico. As regiões nas quais isso ocorre com maior frequência são no estômago e no duodeno proximal, porém pode afetar o duodeno distal, jejuno ou parte inferior esôfago (MCCOLL, 2009). Os sintomas de úlcera péptica podem variar desde um leve desconforto estomacal até sangramento grave e perfuração (UMARU *et al.*, 2022). O tratamento muitas vezes visa atingir os seguintes objetivos: eliminação das bactérias; redução da produção de ácido no trato digestivo por aliviar o desconforto e; acelerar a cicatrização de úlceras pépticas (MORRIS *et al.*, 2017).

## 2.6 Doença periodontal

A doença periodontal, que compreende a gengivite e a periodontite é uma infecção oral comum que afeta os tecidos que circundam e sustentam os dentes (CARRANZAS, 2011). É uma condição que muitas vezes se apresenta como gengivite, caracterizada por sangramento, gengivas inchadas e dor, e se não for tratada, pode progredir para periodontite, que envolve a perda de fixação periodontal e osso de suporte (OMS, 2018). A prevalência de doença periodontal foi relatada como variando de 20% a 50% em torno do mundo (SANZ, 2010). Ela é uma das principais causas de perda dentária que pode comprometer a mastigação, a estética, a autoconfiança, e a qualidade de vida (TEYNOLDS, DUANE, 2018; TONETTI *et al.*, 2017). A prevalência global da doença periodontal deverá aumentar nos próximos anos, devido ao crescimento do envelhecimento da população e aumento da retenção de dentes naturais, aliada à redução significativa na perda dentária na população de idosos (TONETTI *et al.*, 2017).

A periodontite apresenta quatro estágios (I-periodontite inicial; II-periodontite moderada; III-periodontite severa; IV-periodontite avançada) e três graus, de acordo com a sua progressão (A-progressão baixa; B-progressão moderada; C-progressão rápida) (LANG *et al.*, 2018).

A deterioração dos ligamentos do periodonto, o desenvolvimento de bolsas periodontais, e a reabsorção do osso alveolar são marcas registradas da periodontite, uma doença inflamatória das gengivas que destrói a base sobre a qual os dentes repousam (AMATO *et al.*, 2023). Isto está frequentemente associado, a uma variedade de doenças clínicas, incluindo inflamação das gengivas (gengivite) e

problemas dentários, levando à deterioração do cemento e perda de osso alveolar (AMATO *et al.*, 2023). O estágio inicial da doença, a gengivite, pode evoluir para periodontite, uma doença mais grave que se manifesta com perda de inserção clínica e deterioração do osso alveolar (RYAN, 2005).

A doença periodontal é caracterizada por pus, bolsas periodontais, perda óssea, e perda dentária. A periodontite tornou-se mais importante como causa raiz da perda dentária nos últimos anos, especialmente enquanto a prevalência de cárie dentária tem diminuído na população em geral. Como o número de dentes perdidos por cárie diminuiu, o número de dentes com risco de doença periodontal aumenta (GLICKMAN, CARRANZA, 1990). Não há dúvidas de que os microorganismos da doença periodontal têm potencial de causar infecção direta em uma variedade de outros locais, como coração, pulmões, cérebro e outras regiões de cabeça e pescoço (SLOTS, 2003).

## 2.7 Lesão de cárie

A placa dentária secreta ácidos, o que leva a destruição dos tecidos duros dentais e lesão de cárie (PITTS *et al.*, 2017). O *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) desempenha papel fundamental no processo de cárie (Li *et al.*, 2021; SIMÓN *et al.*, 2015). A cárie inicia com a dissolução da hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Bactérias como *S. mutans* e *Lactobacillus* produzem ácidos por meio do metabolismo, resultando em ambiente de pH baixo nas superfícies dos dentes (YU *et al.*, 2023). Os dentes então, se desmineralizam com a perda de  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_4^{3-}$  e a destruição da estrutura dentária (YU *et al.*, 2023). O ácido produzido pelo biofilme da placa que metaboliza a sacarose leva a ambiente local de baixo pH, e é a causa direta da desmineralização da superfície dentária (PITTS *et al.*, 2017).

O processo de cárie é dinâmico, com períodos alternados de desmineralização e remineralização da estrutura dentária relacionada com flutuações no pH do biofilme da placa (CATE, FEATHERSTONE, 1991). Em geral, quanto mais baixo o pH, maior a tendência de dissolução dos componentes do tecido duro (CATE, FEATHERSTONE, 1991). Se o pH no biofilme cai abaixo de um limite crítico por um período sustentado seguindo o consumo de açúcares livres, o resultado é a desmineralização progressiva, e a perda sustentada de cálcio e fósforo da substância

mineral do dente (PITTS *et al.*, 2017). Nas fases muito iniciais (subclínicas), mineral suficiente é perdido para que a lesão apareça clinicamente como uma mancha branca na superfície do dente (PITTS *et al.*, 2017). Nesse ponto, a cárie pode ser revertida ou inativada, especialmente com exposição ao Flúor (CATE, FEATHERSTONE, 1991; PITTS *et al.*, 2017). Se a cárie progride e leva à cavitação, a condição pode causar dor e desconforto consideráveis (PERES *et al.*, 2019). E, se atingir a polpa dentária, também pode causar infecção, e em última análise, sepse e perda dentária (PERES *et al.*, 2019).

No Brasil, no inquérito nacional de saúde bucal de 2014, adultos de 35 a 44 anos apresentaram experiência de cárie, com média de 16,75 dentes afetados. A falta de dentes representou cerca de 44,7% do índice nessa faixa etária. Além disso, entre adultos e idosos, a falta de dentes por cárie foi o problema mais prevalente (BRASIL, 2014).

## 2.8 Revisão Sistemática e Meta-Análise

A revisão sistemática (RS) é um sumário de evidências provenientes de estudos primários conduzidos para responder uma questão específica de pesquisa (HIGGINS, GREEN, 2009). Ela utiliza um processo de revisão de literatura abrangente, imparcial e reprodutível, que localiza, avalia e sintetiza o conjunto de evidências dos estudos científicos para obter a visão geral e confiável da estimativa do efeito da intervenção (HIGGINS, GREEN, 2009).

A meta-análise é uma análise estatística que combina os resultados de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única estimativa de efeito (COOK, MULROW, HAYNES, 1997). A meta-análise estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos, com metodologia inadequada e tamanho de amostra insuficiente (COOK, MULROW, HAYNES, 1997). As meta-análises combinam os dados de todos os estudos que avaliaram tratamentos iguais ou similares para pacientes com uma condição específica. Deste modo, obtêm-se estimativas de efeito com maior precisão (menos erro aleatório) devido ao aumento do tamanho da amostra (EGGER, SMITH, 1997). A meta-análise também pode contribuir para aumentar a validade externa dos estudos, ou seja, contribuir para a generalização dos resultados. Os achados de um

estudo particular podem ser válidos apenas para uma população com as mesmas características das investigadas no estudo. Se vários estudos existem em diferentes grupos de pacientes, e os resultados são similares, pode-se concluir que o efeito da intervenção é aplicável a um grupo mais amplo de pacientes (EGGER, SMITH, 1997).

Entretanto, revisões sistemáticas (RS) são estudos observacionais e retrospectivos (BRASIL, 2012). Assim, os resultados de uma meta-análise devem ser interpretados levando-se em conta as limitações e vieses inerentes aos estudos observacionais (MULROW, COOK, DAVIDOFF, 1997). As principais limitações que podem afetar as RS são o viés de publicação (e outros similares como, viés de linguagem), riscos de viés nos estudos primários (limitação metodológica dos estudos primários), além de dificuldades em combinar estudos que podem ter diferenças nas populações, intervenções, comparadores, e definição dos desfechos (heterogeneidade clínica). Assim, é necessário explorar criticamente a evidência apresentada pela meta-análise (BRASIL, 2012).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Investigar a evidência científica sobre as implicações do refluxo gastroesofágico e da úlcera péptica nas condições bucais de doença periodontal e lesão de cárie.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Encontrar a lacuna no conhecimento e sintetizar os estudos referentes à relação entre refluxo gastroesofágico e úlcera péptica e doença periodontal e lesão de cárie, além de identificar e avaliar os parâmetros de avaliação da doença e exposição;
- Estabelecer se existe diferença, entre os grupos de comparação, com relação à exposição (refluxo gastroesofágico e úlcera péptica) e o desfecho analisado (doença periodontal e lesão de cárie).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura e meta-análise, cujo objetivo foi investigar a evidência científica sobre as implicações da doença refluxo gastroesofágico, e da úlcera péptica sobre a saúde bucal do paciente.

### 4.2 Protocolo e registro

Esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada seguindo as diretrizes propostas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (MOHER *et al.*, 2009). Para isso um protocolo foi registrado na base internacional de registros de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews), com o título “Evaluation Of Oral Conditions In Patients With Gastroesophageal Reflux And Peptic Ulcer: A Systematic Review” (número de registro CRD42023386741).

### 4.3 Critérios de elegibilidade

Estudos observacionais (longitudinais, transversais e caso-controle) em que adultos com Doença do refluxo gastroesofágico e Úlcera péptica foram comparados com seus pares sem Doença do refluxo gastroesofágico e Úlcera péptica. As comparações foram realizadas em termos de presença de desfechos periodontais e/ou presença de lesão de cárie, com finalidade de verificar se indivíduos com alterações gastrointestinais apresentam maior probabilidade de desenvolver problemas bucais. Adultos foram definidos como indivíduos maiores de 18 anos de idade. Estudos sem um grupo controle foram excluídos. Reuniões/conferências resumos, editoriais ou estudos qualitativos também não foram considerados. Não foram impostas restrições de idioma ou data de publicação. A seguinte pergunta PECO considerada para montar este estudo foi:



P (População): indivíduos adultos;

E (Exposição): Refluxo gastroesofágico e Úlcera péptica;

C (Comparação): sem Refluxo gastroesofágico e sem Úlcera péptica;

O (resultado): Lesão de cárie e Doença periodontal.

#### 4.4 Estratégias de busca

A busca da literatura foi realizada no dia 04 de novembro de 2022 por duas autoras, em quatro bases de dados eletrônicas: PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina), Web of Science (Clarivate Analytics), Scopus (Elsevier) e Embase (Elsevier). Os resultados da busca foram importados para a ferramenta online Endnote Web (EndNote; Clarivate Analytics, Toronto, ON, Canadá), no qual foram feitas a seleção dos estudos, e a remoção de duplicatas. Uma pesquisa no Google Acadêmico, com restrição às 300 primeiras referências, também foi realizada.

A estratégia de busca utilizada foi específica para cada base de dados, relacionando os seguintes termos: (Stomach ulcer OR gastric ulcer OR gastric acid reflux OR esophageal reflux OR gastroesophageal reflux OR Gastro-Esophageal Reflux Disease OR GERD) AND (dental caries OR dental decay OR caries disease OR root caries OR tooth caries OR tooth decay OR dental fissure OR DMFT OR dmft OR DMFS OR dmfs OR ICDAS OR periodontal disease OR gingival disease OR pyorrhea OR gum disease OR periodontitis OR gingivitis OR parodontosis OR periodontal pocket OR periodontal abscess OR dental plaque OR probing depth OR bleeding on probing OR plaque index OR gingival index OR periodontal index OR attachment level OR gingival bleeding OR VPI OR GBI OR API).

Por fim, as listas de referências dos estudos incluídos foram avaliadas, com o objetivo de se identificar referências que podiam ter sido perdidas nas buscas eletrônicas.

#### 4.5 Seleção dos estudos

Após a exclusão das duplicatas, os títulos e os resumos de todas as referências foram lidos na primeira fase por 2 autores independentes (M.C.A. e O.F.). Os textos

completos das referências, cujos títulos e resumos pareciam se adequar aos critérios de elegibilidade foram avaliados na fase 2 pelos mesmos autores. Referências cujos textos completos atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídas nesta revisão sistemática e meta-análise. Qualquer discordância no processo de seleção foi resolvida em uma discussão entre pares. No caso de controvérsia contínua, um terceiro autor, com experiência na área de revisão sistemática (L.G.A.) foi consultado.

#### 4.6 Extração dos dados

Para cada referência incluída, os seguintes dados foram extraídos e inseridos em uma tabela: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação do artigo, país onde o estudo foi realizado, idade, sexo e origem dos participantes de cada grupo, métodos utilizados para avaliação da exposição e desfecho, resultados da comparação de doenças periodontais e cárie dentária em indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico e úlcera péptica. A extração dos dados foi realizada por 2 autores (M.C.A. e L.G.A.). O primeiro realizou a extração e o último verificou os dados extraídos.

#### 4.7 Risco de viés dos estudos individuais

A avaliação do risco de viés nos estudos foi realizada por dois revisores (M.C.A. e L.G.A.) usando a Escala de Newcastle-Ottawa de WELLS *et al.* para estudos caso-controle e uma versão para estudos transversais. Para ambas as ferramentas, os dois primeiros itens do cabeçalho foram “seleção” e “comparabilidade”. O último item da ferramenta para estudos caso-controle foi a exposição, e para os estudos transversais foi o resultado.

Para os estudos caso-controle, a seleção foi avaliada com respeito à definição de caso, representatividade dos casos, seleção e definição de controles. Comparabilidade foi avaliada considerando o manejo de potenciais fatores de confusão. A exposição foi avaliada no que diz respeito à avaliação da exposição, equidade na avaliação de casos e controles, e taxa de não resposta ou perdas na amostra.

Para estudos transversais, a seleção foi avaliada em termos de representatividade da amostra, tamanho da amostra, taxa de participantes que não responderam, e verificação da exposição. A comparabilidade foi avaliada em relação aos métodos empregados para controlar os fatores de confusão, semelhante ao que foi feito para os estudos caso-controle. O resultado foi avaliado no contexto da avaliação do resultado em si, e do teste estatístico utilizado.

Os itens foram pontuados (estrelas). Para estudos caso-controle, até quatro pontos poderiam ser atribuídos à seleção (um por item); a comparabilidade teve no máximo dois pontos; e os critérios de exposição tiveram no máximo três pontos (um por item). Para estudos transversais, no máximo cinco pontos podiam ser atribuídos à seleção; comparabilidade teve um máximo de dois pontos; e o resultado teve um máximo de três pontos.

#### 4.8 Nível de concordância

A concordância absoluta entre os dois revisores durante a seleção dos estudos foi de 82,76%.

#### 4.9 Síntese dos resultados (meta-análises)

Os resultados dos estudos foram agrupados em meta-análises à luz da homogeneidade metodológica entre eles. Os dados coletados dos estudos foram organizados e colocados em uma planilha (BALDUZZI *et al.*, 2019). Para as meta-análises de dados contínuos, o método estatístico de variância inversa foi usado. Para a meta-análise de dados dicotômicos, o método Mantel-Haenszel foi aplicado, assumindo-se que os resultados de cada estudo são apresentados em uma tabela 2×2 (MANTEL, HAENSZEL, 1959; HIGGINS, 2011). Os resultados das meta-análises de dados contínuos foram fornecidos em diferença média (DM) e intervalo de confiança (IC) em 95%. Já os resultados da meta-análise de dados dicotômicos foram fornecidos em odds ratio (OR) e intervalo de confiança (IC) em 95% (INTHOUT *et al.*, 2016).

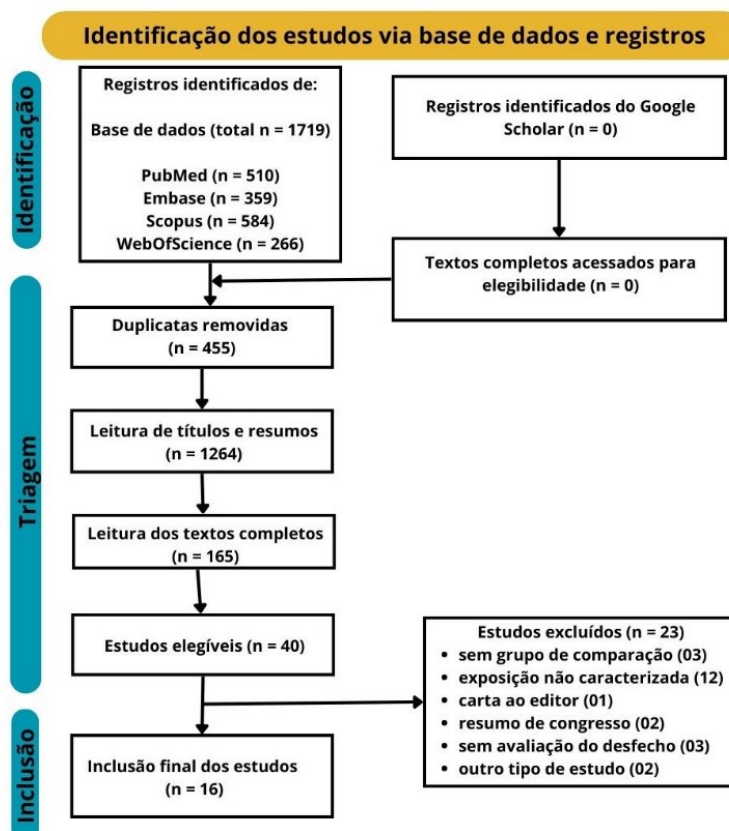
A inconsistência estatística foi avaliada por meio do  $I^2$ . Os valores de  $I^2$  variam de 0% a 100%, sendo 0% um indicador de nenhuma heterogeneidade e 100% um indicador do mais alto nível de inconsistência estatística. Em todas meta-análises, o modelo de efeito aleatório foi utilizado (HIGGINS, 2011). A heterogeneidade também foi avaliada por meio do método Tau-quadrado ( $\tau^2$ ) (VIERA, CARRETT, 2005). Os resultados da meta-análise foram exibidos em forma de gráfico *Forest Plot* (RUCKER, SCHWARZER, 2021). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software Review Manager - (revman) [computer program]. version 5.4, the cochrane collaboration, 2020.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Seleção dos estudos

No total, 1.719 registros foram obtidos por meio das buscas nos bancos de dados eletrônicos, sendo que 455 duplicatas foram excluídas. Na primeira fase, 1.264 estudos foram avaliados. Na segunda fase, quando os textos completos foram analisados, 165 estudos foram avaliados. Após o processo de seleção, 16 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nos critérios qualitativos e/ou síntese quantitativa (BORYSENKO *et al.*, 2021; BOYLAN *et al.*, 2014; CHATZOPOULOS *et al.*, 2018; CORRÊA *et al.*, 2015; DEPPE *et al.*, 2015; IRHAYIM *et al.*, 2018; KHORSAND *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2022; LUKINA *et al.*, 2018; MUNOZ *et al.*, 2003; ; NAMIOT *et al.*, 2006; RAMANARAYANA *et al.*, 2020; SIMPALEAN *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2017; YOUNG SONG *et al.*, 2014; YU *et al.*, 2018) (FIGURA 01).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

## 5.2 Características gerais dos estudos

Um total de 16 estudos foram selecionados, sendo 12 relacionados à exposição “doença do refluxo gastroesofágico” (BORYSENKO *et al.*, 2021; CHATZOPOULOS *et al.*, 2018; CORRÊA *et al.*, 2015; DEPPE *et al.*, 2015; KHORSAND *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2022; LUKINA *et al.*, 2018; MUNOZ *et al.*, 2003; RAMANARAYANA *et al.*, 2020; SIMPALEAN *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2017; YOUNG SONG *et al.*, 2014). E cinco artigos foram relacionados à exposição “Úlcera péptica” (BOYLAN *et al.*, 2014; CHATZOPOULOS *et al.*, 2018; IRHAYIM *et al.*, 2018; NAMIOT *et al.*, 2006; YU *et al.*, 2018). A extração de dados desses estudos é mostrada nos apêndices B e C. Um artigo apresentava resultados sobre as duas exposições, e foi adicionado às duas tabelas (CHATZOPOULOS *et al.*, 2018).

Os grupos de pesquisas têm sua origem em diferentes países, sendo três provenientes dos Estados Unidos: Boylan *et al.* (2014), Chatzopoulos *et al.* (2018), Ramanarayana *et al.* (2020); dois de Taiwan: Li *et al.* (2022), Yu *et al.* (2018); um da Polônia: Namiot *et al.* (2006); um do Iraque: Irhayim *et al.* (2018); um da Ucrânia: Borysenko *et al.* (2021); um da Romênia: Simpalean *et al.* (2015); um do Japão: Watanabe *et al.* (2017); um do Brasil: Corrêa *et al.* (2015); um do Irã: Khorsand *et al.* (2005); um da Espanha: Munoz *et al.* (2003); um da Alemanha: Deppe *et al.* (2015); um da Coreia do Sul: Young Song *et al.* (2014); e um da Rússia: Lukina *et al.* (2018). Todos os estudos incluídos têm grupo de comparação, sendo um estudo caso-controle, e o restante (15 estudos), transversais.

Dos artigos avaliando refluxo gastroesofágico, o mais antigo é do ano de 2003 e o mais recente foi publicado em 2022 (MUNOZ *et al.*, 2003; LI *et al.*, 2022). Já entre os estudos avaliando úlcera péptica, o mais antigo é de 2006 e os mais recentes, são de 2018 (CHATZOPOULOS *et al.*, 2018; NAMIOT *et al.*, 2006; IRHAYIM *et al.*, 2018; YU *et al.*, 2018).

## 5.3 Características da amostra

Um total de 447.784 adultos foram avaliados, sendo que 21.252 foram diagnosticados com refluxo gastroesofágico, 206.528 com úlcera péptica e 220.004 estavam nos grupos controle de indivíduos sem essas duas condições. O tamanho da

amostra dos estudos variou de 33 a 354.480 participantes (BORYSENKO *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2018). A idade dos indivíduos variou de 19,5 anos a 79,4 anos (BORYSENKO *et al.*, 2021; WATANABE *et al.*, 2017).

Em oito estudos do grupo refluxo gastroesofágico, participantes e seus respectivos controles foram recrutados em hospitais (CORREA *et al.*, 2015; DEPPE *et al.*, 2015; KHORSAND *et al.*, 2005; LUKINA *et al.*, 2018; MUNOZ *et al.*, 2003; RAMANARAYANA *et al.*, 2020; SIMPALEAN *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2017). Três estudos resgataram as informações de registros eletrônicos de saúde (CHATZOPOULOS *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2022; YOUNG SONG *et al.*, 2014). Um estudo não disponibilizou informações sobre o cenário onde ocorreu a coleta dos dados (BORYSENKO *et al.*, 2021).

Em relação ao grupo úlcera péptica, os participantes do estudo de Boylan *et al.* (2014) foram recrutados a partir do envio de questionários. Os estudos de Yu *et al.*, (2018) e Chatzopoulos *et al.*, (2018) obtiveram dados de registros eletrônicos de saúde, e de o estudo de Irhayim *et al.* (2018) teve pacientes recrutados em um Hospital. Um estudo não citou a forma como recrutou os participantes da sua pesquisa (NAMIOT *et al.*, 2006).

#### 5.4 Avaliação das exposições

Para fazer o diagnóstico de refluxo gastroesofágico, sete estudos contaram com o exame de endoscopia digestiva (BORYSENKO *et al.*, 2021; CORRÊA *et al.*, 2015; DEPPE *et al.*, 2015; KHORSAND *et al.*, 2005; MUNOZ *et al.*, 2003; SIMPALEAN *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2017). Destes estudos, seis utilizaram também outras formas de diagnósticos, como questionários: Borysenko *et al.* (2021); sintomas clínicos de refluxo: Khorsand *et al.* (2005) e Watanabe *et al.* (2017); medição do pH: Corrêa *et al.* (2015) e Deppe *et al.* (2015); e a classificação de Los Angeles: Watanabe *et al.* (2017). Um estudo usou a classificação do Código Internacional de Doenças: Li *et al.* (2022); dois estudos usaram a definição da classificação do Acordo de Montreal: Ramanarayana *et al.* (2020) e Young Song *et al.* (2014); um estudo analisou o pH do esôfago: Lukina *et al.* (2018); e um estudo se baseou no histórico médico dos pacientes: Chatzopoulos *et al.* (2018).

O diagnóstico de úlcera péptica foi feito por endoscopia digestiva em dois estudos: Namiot *et al.* (2006) e Irhayim *et al.* (2018); e desses, um artigo também

utilizou os dados de exames histológicos: Namiot *et al.* (2006). O Código Internacional de Doenças foi usado em um estudo: Yu *et al.* (2018); e em outros dois estudos, o histórico médico foi consultado: Boylan *et al.* (2014) e Chatzopoulos *et al.* (2018).

### 5.5 Avaliação dos desfechos

Seis estudos relacionaram a exposição Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com o desfecho Lesão de cárie (BORYSENKO *et al.*, 2021; CORRÊA *et al.*, 2015; MUNOZ *et al.*, 2003; RAMANARAYANA *et al.*, 2020; SIMPALEAN *et al.*, 2015; WATANABE *et al.*, 2017). Destes, quatro usaram o Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD): Borysenko *et al.* (2021), Ramanarayana *et al.* (2020), Simpalean *et al.* (2015), Watanabe *et al.* (2017); enquanto um estudo analisou apenas o número de dentes cariados: Corrêa *et al.* (2015), e outro utilizou o índice cariado, ausente, obturado (CAO): Munoz *et al.* (2003).

A análise do desfecho periodontal foi mais complexa e contou com diversos índices. Os artigos variaram em suas análises e contaram com mais de uma forma de medição. Entre esses índices estão grau de periodontite (RMA): Lukina *et al.* (2018); índice Greene-Vermillion: Borysenko *et al.* (2021), Lukina *et al.* (2018); índice Silness-Loe: Borysenko *et al.* (2021); índice Papilar Marginal Alveolar (PMA): Borysenko *et al.* (2021), Ramanarayana *et al.* (2020), Watanabe *et al.* (2017); Índice de Sangramento no Sulco (ISS): Borysenko *et al.* (2021); índice de higiene oral (OHI-S): Ramanarayana *et al.* (2020), Watanabe *et al.* (2017); Índice Gengival (IG): Khorsand *et al.* (2005); índice de placa visível (IPV): Deppe *et al.* (2015), Khorsand *et al.* (2005), Munoz *et al.* (2003); índice de cálculo dental (ICD): Khorsand *et al.* (2005); nível clínico de inserção: Deppe *et al.* (2015), Khorsand *et al.* (2005); profundidade de sondagem: Khorsand *et al.* (2005); recessão gengival: Munoz *et al.* (2003); índice de sangramento gengival (ISG): Deppe *et al.* (2015), Munoz *et al.* (2003); Código Internacional de Doenças (CID): Li *et al.* (2022) e perda óssea: Chatzopoulos *et al.* (2018).

Apenas um artigo foi encontrado relacionando a exposição úlcera péptica com o desfecho lesão de cárie, e para esse desfecho foi analisado o índice CPOD (NAMIOT *et al.*, 2006). Para relacionar a exposição úlcera péptica com a doença periodontal vários índices também foram usados. Esses índices são índice de placa visível: Irhayim *et al.* (2018), Namiot *et al.* (2006); índice periodontal: Namiot *et al.*



(2006); perda óssea: Boylan *et al.* (2014), Chatzopoulos *et al.* (2018); Código Internacional de Doenças: Chatzopoulos *et al.* (2018); índice gengival (IG): Irhayim *et al.* (2018); índice de sangramento gengival: Irhayim *et al.* (2018); profundidade de sondagem: Irhayim *et al.* (2018); e nível clínico de inserção: Irhayim *et al.* (2018).

## 5.6 Resultados dos estudos individuais

### 5.6.1 Índice CPOD, CPO e CAO

Em três estudos, pacientes com refluxo gastroesofágico tiveram maior índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD), do que aqueles sem refluxo gastroesofágico ( $p < 0,05$ ) (BORYSENKO *et al.*, 2021; CORRÊA *et al.*, 2012; RAMANARAYANA *et al.*, 2020). Em dois estudos, pacientes com DRGE não apresentaram diferença em relação ao índice CAO com seus pares não DRGE ( $p > 0,05$ ) (MUNOZ *et al.*, 2003; SIMPALEAN *et al.*, 2015). Em um estudo, pacientes com DRGE tiveram um índice CPOD significativamente maior, do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (WATANABE *et al.*, 2017). Em outro estudo, pacientes com úlcera péptica também tiveram o índice CPO significativamente maior, do que aqueles sem úlcera péptica ( $p < 0,001$ ) (NAMIOT *et al.*, 2006).

### 5.6.2 Número de dentes cariados e prevalência de Cárie

Um estudo mostrou que o número de dentes cariados entre os pacientes com DRGE era significativamente maior, do que naqueles sem DRGE ( $p < 0,01$ ) (CORRÊA *et al.*, 2012). Em outro estudo a prevalência de lesão de cárie era de 72,2% em pacientes com DRGE, enquanto naqueles sem DRGE, a prevalência era de apenas 54,4% (BORYSENKO *et al.*, 2021). Já outro estudo mostrou que entre os pacientes com úlcera péptica, o número de dentes cariados também era significativamente maior, do que aqueles sem úlcera péptica ( $p < 0,001$ ) (NAMIOT *et al.*, 2006).

### 5.6.3 Índice Papilar Marginal Alveolar (PMA) e Grau de Periodontite (RMA)

O índice papilar marginal alveolar é usado para determinar a intensidade da inflamação periodontal. Em um estudo, pacientes com DRGE tiveram o índice PMA maior do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,05$ ) (BORYSENKO *et al.*, 2021). Em dois estudos, pacientes com DRGE tiveram o índice PMA significativamente maior, do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (RAMANARAYANA *et al.*, 2020; WATANABE *et al.*, 2017). Um estudo usou o índice RMA para avaliar o grau de periodontite entre pacientes com e sem DRGE. Os pacientes com DRGE tiveram um índice RMA significativamente maior, do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,01$ ) (LUKINA *et al.*, 2018).

#### 5.6.4 Índice de Silness-Loe

O índice Silness-Loe é utilizado para calcular o nível de inflamação gengival. Em um estudo, pacientes com DRGE tiveram o Índice Silness-Loe significativamente maior, do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,05$ ) (BORYSENKO *et al.*, 2021).

#### 5.6.5 Índice de Greene-Vermillion (IGRU)

Este índice avalia a qualidade da higiene oral do paciente e a presença de cálculo dental. Um estudo demonstrou que pacientes com DRGE tiveram o IGRU maior do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,05$ ) (BORYSENKO *et al.*, 2021). Um outro estudo demonstrou que pacientes com DRGE apresentaram o índice IGRU significativamente maior, do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,01$ ) (LUKINA *et al.*, 2018).

#### 5.6.6 Índice de Sangramento no Sulco (ISS), Índice de Sangramento Gengival (ISG) e Sangramento na Sondagem (SS)

Um estudo evidenciou que pacientes com DRGE apresentaram ISS maior, do que aqueles sem DRGE ( $p < 0,05$ ) (BORYSENKO *et al.*, 2021). Outros dois estudos mostraram que pacientes com DRGE não apresentavam diferença quanto ao ISG e SS, quando comparados com pacientes sem DRGE ( $p > 0,05$ ) (DEPPE *et al.*, 2015; MUNOZ *et al.*, 2003).

### 5.6.7 Perda Óssea e Nível Clínico de Inserção (NCI)

Dois estudos mostraram que não houve diferença no NCI entre os pacientes com e sem DRGE ( $p > 0,05$ ) (DEPPE *et al.*, 2015; KHORSAND *et al.*, 2005). Já um estudo mostra que a perda óssea foi maior em pacientes com DRGE, quando comparado com os pacientes sem DRGE (CHATZOPOULOS *et al.*, 2018). Outro estudo mostrou também que houve diferença na perda óssea entre pacientes com e sem úlcera péptica ( $p > 0,05$ ) (BOYLAN *et al.*, 2014). E somado a estes resultados outro estudo mostrou que houve diferença significativa no NCI entre os pacientes com úlcera péptica, quando comparados com aqueles sem úlcera péptica ( $p = 0,001$ ) (IRHAYYIM *et al.*, 2018). Chatzopoulos *et al.* (2018) também mostraram que não houve diferença na perda óssea entre indivíduos com úlcera péptica, e aqueles que não apresentavam essa condição ( $p > 0,05$ ).

### 5.6.8 Incidência de Periodontite, Periodontite Severa Crônica e Não Crônica

Um estudo mostrou que pacientes com DRGE têm um índice significativamente maior de periodontite severa do que seus pares sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (DEPPE *et al.*, 2015). Outro estudo mostrou que a incidência de periodontite em pacientes com idade entre 40 e até acima de 70 anos é significativamente maior em pacientes com DRGE, em comparação com aqueles sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (LI *et al.*, 2022). Em pacientes com DRGE e mais alguma outra comorbidade, quando comparado com pacientes sem DRGE e sem outra comorbidade, a incidência de periodontite também é maior ( $p < 0,001$ ) (LI *et al.*, 2022). Além desses, outro estudo mostrou que o índice de periodontite crônica e não crônica em pacientes com DRGE é significativamente maior que naqueles sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (YOUNG SONG *et al.*, 2014). Além disso, estudo mostrou que a probabilidade de pacientes com úlcera péptica apresentarem periodontite é maior do que aqueles sem úlcera péptica (OR = 1,15) (YU *et al.*, 2018).

### 5.6.9 Recessão Gengival

Apenas um estudo mostrou que não existe diferença na recessão gengival de pacientes com e sem DRGE ( $p > 0,05$ ) (MUNOZ *et al.*, 2003).

#### 5.6.10 Profundidade de sondagem

Um estudo mostrou que a profundidade de sondagem é significativamente maior nos pacientes com DRGE, em comparação aos pacientes sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (KHORSAND *et al.*, 2005). Em adição a esse, outro estudo também evidenciou que há diferença significativa na profundidade de sondagem em pacientes com úlcera péptica, em comparação àqueles sem a doença ( $p < 0,001$ ) (IRHAYYIM *et al.*, 2018).

#### 5.6.11 Índice gengival (IG) e Índice de cálculo dental (ICD)

Em um estudo, pacientes com DRGE tiveram um IG e ICD significativamente maiores do que pacientes sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (KORSAND *et al.*, 2005). Outro estudo evidenciou que pacientes com úlcera péptica tem IG significativamente maior, do que aqueles pacientes sem a doença ( $p < 0,001$ ) (IRHAYYIM *et al.*, 2018).

#### 5.6.12 Índice de Higiene Oral (OHI – S).

Dois estudos mostraram que pacientes com DRGE apresentam OHI - S significativamente maior do que aqueles pacientes sem DRGE ( $p < 0,001$ ) (RAMANARAYANA *et al.*, 2020; WATANABE *et al.*, 2017).

#### 5.6.13 Índice de Placa Visível (IPV)

Dois estudos mostraram que não houve diferença no IPV de pacientes com e sem DRGE ( $p > 0,05$ ) (DEPPE *et al.*, 2015; MUNOZ *et al.*, 2003). E outros dois estudos evidenciaram que pacientes com úlcera péptica apresentam um IPV

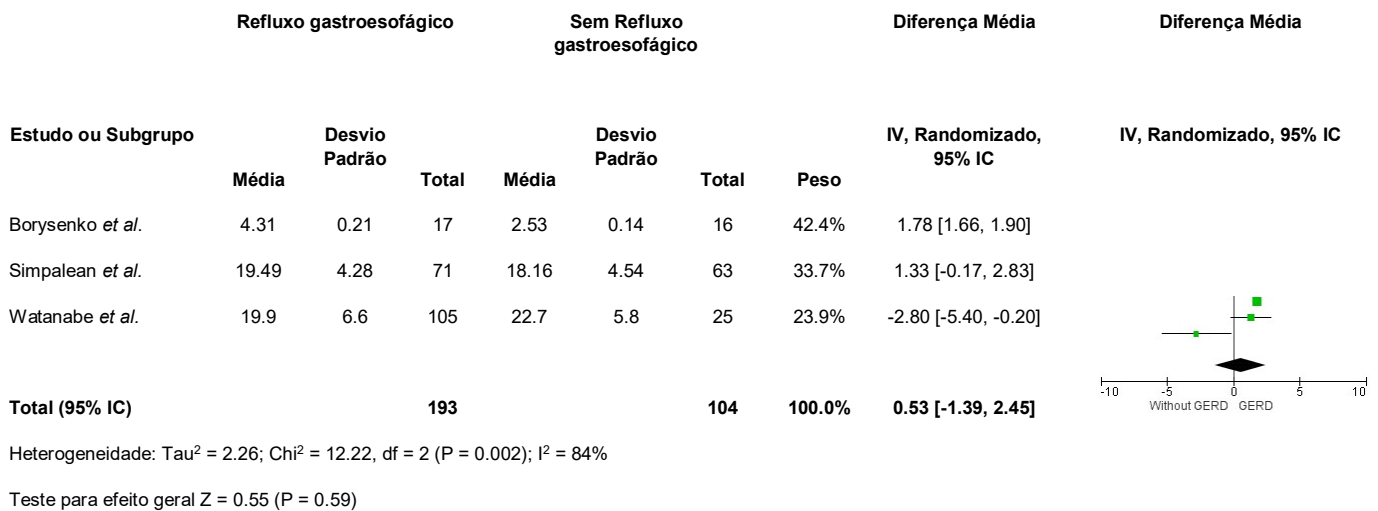
significativamente maior do que os pacientes sem úlcera péptica ( $p < 0.001$ ) (NAMIoT *et al.*, 2006; IRHAYYIM *et al.*, 2018).

## 5.7 Síntese dos resultados (meta-análises)

### 5.7.1 Associação entre DRGE e cárie

Duas meta-análises revelaram que não existem diferenças entre indivíduos com DRGE, e aqueles sem DRGE com relação ao índice CPOD (DM = 0.53; 95% IC = -1.39; 2.45) (FIGURA 2) e ao índice % CPOD (DM = -0.87; 95% IC = -19.31; 17.56) (FIGURA 3).

Figura 2 - Gráfico *forest plot* da meta-análise comparando o índice CPOD entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE).



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Figura 3 - Gráfico *forest plot* da meta-análise comparando o índice % CPOD entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE).

Estudo ou Subgrupo	Refluxo gastroesofágico			Sem Refluxo gastroesofágico			Peso	Diferença Média IV, Randomizado, 95% IC	Diferença Média IV, Randomizado, 95% IC
	Média	Desvio Padrão	Total	Média	Desvio Padrão	Total			
Ramanarayana et al.	57.44	11.73	20	49.22	9.38	20	51.7%	8.22 [1.64, 14.80]	
Watanabe et al.	70.2	23.7	105	80.8	21.1	25	48.3%	-10.60 [-20.03, -1.17]	
<b>Total (95% IC)</b>			<b>125</b>			<b>45</b>	<b>100.0%</b>	<b>-0.87 [-19.31, 17.56]</b>	

Heterogeneidade:  $Tau^2 = 159.88$ ;  $Chi^2 = 10.29$ ,  $df = 2$  ( $P = 0.001$ );  $I^2 = 90\%$

Teste para efeito geral  $Z = 0.09$  ( $P = 0.93$ )

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

### 5.7.2 Associação entre DRGE e índices periodontais

Duas meta-análises mostraram que indivíduos com DRGE apresentaram os índices PMA (DM = 1.00; 95% IC = 0.60; 1.40) (FIGURA 4) e OHI-S (DM = 1.22; 95% IC = 0.50; 1.93) (FIGURA 5) significativamente maiores do que indivíduos sem DRGE. Uma meta-análise demonstrou que não existe diferença entre indivíduos com e sem DRGE para o índice de placa (DM = 0.23; 95% IC = -0.04; 0.51) (FIGURA 6).

Figura 4 - Gráfico *forest plot* da meta-análise comparando o índice PMA entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE).

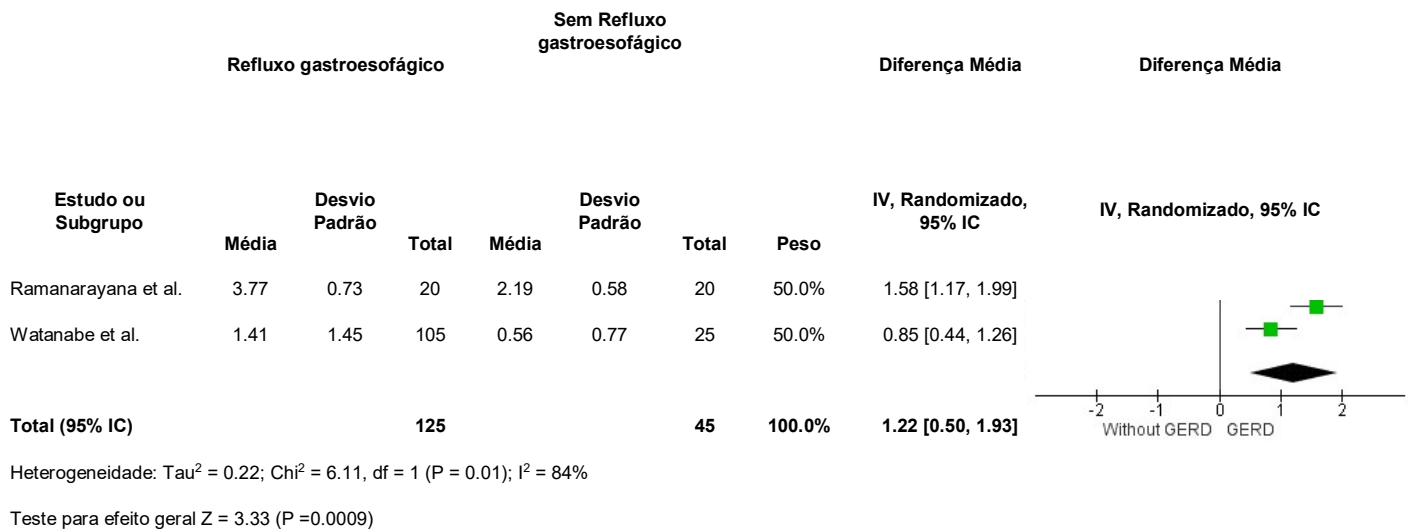
Estudo ou Subgrupo	Refluxo gastroesofágico			Sem Refluxo gastroesofágico			Peso	Diferença Média IV, Randomizado, 95% IC	Diferença Média IV, Randomizado, 95% IC
	Média	Desvio Padrão	Total	Média	Desvio Padrão	Total			
Ramanarayana et al.	4.07	0.57	20	3.26	0.55	20	54.6%	0.81 [0.46, 1.16]	
Watanabe et al.	1.58	1.98	105	0.36	0.49	25	45.4%	1.22 [0.80, 1.64]	
<b>Total (95% IC)</b>			<b>125</b>			<b>45</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.00 [0.60, 1.40]</b>	

Heterogeneidade:  $Tau^2 = 0.04$ ;  $Chi^2 = 2.15$ ,  $df = 1$  ( $P = 0.14$ );  $I^2 = 53\%$

Teste para efeito geral  $Z = 4.88$  ( $P < 0.00001$ )

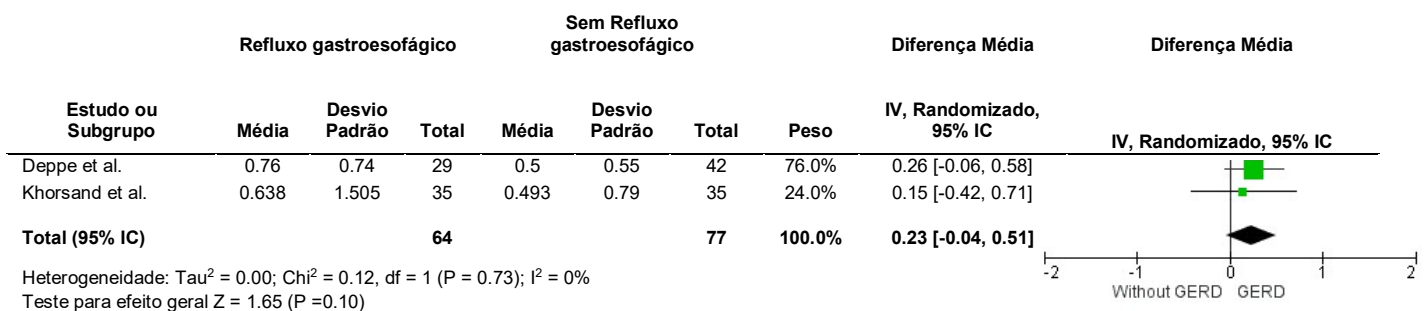
Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Figura 5 - Gráfico *forest plot* da meta-análise comparando o índice OHIS entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE).



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

Figura 6 - Gráfico *forest plot* da meta-análise comparando o índice de placa visível entre indivíduos com e sem refluxo gastroesofágico (DRGE).

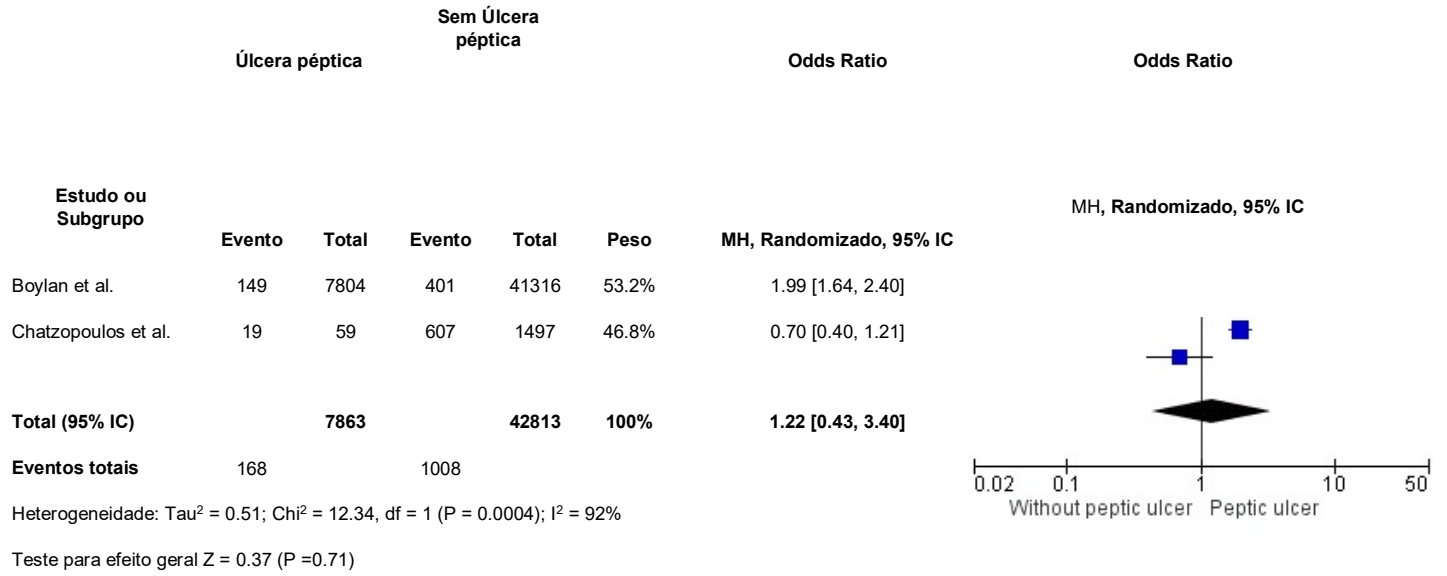


Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

### 5.7.3 Associação entre úlcera péptica e perda óssea

Uma meta-análise revelou que não há diferença em perda óssea entre indivíduos com e sem úlcera péptica ( $RC = 1.22$ ;  $95\% IC = 0.43; 3.40$ ) (FIGURA 7).

Figura 7 - Gráfico *forest plot* da meta-análise comparando a perda óssea entre indivíduos com e sem úlcera péptica.



Fonte: Elaborado pela autora, 2023.



## 6 DISCUSSÃO

A revisão sistemática das evidências disponíveis, mostrou que pacientes adultos com doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica, podem estar mais propensos a desenvolver doença periodontal e lesão de cárie. Alguns autores afirmam que pacientes adultos com DRGE são mais susceptíveis a desenvolver cárie dentária do que seus pares sem DRGE (BORYSENKO *et al.*, 2021; CORREA *et al.*, 2012; RAMANARAYANA *et al.*, 2020; WATANABE *et al.*, 2017). Borysenko *et al.*, (2021) observaram em seu estudo que o processo cariioso ocorria em maior intensidade em pacientes com DRGE. Os autores atribuíram esses achados à presença constante de uma película ácida na cavidade bucal decorrente do refluxo. A alteração do pH salivar devido à presença de substâncias ácidas advindas do estômago pode favorecer o processo cariioso secundário a uma erosão dentária (PITTS *et al.*, 2017). Com o pH bucal mais ácido ocorre a desmineralização superficial do esmalte dentário, conseqüentemente a sua porosidade aumenta, os espaços entre os cristais aumentam, e a superfície amolece, o que proporciona uma oportunidade para os ácidos penetrarem em maior profundidade na estrutura dentária e desmineralizarem a subsuperfície (PITTS *et al.*, 2017; ZERO, 1999). Aliado a isto, a capacidade tampão da saliva em indivíduos com DRGE seria reduzida, acarretando um maior risco à cárie (CORREA *et al.*, 2012).

Ao comparar o índice CPOD em pacientes com e sem DRGE, WATANABE *et al.* (2017) observaram que este índice é significativamente maior em pacientes com refluxo gastroesofágico. No entanto, outros autores não observaram a mesma relação, o que corrobora com os resultados encontrados na meta-análise do presente estudo (MUNOZ *et al.*, 2003; SIMPALEAN *et al.*, 2015). Estes achados podem ser atribuídos à alta variabilidade entre o nível de refluxo dos indivíduos, a frequência de regurgitação, a duração do refluxo, a capacidade tampão da saliva, e ao desenho dos estudos (MAHBOOBI *et al.*, 2023). Quanto mais forte e frequente o refluxo, maiores são as chances de o indivíduo apresentar este problema bucal, visto que a exposição ao ácido estomacal será maior. Já a capacidade tampão da saliva está inversamente associada. Quanto maior a capacidade tampão, mais constante será o pH, devido à sua ação tamponante (ALVES, SEVERI, 2016). Também é importante levar em consideração o desenho dos estudos analisados e suas respectivas limitações. Além disso, a presente meta-análise avaliou apenas o índice CPOD, enquanto os estudos

incluídos na revisão sistemática levaram em consideração os índices CAO, número de dentes cariados e prevalência de cárie. Apenas o índice CPOD pode ser adicionado à meta-análise visto que para este tipo de estudo as mesmas medidas (ou similares) devem ter sido usadas nos estudos adicionados à meta-análise. O CPOD é um índice que considera dentes perdidos, obturados e cariados. Logo, é um índice limitado para avaliar lesão de cárie, pois, não diferencia a perda dentária por lesão cariada daquelas por doença periodontal, finalidade protética, ortodôntica ou traumas; o que pode influenciar na interpretação dos resultados.

Já em relação a úlcera péptica e a presença de lesão de cárie, apenas o estudo de Namiot *et al.* (2006) encontrou um índice significativamente maior de lesão cariada em pacientes com essa alteração. Os autores esboçaram algumas teorias para o resultado encontrado em seu estudo, sendo elas: (I) os hábitos alimentares destes pacientes são diferentes da população em geral (maior predisposição a ingerir carboidratos), e essas mudanças podem ser a causa da invalidez dentária (MISCIAGNA *et al.*, 2000). Isso seria comprovado devido ao aumento do peso corporal dos pacientes dentro do prazo de um ano após a cicatrização da úlcera (NAMIOT *et al.*, 2004). (II) o mau estado dentário pode ser considerado como uma possível causa de úlceras pépticas, pois, uma mastigação menos eficaz pode levar à deglutição de partículas de alimentos de tamanho relativamente grande que permanecem no estômago por muito mais tempo, o que predispõe a gastrite, e posteriormente, a úlcera péptica (HOLT *et al.*, 1982; URBAIN *et al.*, 1989). Neste contexto, entende-se que mais estudos sobre a relação entre úlcera péptica e lesão de cárie devem ser realizados, para melhor compreensão deste panorama, visto que a literatura sobre o tema ainda é muito escassa e ainda não completamente elucidada.

As meta-análises evidenciaram que o índice PMA e OHI-S são significativamente maiores em indivíduos com refluxo gastroesofágico, mostrando relação desses valores com a DRGE. O índice PMA calcula o grau de inflamação gengival dos indivíduos (MASSLER, 1967). Já o índice OHI-S avalia a quantidade de detritos ou cálculo dental encontrados na superfície dentária (BLOUNT, STOKES, 1986). Desordens presentes nos tecidos moles da cavidade bucal foram associadas ao refluxo gastroesofágico, assim como a erosão dentária (WATANABE *et al.*, 2017). Pacientes com refluxo esofágico erosivo podem apresentar periodontite mais grave em comparação com pacientes com refluxo esofágico não erosivo (DEPPE *et al.*, 2015). Lukina *et al.* (2018) concluíram que pacientes que sofrem com DRGE têm

efeitos colaterais dessa condição na cavidade bucal, refletindo na higiene oral e nos tecidos periodontais. Os autores acreditam que essas alterações no periodonto podem estar relacionadas à baixa taxa de salivagem presente nos pacientes com DRGE, e não apenas à deterioração da condição higiênica da cavidade bucal, mas também ao aumento da inflamação nos tecidos periodontais (LUKINA *et al.*, 2018). Os principais fatores de virulência dos patógenos periodontais, como protease e endotoxina, atuam sobre monócitos, macrófagos, fibroblastos gengivais, e no tecido periodontal (IWASHITA, 2023). Essas células secretam mediadores inflamatórios, como interleucina-1 $\beta$  (IL1  $\beta$ ), IL-6, IL-8, prostaglandina E2, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e metaloproteinases de matriz. Estas citocinas induzem resposta inflamatória e lesão celular através de uma complexa rede de citocinas, levando à destruição tecidual (IWASHITA, 2023). Foi demonstrado que a doença periodontal não é apenas uma doença inflamatória local da cavidade bucal, mas também está associada a várias doenças sistêmicas, como diabetes, hipertensão, obesidade, pneumonia e também a DRGE e Úlcera péptica (IRHAYYIM *et al.*, 2018; IWASHITA *et al.*, 2021; JERONIMO *et al.*, 2020; KAWAR *et al.*, 2021; KORSAND *et al.*, 2005; PIRIH *et al.*, 2021; YOUNG SONG *et al.*, 2014; YU *et al.*, 2018).

Kawar *et al.* (2021) acredita que as diferenças nas taxas dos níveis de bactérias nos pacientes com DRGE não tratados pode ser resultado da alteração do pH bucal causada pelo refluxo, levando a uma piora do quadro periodontal, porém, em pacientes com DRGE tratada, a microbioma oral se assemelha àqueles sem refluxo. Khorsand *et al.* (2005) notou que o índice periodontal, índice de cálculo gengival, índice gengival, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção foram significativamente maiores no grupo DRGE, porém, em seu estudo o número de participantes era pequeno (70 indivíduos), e por isso sugere que novos estudos com número maior de indivíduos deveriam ser realizados (KORSAND *et al.*, 2005).

Young Song *et al.* (2014) trouxe considerações importantes sobre a relação DRGE/periodonto. Os gastroenterologistas devem considerar o desenvolvimento de periodontite crônica nos seus pacientes com doença do refluxo gastroesofágico; e os cirurgiões-dentistas devem investigar a presença de DRGE nos pacientes com periodontite crônica inexplicável, e fazer o devido tratamento multidisciplinar em seus pacientes com essas duas condições (periodontite crônica e DRGE). Young Song *et al.* (2014) reforça em seu estudo várias limitações que podem ter afetado seus resultados. Contudo, Ramanarayana *et al.* (2020) também observaram resultados

similares, e concluíram que a DRGE é um fator de risco para a periodontite crônica, e que por isso, pacientes com periodontite crônica devem ser avaliados quanto à presença de DRGE. Esses achados corroboram o estudo de Li *et al.* (2020) que ressaltou ainda que a combinação DRGE/periodontite pode piorar a saúde geral dos pacientes.

O índice de placa visível (IPV) corresponde à presença ou ausência de placa visível na superfície dos dentes após ser seca. O cálculo deste índice é feito dividindo-se o número de superfícies contendo placa pelo número total de superfícies examinadas (O'LEARY, DRAKE, NAYLOR, 1972). Na revisão sistemática, os estudos presentes demonstraram que não há relação entre o IPV e a DRGE (DEPPE *et al.*, 2015; MUNOZ *et al.*, 2003). Esse achado corrobora com a meta-análise realizada sobre índice IPV e DRGE, que evidenciou que não há diferença entre pacientes com e sem DRGE. Tendo em vista que a presença de placa bacteriana sobre a superfície dentária está relacionada à eficiência de escovação mecânica do paciente, este era um resultado esperado.

Ao analisar a associação entre úlcera péptica e doença periodontal, as evidências na literatura mostram relação entre a exposição e o desfecho. O nível clínico de inserção, grau de periodontite, profundidade de sondagem, índice gengival e índice de placa visível e perda óssea foram todos significativamente maiores naqueles pacientes com úlcera péptica (BOYLAN *et al.*, 2014; IRHAYYIM *et al.*, 2018; NAMIoT *et al.*, 2006; YU *et al.*, 2018). De maneira geral, os estudos concluem que há uma associação positiva entre a úlcera péptica e a doença periodontal (BOYLAN *et al.*, 2014; IRHAYYIM *et al.*, 2018; NAMIoT *et al.*, 2006; YU *et al.*, 2018). Isso pode ser explicado porque a doença periodontal é derivada de uma interação complexa entre o biofilme subgengival e eventos imunoinflamatórios do hospedeiro, e o resultado dessas alterações inflamatórias pode quebrar as fibras do ligamento periodontal, levando à perda clínica de inserção e reabsorção do osso alveolar, e conseqüentemente, aumentar a profundidade de sondagem, podendo levar à perda dentária (YU *et al.*, 2018). Em estudos anteriores, indivíduos com doença periodontal e perda dentária exibiram um aumento nas populações bucais e gástricas de *H. Pylori*, uma causa bem estabelecida de úlcera péptica, o que pode também explicar a relação doença periodontal/úlcera péptica (KANAPARTHY *et al.*, 2012; LOOS *et al.*, 2000).

A meta-análise realizada contradiz a literatura e evidencia que não há relação entre úlcera péptica e perda óssea (um achado comum entre pacientes com periodontite).

Este estudo apresenta as limitações inerentes às revisões sistemáticas e meta-análises, como viés de tempo para publicação (alguns estudos sobre o tema não foram adicionados a essa revisão sistemática e meta-análise por ainda não terem sido publicados); viés de local de publicação (alguns estudos podem não ter sido adicionados por estarem em outras bases de dados que não as que foram pesquisadas para este trabalho; além de também não serem publicados estudos com resultados negativos, o que pode impactar diretamente nos resultados desta revisão) (BRASIL, 2014).

Por fim, é importante e sugestivo que existam a abordagem interdisciplinar clínica entre médicos e cirurgiões-dentistas, para o tratamento adequado destes pacientes, visto que pode haver relação entre a DRGE e a doença periodontal (CHATZOPOULOS *et al.*, 2018). O contato direto entre cirurgião-dentista e gastroenterologista tem grande importância nesse momento, pois, são os principais responsáveis por trazer ao paciente um tratamento de qualidade, reduzindo o desconforto e impactando na saúde geral e na qualidade de vida do indivíduo.

## **7 CONCLUSÃO**

Pode-se concluir que foram encontradas evidências sugestivas que as condições sistêmicas da doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica de indivíduos adultos podem impactar na saúde bucal relacionada a doença periodontal lesão de cárie. Adicionalmente, são necessários novos estudos sobre o tema, visto que os achados científicos ainda são controversos.

## REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, C., DENIS, J., LANGLEY, A. Having your cake and eating it too: Discourses of transcendence and their role in organizational change dynamics. **Journal of Organizational Change Management**, Londres, v. 24, n. 3, p. 333-348, mai. 2011.
- AGRAWAL KR, LUCAS PW, BRUCE IC, PRINZ JF (1998) Food properties that influence neuromuscular activity during human mastication. **J Dent Res**, Hong Kong, v. 77, n. 11, p. 1931–1938, nov. 1998.
- ALASUUTARI, P. **Researching Culture: Qualitative method and cultural studies**, 1. ed. Londres: Sage, 1995, Cap. 2, p. 11 - 18.
- ALGHAMDI A, *et al.* Prevalence of periodontitis in high school children in Saudi Arabia: a national study. **Ann Saudi Med**. Jeddah, v. 40, n. 1, p. 7-14, jan – fev. 2020.
- ALVES K. T., SEVERI L S P. Componentes salivares associados à prevenção da cárie dental revisão de literatura / Salivary components associated with prevention of dental caries literature review. **Ver. Odontolog. Univ. São Paulo**, v. 28, n. 1, p. 37-42, jan.-abr. 2016.
- AMATO M, *et al.* Local delivery and controlled release drugs systems: a new approach for the clinical treatment of periodontitis therapy. **Pharmaceutics**. Catania, n. 15, v. 4, p. 1312, abr. 2023.
- ANAND P, MISHRA S, NAGLE D, KAMATH N, KAMATH K, ANIL S. Patterns of Periodontal Destruction among Smokeless Tobacco users in a Central Indian Population. **Healthcare**. Basileia, v. 9, n. 6, p. 744, jun. 2021.
- ANBARSERRI NM, ISMAIL KM, ANBARSERRI H, ALANAZI D, ALSAFFAN AD, BASEER MA, SHAHEEN R. Impact of severity of tooth loss on oral-health-related quality of life among dental patients. **J Family Med Prim Care**. Riyadh, V. 9, n. 1, p. 187 – 191, Jan. 2020.
- ANDRADE, F. B. D., CALDAS JUNIOR, A. D. F., KITOKO, P. M., ZANDONADE, E. The relationship between nutrient intake, dental status and family cohesion among older Brazilians. **Cad Saude Publica**. Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p. 113 – 122, Jan. 2011.
- ANTUNES C, ALEEM A, CURTIS SA. Gastroesophageal Reflux Disease. **StatPearls Publishing**; StatPearls Treasure Island, v. 1, n. 1, p. 30 – 32, jan. 2022.
- ATAY, A. *et al.* From dyspepsia to complicated peptic ulcer: new markers in diagnosis and prognosis. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**. Izmir, v. 27, n. 4, p. 1352 – 1359, fev. 2023.

- ATCHISON KA, DOLAN TA. Development of geriatric oral health assessment index. **Dental Educ.** Los Angeles, v. 54, n. 11, p. 680 – 687, nov. 1990.
- BALDUZZI S, RÜCKER G, SCHWARZER G. How to perform a metaanalysis with R: a practical tutorial. **Evid Based Ment Health.** Breisgau, v. 22, n. 4, p. 153 – 160, nov. 2019.
- BALIGA S, MUGLIKAR S, KALE R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. **J Indian Soc Periodontol.** Maharashtra, v. 17, n. 4, p. 461 – 465, jul. 2013.
- BARRON RP, CARMICHAEL RP, MARGARET MARCON, SANDOR GKB. Dental erosion in gastroesophageal reflux disease. **J Can Dent Assoc.** 2003; 69:84–89
- BARTUNEK, J. M., RYNES, S. L., & IRELAND, R. D. What makes management research interesting, and why does it matter? **The Academy of Management Journal,** Boston, v. 49, n. 1, p. 9 – 15, fev. 2006.
- BAUM 8, BODNER L. Aging and oral motor function: evidence for altered function among older persons. **J Dent Res,** Baltimore, v. 62, n. 1, p. 2 – 6, jan. 1983.
- BAWADI, H., KHADER, Y., HAROUN, T., ALOMARI, M. & TAYYEM, R. Te association between periodontal disease, physical activity and healthy diet among adults in Jordan. **J. Periodontal.** Irbid, v. 46, n. 1, p. 74 – 81, fev. 2011.
- BERGENDAL B. The relative importance of tooth loss and denture wearing in Swedish adults. **Community Dent Health** v. 6, n. 2, p. 103 – 111, jun 1989.
- BEST, L. M. J., TAKWOINGI, Y., SIDDIQUE, S. (2018). Noninvasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. **Cochrane Database of Syst Rev.** Londres, v. 3, n. 3, p. 3, mar. 2018.
- BLOMBERG S, LINDQUIST L. Psychological reactions to endentoulousness and treatment with jawbone-anchored bridges. **Acta Psychiatr Scand.** Gothensburgo, v. 68, n. 4, p. 251 – 262, out. 1983.
- BLOUNT RL, STOKES TF. A comparison of the OHI-S and the PHP in an oral hygiene program. **ASDC J Dent Child.** West Virginia, v. 53, n. 1, p. 53 – 56, jan – fev. 1986.
- BOLAND, MIKE. Human Digestion - a Processing Perspective. **Journal of the Science of Food and Agriculture.** Palmerston North, v. 96, n. 7, p. 2275 – 2283, mai. 2016.
- BORNHORST GM, PAUL SR. Gastric digestion in vivo and in vitro: How the structural aspects of food influence the digestion process; **Annual Review of Food Science & Technology.** Davis, v. 5, n. 1, p. 111 – 132, out. 2014.
- BORYSENKO A, TIMOKHINA T, KONONOVA O. Combined Caries And Gastroesophageal Reflux Disease. **Georgian Med News.** Kyiv, v. 319, n. 1, p. 22 – 27, out. 2021.



BOYLAN MR, KHALILI H, HUANG ES, MICHAUD DS, IZARD J, JOSHIPURA KJ, CHAN AT. A prospective study of periodontal disease and risk of gastric and duodenal ulcer in male health professionals. **Clin Transl Gastroenterol**. Boston, v. 5, n. 2, p. 49, fev. 2014. 2014

BRASIL. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. **Ministério da Saúde, Secretaria e Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, Coordenação – Geral de Gestão do Conhecimento**. Brasília, p. Livro, nov. 2014.

BUZINELLI RV, BERZIN F. Electromyographic analysis of fatigue in temporalis and masseter muscles during continuous chewing. **J Oral Rehabil**. Piracicaba, v. 28, n. 12, p. 1165 – 1167, dez. 2001.

CHATZOPOULOS GS, CISNEROS A, SANCHEZ M, WOLFF LF. Systemic medical conditions and periodontal status in older individuals. **Spec Care Dentist**. Minneapolis, v. 38, n. 6, p. 373 – 381, nov. 2018.

CHENICHERI SRU, RAMACHANDRAN R, et al. Insight into Oral Biofilm: Primary, Secondary and Residual Caries and Phyto-Challenged Solutions. **Open Dent J**. Tamil Nandu, v. 11, p. 312 – 333, jun. 2017.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 376-380, ma. 1997.

CORRÊA MC, LERCO MM, CUNHA MDE L, HENRY MA. Salivary parameters and teeth erosions in patients with gastroesophageal reflux disease. **Arq Gastroenterol**, Botucatu, v. 49, n. 3, p. 214 – 218, jul – set. 2012.

DEMIRER T, ICLI F, UZUNALIMOGLU O, *et al*. Diet and stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. **Cancer**, Ankara, v. 65, n. 10, p. 2344 – 2348, mai. 1990.

DEPPE H, MÜCKE T, WAGENPFEIL S, KESTING M, ROZEJ A, BAJBOUJ M, SCULEAN A. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. **BMC Oral Health**, Munique, v. 15, n. 84, p. 1 – 7, jul. 2015.

DIBELLO V, ZUPO R, SARDONE R, LOZUPONE M, CASTELLANA F, DIBELLO A, DANIELE A, DE PERGOLA G, BORTONE I, LAMPIGNANO I, GIANNELLI G, PANZA F. Oral frailty and its determinants in older age: a systematic review. **Lancet Healthy Longev**, Amsterdã, v. 2, n. 8, p. 507 – 520, ago. 2021.

BRASIL. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados; **Ministério da Saúde**; 1ª edição; p.15, 2012.

DO DHT, KONG F. Texture changes and protein hydrolysis of different cheeses under simulated gastric environment. **LWT**, Georgia, v. 93, n. 5, p. 197-203, mar. 2018.

- DRAKE CW, HUNT RJ, KOCH GG. Three-year tooth loss among black and white older adults in North Carolina. **J Dent Res**, Chapel Hill, v. 74, n. 2, p. 675 – 680, fev. 1995.
- EGGER, M.; SMITH, G. D. Meta-Analysis: potentials and promise. **British Medical Journal**, Londres, v. 315, n. 7119, p. 1371-1374, nov. 1997.
- EL-SERAG HB, SWEET S, WINCHESTER CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut**, Houston, v. 63, n. 3, p. 871 – 880, jun. 2014.
- ENGEL-HOEK, VAN DEN L, KNUIJT S, VAN GERVEN MHJC, LAGARDE MLJ, GROOTHUIS JT, DE GROOT IJM, JANSSEN MC. The 6-min Mastication Test: A Unique Test to Assess Endurance of Continuous Chewing, Normal Values, Reliability, Reproducibility and Usability in Patients with Mitochondrial Disease. **Journal of Oral Rehabilitation**, Nijmegen, v. 44, n. 3, p. 155 – 162, jan. 2017.
- ERICKSON, F. **A history of qualitative inquiry in social and educational research, in Denzin Lincoln**. 4 ed. Champaign: Sage, 2011, cap. 3, p. 43.
- FARAHMAND F, SABBAGHIAN M, GHOUDOUSI S, SEDDIGHORAEI N, ABBASI M. Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion: a cross-sectional observational study. **Gut Liver**, Tehran, v. 7, n. 3, p. 278 – 281, mai. 2013.
- FELICIO CM, COUTO GA, FERREIRA CLP, MESTRINER JUNIOR W. Contabilidade da eficiência mastigatória com beads e correlação com a atividade muscular. **Pro-Fono R. Atual. Cient.** Ribeirão Preto, v. 20, n. 4, p. 225 – 230, out – dez. 2008.
- FRIESEN L R, BOHATY B, ONIKUL R, et al. Is histologic esophagitis associated with dental erosion: a cross sectional observational study. **BMC Oral Health**, Kansas City, v. 17, n. 1, p. 116, ago. 2017.
- GEHMAN, JOEL, GLASER V L, EISENHARDT K M, GIOIA D, LANGLEY A, CORLEY K G. Finding Theory–Method Fit: A Comparison of Three Qualitative Approaches to Theory Building. **Journal of Management Inquiry**, Alberta, v. 27, n. 3, p. 284 – 300, 2017.
- GIFT, HC. Oral health outcomes research—challenges and opportunities. SLADE G. D. *In: Measuring oral health and quality of life*. Chapel Hill: University of North Carolina, Dental Ecology, 1997, cap. 3.
- GISEL EG. Effect of food texture on the development of chewing of children between six months and two years of age. **Dev Med Child Neurol**, Montreal, v. 33, n. 1, p. 69 – 79, jan. 1991.
- GLICK M, WILLIAMS DM, KLEINMAN DV, VUJICIC M, WATT RG, WEYANT RJ. A new definition for oral health developed by the FDI World Dental Federation opens the door to a universal definition of oral health. **J Am Dent Assoc**, v. 147, n. 12, p. 915 – 917, dez. 2016.

GLICKMAN I, CARRANZA FA. **Glickman's clinical periodontology**. 7 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990.

GODLEWSKI AE, VEYRUNE JC, NICOLAS E, CIANGURA CA, CHAUSSAIN CC, CZERNICHOW S, BASDEVANT A, HENNEQUIN M. Effect of dental status on changes in mastication in patients with obesity following bariatric surgery. **Journal Plos One**, Clermont – Ferrand, v. 6, n. 7, p. 223 – 224, jul. 2020.

GUERRA, AURÉLIE, ETIENNE-MESMIN L, LIVRELLI V, DENIS S, BLANQUET-DIOT S, ALRIC M. Relevance and Challenges in Modeling Human Gastric and Small Intestinal Digestion. **Trends in Biotechnology**, Clermont – Ferrand, v. 3, n. 11, p. 591 – 600, nov. 2012.

GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, Hamilton, v. 26, n. 336, p. 924 – 926, abr. 2008.

HAAG DG, PERES KG, BALASUBRAMANIAN M, BRENNAN DS. Oral conditions and health-related quality of life: A systematic review. **J Dent Res**, Adelaide, v. 96, n. 8, p. 864 – 874, jul. 2017.

HAMILTON J A, HASTURK H, KANTARCI A, SERHAN C N, VAN DYKE T. Atherosclerosis, Periodontal Disease, and treatment with Resolvins. **Curr Atheroscler Rep**, Boston, v. 19, n. 12, p. 57, nov. 2017.

HASEGAWA Y, SAKAGAMI J, ONO T, HORI K, ZHANG M, *et al.* Circulatory response and autonomic nervous system activity during gum chewing. **Eur J Oral Sci.**, Osaka, v. 117, n. 4, p. 470 – 473, ago. 2009.

HERBELLA FA, NETO SP, SANTORO IL, FIGUEIREDO LC. Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. **World J Gastroenterol**. São Paulo, v. 21, n. 3, p. 815 – 819, jan. 2015.

HIGGINS JPT, GREEN S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**, The Cochrane Collaboration, Versão 5.1.0, 2011.

HILDEBRANDT, G. H., DOMINGUEZ, B. L., Schork, M. A., *et al.* (1997). Functional units, chewing, swallowing, and food avoidance among the elderly. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, Ann Arbor, v. 77, n. 6, p. 588 – 595, jun. 1997.

HOLT R, ROBERTS G, SCULLY C: Dental damage, sequelae, and prevention. **West J Med**. Londres, v. 174, n. 4, p. 288 – 290, abr. 2001.

HOLT S, REID J, TAYLOR TV, TOTHILL P, HEADING RC. Gastric emptying of solids in man. **Gut**, Londres, v. 23, n. 4, p. 292 – 296, abr. 1982.

HUANG, J.Q.; SRIDHAR, S.; HUNT, R.H. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: A meta-analysis. **Lancet**, Hamilton, v. 359, n. 930, p. 14 – 22, jan. 2002.

HUNG H C, WILLETT W, ASCHERIO A, ROSNER B A, RIMM E, JOSHIPURA K J. Tooth loss and dietary intake. **J Am Dent Assoc**, Boston, v. 134, n. 9, p. 1185 – 1192, set. 2003.

IMAM AY. Impact of Tooth Loss Position on Oral Health-Related Quality of Life in Adults Treated in the Community. **J Pharm Bioallied Sci**, Jeddah, v. 13, n. 2, p. 969 – 974, nov. 2021.

INOMATA C, IKEBE K, OKUBO H, TAKESHITA H, MIHARA Y, HATTA K, TADA S, ENOKI K, OGAWA T, MATSUDA K, GONDO Y, MASUI Y, KAMIDE K, TAKAHASHI R, ARAI Y, MAEDA Y. Dietary intake is associated with occlusal force rather than number of teeth in 80-y-old japaneses. **JDR Clin. Transl.** Osaka, v. 2, n. 2, p. 187 – 197, abr. 2017.

IRHAYYIM N S, AHMED M A A, MAHMOOD H J. Evaluation of salivary Aspartate Aminotransferase Enzyme level in Smoker Patients with Peptic Ulcer in Relation to Periodontal Condition. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**. Baghdad, v. 9, n. 1, p. 901 – 909, jan. – fev. 2018.

ISAAC JOHN UMARU, EZE MARY, KERENHAPPUCH ISAAC UMARU, OJECHENEMI EJEH YAKUBU, HAUWA A. UMARU, EBUK GLORIA GODWIN, MKPUME PUAL MMESOMA, SAMUEL OYEBISI SUNDAY, OTOH ENE FAITH AND BARRAH COLLINS CHIZARAM. Peptic Ulcer Disease and Its Implications. **Research of Gastric Management and Hepatology**, Taraba, v. 1, n. 1, dez. 2022.

IWASHITA M, HAYASHI M, NISHIMURA Y, YAMASHITA A. The Link Between Periodontal Inflammation and Obesity. **Curr Oral Health Rep**, Fukuoka, v. 8, n. 4, p. 76 – 83, out. 2021.

IWASHITA M. Association between Periodontal Disease and Arteriosclerosis-Related Diseases. **J Atheroscler Thromb**, Nagasaki, v. 30, n. 11, p. 1517 – 1524, nov. 2023.

JAMES S L, ABATE D, ABATE K H, ABAY S M, ABBAFATI C, ABBASI N, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, Londres, v. 392, n. 10159, p. 1789 – 1858, nov. 2018.

JEPSON N, ALLEN PF, MOYNIHAN P, KELLY P, THOMASON M. Patient satisfaction following restoration of shortened mandibular dental arches in a randomised controlled trial. **International Journal of Prosthodontics**, Tyne, v. 16, n. 4, p. 409 – 4114, jul ago. 2003.

JERÔNIMO LS, ABREU LG, CUNHA FA, ESTEVES LIMA RP. Association Between Periodontitis and Nosocomial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. **Oral Health Prev Dent**, Mountain View, v. 18, n. 1, p. 11 – 17, 2020.

JOSHIPURA, K. J., WILLETT, W. C., & DOUGLASS, C. W. (1996). The impact of edentulousness on food intake and nutrient intake. **Journal of the American Dental Association**, Boston, v. 127, n. 4, p. 459 – 467, abr. 1996.

KANNO T, CARLSSON G. A review of the shortened dental arch concept focusing on the work by the Kayser / Nijmegen group. **Journal of Oral Rehabilitation**, Sendei, v. 33, n. 11, p. 850 – 862, nov. 2006.

KAWAR N, PARK SG, SCHWARTZ JL, CALLAHAN N, OBREZ A, YANG B, CHEN Z, ADAMI GR. Salivary microbiome with gastroesophageal reflux disease and treatment. **Sci Rep**. Illinois, v. 11, n. 1, p. 188, jan. 2021.

KELLERMAN R, KINTANAR T. Gastroesophageal reflux disease. **Prim Care**, Wichita, v. 44, n. 4, p. 561 – 573, dez. 2017.

KHANNA S, How to Prevent and Treat Common Stomach and Gut Problems. *In: Mayo Clinic on Digestive*. Mayo Clinic Press; 4 ed, 2020.

KHORSAND A, FARAHWASH M, MIRMOMEN S, RAZAVI S. Comparison of erosion and periodontal indicators in patients with and without gastroesophageal reflux disease. **Acta Medica Iranica**, Iran, v. 1, n. 43, p. 422 – 428, 2005.

KINUGAWA A, KUSAMA T, YAMAMOTO T, KIUCHI S, NAKAZAWA N, KONDO K, OSAKA K, AIDA J. Association of poor dental status with eating alone: A cross-sectional Japan gerontological evaluation study among independent older adults. **Appetite**. Miyagi, v.1, p. 168, jan. 2022.

KONG F, SINGH RP. Disintegration of solid foods in human stomach. **Journal of Food Science**, Davis, v. 73, n. 5, p. 67 – 80, jun. 2008.

KOYAMA S, AIDA J, KONDO K, YAMAMOTO T, SAITO M, OHTSUKA R, NAKADE M, OSAKA K. Does poor dental health predict becoming homebound among older Japanese? **BMC Oral Health**, Miyagi, v. 16, n. 1, p. 51, abr. 2016.

KUDSI Z, FENLON MR, JOHAL A, BAYSAN A. Assessment of psychological disturbance in patients with tooth loss: A systematic review of assessment tools. **J Prosthodont**, Londres, v. 29, n. 3, p. 193 – 2000, mar. 2020.

KUMAR S, GUPTA P, GUPTA V, GUPTA B: Evaluation of clinical consequences postpartial edentulism in patients of Ranchi District: an epidemiological study. **J Dent Res Rev**, Jharkhand, v. 5, n. 3, p. 84 – 87, jul – set. 2018.

KUSHIDA O, MOON JS, MATSUMOTO D, YAMASAKI N, TAKATORI K. Eating alone at each meal and associated health status among community-dwelling Japanese elderly living with others: a cross-sectional analysis of the KAGUYA study. **Nutrients**. Shizuoka, v. 12, n. 9, p. 2805, set. 2020.

L. JIN, I. LAMSTER, J. GREENSPAN, N. PITTS, C. SCULLY, AND S. WARNAKULASURIYA, Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. **Oral Diseases**, Geneva, v. 22, n. 7, p. 609 – 619, out. 2016.

LANAS A, CHAN FKL. Peptic ulcer disease. **Lancet**, Zaragoza, v. 390, n. 10094, p. 613 – 624, ago. 2017.

LANAS, Á., CARRERA LAS FUENTES, P., ARGUEDAS, Y., GARCÍA, S., BUJANDA, L., CALVET, X., PONCE, J., PEREZAÍSA, Á., CASTRO, M., MUÑOZ, M., SOSTRES, C., GARCÍARODRÍGUEZ, L. Risk of upper and lower gastroesofágico bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. **Clin. Gastroenterol. Hepatol**, Barcelona, v. 13, n. 5, p. 906 – 912, mai. 2015.

LANG, N.P.; BARTOLD, P.M. Periodontal health. **J. periodontol.**, Chicago, v. 89, n. 1, p.9–16, jun. 2018.

LECHIEN JR, CHIESA-ESTOMBA CM, CALVO HENRIQUEZ C, MOUAWAD F, RISTAGNO C, BARILLARI MR, SCHINDLER A, NACCI A, BOULAND C, LAINO L, SAUSSEZ S. Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: A systematic review. **PLoS One**, Paris, v. 15, n. 8, ago. 2020.

LI X, CHAOUHAN HS, WANG YM, WANG IK, LIN CL, SHEN TC, LI CY, SUN KT. Risk of Periodontitis in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Nationwide Retrospective Cohort Study. **Biomedicines**, Taichung, v. 10, n. 11, p. 2980, nov. 2022.

LI, CHENG *et al.* Current in vitro digestion systems for understanding food digestion in human upper gastroesofágico tract. **Trends in Food Science and Technology**, Queensland, v. 96, p. 114 – 126, fev. 2020.

LI, Z.-R.; SUN, J.; DU, Y.; PAN, A.; ZENG, L.; MABOUDIAN, R.; BURNE, R. A.; QIAN, P.-Y.; ZHANG, W. Mutanofactin Promotes Adhesion and Biofilm Formation of Cariogenic Streptococcus Mutans. **Nat. Chem. Biol**, Berkeley, v. 17, p. 576 – 584, 2021.

LIPSITZ LA, RYAN SM, PARKER A, FREEMAN R, WEI JY, *et al.* Hemodynamic and autonomic nervous system responses to mixed meal ingestion in healthy young and old subjects and dysautonomic patients with postprandial hypotension. **Circulation**, Boston, v. 87, n. 2, p. 391 – 400, fev. 1993.

LIU, TING, WANG X, CHEN J, VAN DER GLAS HW. Determining Chewing Efficiency Using a Solid Test Food and considering All Phases of Mastication. **Archives of Oral Biology**, v. 91, p. 63 – 77, jul. 2018.

LIU, WEILIN, DANYU FU, XINJIE ZHANG, JIEYU CHAI, SHIYI TIAN, AND JIANZHONG HAN. Development and Validation of a New Artificial Gastric Digestive System. **Food Research International**, Zhejiang, v. 122, p. 122 – 183, ago. 2019.

LUKINA GI, KRIKHELI NI, IVANNIKOVA AV, GIOEVA YA. Subjective, functional and microbiological parameters of the oral cavity in gastroesophageal reflux patients with acidic and subacidic reflulant. **Stomatologija**, Ukraine, v. 97, n. 3, p. 23 – 29, 2018.

NEWMAN M. G., CARRANZA'S Clinical Periodontology. **Elsevier Health Sciences**, Amsterdam, Netherlands, 12 ed., jun. 2013.

M. S. TONETTI, P. BOTTENBERG, G. CONRADS *et al.*, Dental caries and periodontal diseases in the ageing population: call to action to protect and enhance oral health and well-being as an essential component of healthy ageing—consensus report of group 4 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries be. **Journal of Clinical Periodontology**, Hong Kong, v. 44, n. 18, p. 135 – 144, mar. 2017.

M. S. TONETTI, S. JEPSEN, L. JIN, AND J. OTOMO-CORGEL, Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call of global action. **Journal of Clinical Periodontology**, Hong Kong, v. 44, n. 5, p. 456 – 462, mai. 2017.

M. SANZ, European workshop in periodontal health and cardiovascular disease, **European Heart Journal Supplements**, Madrid, v. 12, 2010.

MAHBOOBI Z, JALILI ASL A, SHARIFIFARD N, FARAMARZI E, GHAVAMLALEH Y. Association between gastroesophageal reflux disease and dental caries among adults in the Azar cohort population: A cross-sectional study. **PLoS One**. Tabriz, v. 18, n. 8, ago. 2023.

MALFERTHEINER P, CHART FKL, MCCOLL KEL. Peptic ulcer disease. **Lancet**, Magdeburg, v. 374, n. 9699, p. 1449 – 1461, out. 2009.

MANTEL N, HAENSZEL W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **J Natl Cancer Inst**, v. 22, n. 4, p. 719 - 748.

MARTINS JT, BASSI AKZ, YARID SD, MENDES SILVA H, DA SILVA RPR, CALDANA ML, BASTOS JRM. Relation between tooth loss and chewing, swallowing and speech complaints in adults. **Revista CEFAC**, Bauru, v. 11, n. 13, p. 391 – 397, 2009.

MASSLER M. The P-M-A index for the assessment of gingivitis. **J Periodontol**, v. 38, n. 6, p. 592 – 61, nov – dez. 1967.

MATTES RD. Physiological responses to sensory stimulation by food: nutritional implications. **J Am Diet Assoc**. West Lafayette, v. 97, n. 4, p. 406 – 413, abr. 1997.

MCCOLL, K. (2009). Helicobacter pylori-negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-negative ulcer. **Gastroenterol. Clin. N. Am.** Glasgow, v. 38, n. 2, p. 353 – 361, jun. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA À SAÚDE. **Brasil SB 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais**. Brasília, 2014.

MISCIAGNA G, CISTERNINO AM, FREUDENHEIM J. Diet and duodenal ulcer. **Dig Liver Dis**, Castellana Bari, v. 32, n. 6, p. 468 – 472, ago – set. 2000.

MISHELLANY A, WODA A, LABAS R, PEYRON MA. The challenge of mastication: preparing a bolus suitable for deglutition. **Dysphagia**, Clermont-Ferrand, v. 21, n. 2, p. 87 – 94, abr. 2006.

MISHELLANY-DUTOUR A, RENAUD J, PEYRON MA, RIMEK F, WODA A. Is the goal of mastication reached in young dentates, aged dentates, and aged denture wearers? **Brit J Nut**, Clermont-Ferrand, v. 99, n. 1, p. 121 – 128, jan. 2008.

MOAZZEZ R, BARTLETT D, ANGGIANSAH A. Dental erosion, gastro-oesophageal reflux disease and saliva: how are they related? **J Dent**, London, v. 32, n. 6, p. 489 – 494, ago. 2004.

MOORE PA, ZGIBOR JC, DASANAYAK AP. Diabetes: a growing epidemic of all ages. **J Am Dent Assoc.**, Pittsburg, v. 134, p. 11 – 15, out. 2003.

MORRIS, G., ANDERSON, G. & MAES, M. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a Consequence of Activated Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Pathways. **Mol Neurobiol**, Wales, v. 54, n. 9, p. 6806 – 6819, nov. 2017.

MOTOI L, MORGENSTERN MP, HEDDERLEY DI, WILSON AJ, BALITA S. Bolus moisture content of solid foods during mastication. **J Texture Stud**, v. 44, n. 6, p. 468–479, 2013.

MULROW, C. D.; COOK, D. J.; DAVIDOFF, F. Systematic reviews: critical links in the great chain of evidence. **Annals Internal Medicine**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 389 - 391, mar. 1997.

MUÑOZ JV, HERREROS B, SANCHIZ V, AMOROS C, HERNANDEZ V, PASCUAL I, MORA F, MINGUEZ M, BAGAN JV, BENAGES A. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. **Dig Liver Dis**. v. 35, n. 7, p. 461-467, jul. 2003.

NAMIOT DB, NAMIOT Z, KEMONA A, GOŁEBIEWSKA M. Peptic ulcers and oral health status. **Adv Med Sci.**, Białystok, v. 51, p. 153 – 155, 2006.

NAMIOT Z, STASIEWICZ J, MARKOWSKI AR, NAMIOT DB, JAROSZEWICZ W, KEMONA A, GÓRSKI J. Helicobacter pylori eradication and salivary flow rate and composition; a 12-month follow-up study in duodenal ulcer patients. **Gastroenterol Pol**, Białystok, v. 11, n. 3, p. 225 – 229, 2004.

NEWTON JP, YEMM R, ABEL RW, MEN- HINICK S. Changes in human jaw muscles with age and dental state. **Gerodontology**, Dundee, v. 10, n. 1, p. 16 – 22, jul. 1993.

NORDENRAM G, DAVIDSON T, GYNTHNER G, HELGESSON G, HULTIN M, JEMT T *et al.* Qualitative studies of patients' perceptions of loss of teeth, the edentulous state and prosthetic rehabilitation: a systematic review with meta-synthesis. **Acta Odontol Scand**, Huddinge, v. 71, n. 3 – 4, p. 937 – 951, mai – jul. 2013.



- NOWJACK-RAYMER, R. & SHEIHAM, A. Numbers of natural teeth, diet, and nutritional status in US adults. **J. Dent. Res.**, Bethesda, v. 86, n. 12, p. 1171 – 1175, dez. 2007.
- NOWJACK-RAYMER, R. E., & SHEIHAM, A. Association of edentulism and diet and nutrition in US adults. **Journal of Dental Research**, London, v. 82, n. 2, p. 123 – 126, fev. 2003.
- NTHOUT J, IOANNIDIS JP, ROVERS MM, GOEMAN JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. **BMJ Open.**, Nijmegen, v. 6, n. 7, jul. 2016.
- O'BRIEN BC, HARRIS IB, BECKMAN TJ, REED DA, COOK DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. **Acad Med.**, Rochester, v. 89, n. 9, p. 1245 – 1251, set. 2014.
- O'LEARY, T.J.; DRAKE, R. .B.; NAYLOR, J. E. The plaque control record. **Journal of Periodontology**, v.43, n.1, p.38, jan. 1972.
- ONO, Y.; YAMAMOTO, T.; KUBO, K.Y. Occlusion and brain function: Mastication as a prevention of cognitive dysfunction. **J. Oral Rehabil.** Yokosuka, v. 37, n. 8, p. 624 – 640, ago. 2010.
- O'SULLIVAN E A, CURZON M E, ROBERTS G J, MILLA P J, STRINGER M D. Gastroesophageal reflux in children and its relationship to erosion of primary and permanent teeth. **Eur J Oral Sci**, v. 106, n. 3, p. 765 – 769, jun. 1998.
- ØZHAYAT, E. B.; ÅKERMAN, S.; LUNDEGREN, N.; ÖWALL, B. (2016). Patients' experience of partial tooth loss and expectations to treatment: a qualitative study in Danish and Swedish patients. **Journal of Oral Rehabilitation**, Copenhagen, v. 43, n. 3, p. 180 – 189, mar. 2016.
- PARK, TAEJUN, YUN-SOOK JUNG, KEUNBADA SON, YONG-CHUL BAE, KEUN-BAE SONG, ATSUO AMANO, AND YOUN-HEE CHOI. More Teeth and Posterior Balanced Occlusion Are a Key Determinant for Cognitive Function in the Elderly. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Daegu, v. 18, n. 4, p. 1996, fev. 2021.
- PASSERI, ROBERTO C, ANDRADE JALC, TOMAL KT, PRACUCHO EM, CAMPOS LP, SALES-PERES SHC. Masticatory function of obese candidates to bariatric surgery from distinct socioeconomic classes. **ABCD, Brazilian Archives of Digestive Surgery**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 53 – 58, 2016.
- PERES MA, MACPHERSON LMD, WEYANT RJ, DALY B, VENTURELLI R, MATHUR MR, LISTL S, CELESTE RK, GUARNIZO-HERREÑO CC, KEARNS C, BENZIAN H, ALLISON P, WATT RG. Oral diseases: a global public health challenge. **Lancet**. Gold Coast, v. 394, n. 10194, p. 249 – 260, jul. 2019.

PEYRON MA, BLANC O, LUND JP, WODA A. Influence of age on adaptability of human mastication. **J Neurophysiol**, Saint-Genes-Champanelle, v. 92, n. 2, p. 773 – 779, ago. 2004.

PIRIH FQ, MONAJEMZADEH S, SINGH N, SINACOLA RS, SHIN JM, CHEN T, FENNO JC, KAMARAJAN P, RICKARD AH, TRAVAN S, PASTER BJ, KAPILA Y: Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. **Periodontol**, Los Angeles, v. 87, n. 1, p. 50 – 75, aut. 2021.

PITTS, N. B.; ZERO, D. T.; MARSH, P. D.; EKSTRAND, K.; WEINTRAUB, J. A.; RAMOS GOMEZ, F.; TAGAMI, J.; TWETMAN, S.; TSAKOS, G.; ISMAIL, A. Dental Caries. **Nat. Rev. Dis. Prim.**, London, v. 25, n. 3, mai. 2017.

POWER ML, SCHULKIN J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. **Appetite**. Washington, v. 50, n. 2 -3, p. 194 – 206, mar – mai. 2008.

PRINZ JF, LUCAS PW (1997) An optimization model for mastication and swallowing in mammals. **Proc Biol Sci**, v. 264, n. 1389, p. 1715 – 1721, dez. 1997.

QI, X., ZHU, Z., PLASSMAN, B. L., & WU, B. Dose-response meta-analysis on tooth loss with the risk of cognitive impairment and dementia. **Journal of the American Medical Directors Association**, New York, v. 22, n. 10, p. 2039 – 2045, out. 2021.

RAMANARAYANA B, VUDATHANENI VKP, NADELLA SB, BOLLEPALLI AC, MARELLA Y, ADURTY C. Reflex Gastroesophageal Disorders and Functional Dyspepsia: Potential Confounding Variables for the Progression of Chronic Periodontitis: A Clinical Study. **Int J Prev Med**. Andhra Pradesh, v. 3, n. 11, p. 138, set. 2020.

RATHEE M, SAPRA A. Dental Caries. *In*: **StatPearls**. StatPearls Publishing, Treasure. Jun. 2023.

REYNOLDS, B. DUANE. Periodontal disease has an impact on patients' quality of life. **Evidence-Based Dentistry**, Dublin, v. 19, n. 1, p. 14 – 15, mar. 2018.

REYES E, HILDEBOLT C, LANGENWALTER E, MILEY D. Abfractions and attachment loss in teeth with premature contacts in centric relation: clinical observations. **J Periodontol**. Alton, v. 80, n. 12, p. 1955 – 1962, dez. 2009.

RIENTE A, ABELTINO A, SERANTONI C, BIANCHETTI G, DE SPIRITO M, CAPEZZONE S, ESPOSITO R, MAULUCCI G. Evaluation of the Chewing Pattern through an Electromyographic Device. **Biosensors (Basel)**. Roma, v. 13, n. 7, p. 749, jul. 2023.

RISCH HA, JAIN M, CHOI NW, et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. **Am J Epidemiol**. v. 122, n. 6, p. 947 – 959, dez. 1985.

RÜCKER G, SCHWARZER G. Beyond the forest plot: the drapery plot. **Res Synth Methods**. Freiburg, v. 12, n. 1, p. 13 – 19, jan. 2021.

RUSU OLARU A, POPESCU MR, DRAGOMIR LP, POPESCU DM, ARSENIE CC, RAUTEN AM. Identifying the Etiological Factors Involved in the Occurrence of Non-Carious Lesions. **Curr Health Sci J**. Craiova, v. 45, n. 2, p. 227 – 234, abr – jun. 2019.

RYAN ME. Nonsurgical approaches for the treatment of periodontal diseases. **Dent Clin. Stony Brook**, v. 49, n. 3, p. 611 – 636, jul. 2005.

SAKAI, HIRONORI, SHIN-ICHI YAMADA, TAKAHIKO GIBO, NOBUHIKO YOSHIMURA, FUMIHIRO NISHIMAKI, EIJI KONDO, TAKAHIRO KAMATA, AND HIROSHI KURITA. A Retrospective Analysis of the Prevalence of Dental Diseases in Patients with Digestive System Cancers. **Medicine**, Baltimore, v. 98, n. 13, mar. 2019.

SALAZAR CR, FRANCOIS F, LI Y, et al. Association between oral health and gastric precancerous lesions. **Carcinogenesis**, New York, v. 33, n. 2, p. 399 – 403, fev. 2012.

SAMS L, PAUME J, GIALLO J, CARRIERE F. Relevant pH and lipase for in vitro models of gastric digestion. **Food & Function**, v. 7, n. 1, p. 30 – 45, 2016.

SANDBERG, J., & ALVESSON, M. (2011). Ways of constructing research questions: Gap-spotting or problematization? **Organization**, London, v. 18, n. 1, p. 23 – 44, 2010.

SCHIERZ O, BABA K, FUEKI K. Functional oral health-related quality of life impact: A systematic review in populations with tooth loss. **J Oral Rehabil**. Leipzig, v. 48, n. 3, p. 256 – 270, mar. 2021.

SHEN J, QIAN S, HUANG L, TAO Y, CHEN H, DENG K, YANG F, ZONG G, ZHENG Y, WANG X, TONETTI M, YUAN C. Association of the number of natural teeth with dietary diversity and nutritional status in older adults: A cross-sectional study in China. **J Clin Periodontol**. v. 50, n. 2, p. 242 – 251, fev. 2023.

SILVERTHON, D. U. **Fisiologia: Un Approccio Integrato**. Casa Editrice Ambrosiana: Rozzano, 2 ed, 2005.

SIMÓN- SORO, A., MIRA, A. Solving the Etiology of Dental Caries. **Trends Microbiol**. V. 23, n. 2, p. 76 – 82, fev. 2015.

SÎMPĂLEAN, DS, DANA, GHIGA, PETRIȘOR, M, MĂRUȘTERI, M, BACÂREA, V AND SIMONA, BĂȚAGĂ. The frequency of dental caries in adult patients with gastroesophageal reflux disease. **Acta Marisiensis - Seria Medica**, v. 61, n. 2, p. 124 – 127, ago. 2015.

SINGH, S., SHARMA, A., SOOD, P., SOOD, A., ZAIDI, I., & SINHA, A. Saliva as a prediction tool for dental caries: An in vivo study. **Journal of oral biology and craniofacial research**, v. 5, n. 2, p. 59 – 64, mai – ago. 2015.

SLADE GD, SPENCER AJ. Social impact of oral conditions among older adults. **Austr Dent J**, v. 39, n. 6, p. 358 – 364, dez. 1994.

SLOTS, J. Update on general health risk of periodontal disease. **International dental journal**, v. 53, n. 3, p. 200 – 207, 2003.

SMITH, A. Introduction: “what grounded theory is . . .” **Organizational Research Methods**, v. 18, n. 4, p. 578 – 580, out. 2015.

SONNENBERG, A. Review article: Historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v. 38, n. 4, p. 329 – 342, ago. 2013.

SREEDEVI M, RAMESH A, DWARAKANATH C. Periodontal status in smokers and nonsmokers: a clinical, microbiological, and histopathological study. **Int J Dent.** p. 1 – 10, fev. 2012.

TAN J, LI L, HUANG X, *et al.* Associations between gastro- oesophageal reflux disease and a range of diseases: an umbrella review of systematic reviews and meta- analyses. **BMJ Open.** v. 10, n. 12, dez. 2020.

TANI Y, KONDO N, NOMA H, MYIAGUNI Y, SAITO M, KONDO K. Eating alone yet living with others is associated with mortality in older men: the JAGEs cohort survey. **J Gerontol. B. Psychol Sci Soc.** v. 73, n. 7, p. 1330 – 1334, set. 2018.

TAVARES TB, NUNES SM, SANTOS MO. Obesidade e qualidade de vida: revisao da literatura. **Rev. Med. Minas Gerais.** v. 20, n. 3, p. 359 – 366, set. 2010.

TEIXEIRA, F.B.; FERNANDES, L.D.M.P.; NORONHA, P.A.T.; DOS SANTOS, M.A.R.; GOMES-LEAL, W.; MAIA, C.D.S.F.; LIMA, R.R. Masticatory deficiency as a risk factor for cognitive dysfunction. **Int. J. Med. Sci.**, v. 11, n. 2, p. 209 – 214, jan. 2014.

TEM CATE JM, FEATHERSTONE JD. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 2, n. 3, p. 283 – 296, 1991.

UENO M, YANAGISAWA T, SHINADA K, OHARA S, KAWAGUCHI Y. Category of functional tooth units in relation to the number of teeth and masticatory ability in Japanese adults. **Clin Oral Investig.** v. 14, n. 1, p. 113 – 119, fev. 2010.

URBAIN J-LC, SIEGEL JA, CHARKES ND, MAURER AH, MALMUD LS, FISHER RS. The two-component stomach: effects of meal particle size on fundal and antral emptying. **Eur J Nucl Med**, v. 15, n. 5, p. 254 – 259, 1989.

VAN DER BILT A, ENGELEN L, PEREIRA LJ, VAN DER GLAS HW, ABBINK JH. Oral physiology and mastication. **Physiology & Behavior**, v. 89, n. 1, p. 22 – 27, ago. 2006.

VAN DER BILT A. Assessment of mastication with implications for oral rehabilitation: a review. **J Oral Rehabil.**, v. 38, n. 10, p. 754 – 780, out. 2011.

VEYRUNE JL, MILLER CC, CZERNICHOW S, CIANGURA CA, NICOLAS E, *et al.* Impact of morbid obesity on chewing ability. **Obes Surg.**, v. 18, n. 11, p. 1467 – 1472, nov. 2008.

VIEIRA ACC, SANTOS VA, SANTOS CPF, COSTA MFF, FERREIRA MLB. Stomatognathic System Profile of Multiple Sclerosis Patients Assisted at the Reference Center Recife--Pernambuco--Brazil. **Rev. Neurobiol.**, v. 73, n. 1, p. 85 – 91, jan – mar. 2010.

VIERA AJ, GARRETT JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. **Fam Med.**, v. 37, n. 5, p. 360 – 363, mai. 2005.

VOUTILAINEN, M.; MÄNTYNEN, T.; FÄRKKILÄ, M.; JUHOLA, M.; SIPPONEN, P. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 36, n. 8, p. 817 – 821, ago. 2001.

WALLS, ANGUS W. G, JIMMY G STEELE, AUBREY SHEIHAM, WAGNER MARCENES, PAULA J MOYNIHAN. Oral Health and Nutrition in Older People. **Journal of Public Health Dentistry**, v. 60, n. 4, p. 304 – 307, 2000.

WATANABE M, NAKATANI E, YOSHIKAWA H, KANNO T, NARIAI Y, YOSHINO A, VIETH M, KINOSHITA Y, SEKINE J. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. **BMC Gastroenterol.**, v. 17, n. 1, p. 92, ago. 2017.

WELLS G. A., SHEA B., O'CONNELL, D., PETERSON, J., WELCH, V., LOSOS, M., & TUGWELL, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. jan. 2000

WHITAKER ME, TRINDADE JUNIOR AS, GENARO KF, Proposta de protocolo de Avaliacao Clinica da Funcao Mastigatoria, **Rev. CEFAC**, v. 11, n. 3, mai. 2009.

WODA A, FOSTER K, MISHELLANY A, PEYRON MA. Adaptation of healthy mastication pertaining to the individual or to the food. **Physiol Behav**, v. 89, n. 1, p. 28 – 35, ago. 2006.

WODA A, MISHELLANY A, PEYRON MA. The regulation of masticatory function and food bolus formation. **J Oral Rehabil**, v. 33, n. 11, p. 840 – 849, nov. 2006.

WODA A, NICOLAS E, MISHELLANY-DUTOUR A, HENNEQUIN M, MAZILLE MN, *et al.* The masticatory normative indicator. **J Dent Res**, v. 89, n. 3, p. 281 – 285, mar. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Oral Health, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2018.

World Health Organization. Oral health. Geneva: World Health Organization; 2022

XU KH, LI L, JIA SL, LI Q, HAO JX, MA S, HE ZK, WAN QQ, CAI YF, LI ZT, TAY F, NIU LN. Association of Tooth Loss and Diet Quality with Acceleration of Aging: Evidence from NHANES. **Am J Med.**, v. 136, n. 8, p. 773 – 779, ago. 2023.

YOSHIDA, M. et al. Correlation between dental and nutritional status in community-dwelling elderly Japanese. **Geriatr. Gerontol. Int.**, v. 11, n. 3, p. 315 – 319, jul. 2011.

YOUNG SONG J, KIM HH, CHO EJ, KIM TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. **Gut Liver**, v. 8, n. 1, p. 35 – 40, jan. 2014.

YU HC, CHEN TP, WEI CY, CHANG YC. Association between Peptic Ulcer Disease and Periodontitis: A Nationwide Population-Based Case-Control Study in Taiwan. **Int J Environ Res Public Health.**, v. 15, n. 5, p. 912, mai. 2018.

YU K, ZHANG Q, DAI Z, ZHU M, XIAO L, ZHAO Z, BAI Y, ZHANG K. Smart Dental Materials Intelligently Responding to Oral pH to Combat Caries: A Literature Review. **Polymers**, Basel, v. 15, n. 12, p. 2611, jun. 2023.

ZERO DT. Dental caries process. **Dent Clin North Am.**, v. 43, n. 4, p. 635 – 664, out. 1999.

ZHU Y, HOLLIS JH. Tooth loss and its association with dietary intake and diet quality in American adults. **J Dent.**, v. 42, n. 11, p. 1428 – 1435, nov. 2014.

**APÊNDICE A – Estratégias de busca empregadas para identificar os estudos nas bases de dados eletrônicas**

<b>Pubmed e Web Of Science</b>	<p>Stomach ulcer OR gastric ulcer OR gastric acid reflux OR esophageal reflux OR gastroesophageal reflux OR Gastro-Esophageal Reflux Disease OR GERD</p> <p>AND</p> <p>Dental caries OR dental decay OR caries disease OR root caries OR tooth caries OR tooth decay OR dental fissure OR DMFT OR dmft OR DMFS OR dmfs OR ICDAS OR periodontal disease OR gingival disease OR pyorrhea OR gum disease OR periodontitis OR gingivitis OR parodontosis OR periodontal pocket OR periodontal abscess OR dental plaque OR probing depth OR bleeding on probing OR plaque index OR gingival index OR periodontal index OR attachment level OR gingival bleeding OR VPI OR GBI OR API</p>
<b>Scopus e Embase</b>	<p>“Stomach ulcer” OR “gastric ulcer” OR “gastric acid reflux” OR “esophageal reflux” OR “gastroesophageal reflux” OR “Gastro-Esophageal Reflux Disease” OR GERD</p> <p>AND</p> <p>“dental caries” OR “dental decay” OR “caries disease” OR “root caries” OR “tooth caries” OR caries OR “tooth decay” OR “dental fissure” OR DMFT OR dmft OR DMFS OR dmfs OR ICDAS OR “periodontal disease” OR “gingival disease” OR periodontal OR gingival OR pyorrhea OR “gum disease” OR periodontitis OR gingivitis OR parodontosis OR “periodontal pocket” OR “periodontal abscess” OR “dental plaque” OR “probing depth” OR “bleeding on probing” OR “plaque index” OR “gingival index” OR “periodontal index” OR “attachment level” OR “gingival bleeding” OR VPI OR GBI OR API</p>

**APÊNDICE B – Estudos excluídos na última fase de seleção dos artigos e seus motivos**

<b>Estudo</b>	<b>Motivo Para Exclusão</b>
<p>CORRÊA MC, LERCO MM, CUNHA MDE L, HENRY MA. Salivary Parameters And Teeth Erosions In Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. <b>Arq Gastroenterol.</b>, v. 49, n. 3, p. 214 – 218, jul – set. 2012.</p>	<p>Sem avaliação direta do desfecho</p>
<p>ADACHI K, MISHIRO T, TANAKA S, YOSHIKAWA H, KINOSHITA Y. A Study On The Relationship Between Reflux Esophagitis And Periodontitis. <b>Intern Med.</b>, v. 55, n. 18, p. 2523 – 2528, 2016.</p>	<p>Sem grupo de comparação</p>
<p>DEPPE H, MÜCKE T, WAGENPFEIL S, KESTING M, ROZEJ A, BAJBOUJ M, SCULEAN A. Erosive Esophageal Reflux Vs. Non Erosive Esophageal Reflux: Oral Findings In 71 Patients. <b>Bmc Oral Health</b>, v. 15, n. 84, jul. 2015.</p>	<p>Sem grupo de comparação</p>
<p>LUKINA GI, KRIKHELI NI, IVANNIKOVA AV, GIOEVA YA. Sub"ektivnye, Funktsional'nye I Mikrobiologicheskie Parametry Sostoianiiia Rta U Patsientov S Kislym I Slabokislym Kharakterom Refliuktata; Subjective, Functional And Microbiological Parameters Of The Oral Cavity In Gastroesophageal Reflux Patients With Acidic And Subacidic Refluctant. <b>Stomatologiya</b>, Mosk, v. 97, n. 3, p. 23 – 29, 2018.</p>	<p>Sem avaliação direta do desfecho</p>
<p>AL-JIBOURY, HALA &amp; WILGUS, JEREMY &amp; BENHAMMOU, JIHANE &amp; PATEL, ARPAN &amp; JACOB, NOAM &amp; OHNING, GORDON &amp; OTOMOCORDEL, JOAN &amp; PISEGNA,</p>	<p>Sem avaliação direta do desfecho</p>



JOSEPH. The Gastric Refluxate In Patients With Gastroesophageal Reflux Disease (Gerd) Has A Protective Effect On Periodontal Microbiota: 1723. **American Journal Of Gastroenterology**, v. 110, n. 731, 2015.

ANAND PS, NANDAKUMAR K, SHENOY KT. Are Dental Plaque, Poor Oral Hygiene, And Periodontal Disease Associated With Helicobacter Pylori Infection? **J Periodontol.**, v. 77, n. 4, p. 692 – 698, abr. 2006

KANETO C, TOYOKAWA S, INOUE K, INOUE M, SENBA T, SUYAMA Y, MIYOSHI Y, KOBAYASHI Y. Association Between Periodontal Disease And Peptic Ulcers Among Japanese Workers: My Health Up Study. **Glob J Health Sci.**, v. 4, n. 2, p. 49 – 42, fev. 2012.

DING YJ, YAN TL, HU XL, LIU JH, YU CH, LI YM, WANG QY. Association Of Salivary Helicobacter Pylori Infection With Oral Diseases: A Cross-Sectional Study In A Chinese Population. **Int J Med Sci.**, v. 12, n. 9, p. 742 – 747, set. 2015.

CZEŚNIKIEWICZ-GUZIŁ M, KARCZEWSKA E, BIELAŃSKI W, GUZIŁ TJ, KAPERĄ P, TARGOSZ A, KONTUREK SJ, LOSTER B. Association Of The Presence Of Helicobacter Pylori In The Oral Cavity And In The Stomach. **J Physiol Pharmacol.**, v. 55, n. 2, p. 105 – 115, jul. 2004.

KOPAŃSKI Z, CIENCIALA A, BANĄ J, KAMIŃSKI B, WITKOWSKA B, ZASTEPA P, BRANDYS J, MICHERDZIŃSKI J. Koexistenz Der Infektion Der Mundhöhle Sowie Der Magen- Und Duodenalschleimhaut Mit

Exposição não caracterizada

Não era estudo clínico

Exposição não caracterizada

Exposição não caracterizada

Exposição não caracterizada

Helicobacter Pylori Bei Patienten Mit Ulkuskrankheit Und Chronischer Gastritis [Coexistence Of Infection Of The Oral Cavity And Stomach And Duodenal Mucosa With Helicobacter Pylori In Patients With Ulcer And Chronic Gastritis]. **Wien Klin Wochenschr.**, v. 107, n. 7, p. 219 – 224, 1995.

GHASEMIAN, ABDOLMAJID & AL-ESSA, HUSSEIN & JASSEM, RAGHED. Existence Of Helicobacter Pylori With Low Virulence Rate In Dental Plaque And Gastric Mucosa Of Patients With Periodontal Disease. **Reviews In Medical Microbiology**, v. 31, p. 155 – 158, 2020.

Exposição não caracterizada

AZZI L, CARINCI F, GABAGLIO S, CURA F, CROVERI F, TETTAMANTI L, TAGLIABUE A, SEGATO S. Helicobacter Pylori In Periodontal Pockets And Saliva: A Possible Role In Gastric Infection Relapses. **J Biol Regul Homeost Agents.**, v. 31, n. 1, p. 257 – 262, jan – mar. 2017.

Carta ao editor

HARDO PG, TUGNAIT A, HASSAN F, LYNCH DA, WEST AP, MAPSTONE NP, QUIRKE P, CHALMERS DM, KOWOLIK MJ, AXON AT. Helicobacter Pylori Infection And Dental Care. **Gut.**, v. 37, n. 1, p. 44 – 46, jul. 1995.

Exposição não caracterizada

UMEDA M, KOBAYASHI H, TAKEUCHI Y, HAYASHI J, MOROTOME-HAYASHI Y, YANO K, AOKI A, OHKUSA T, ISHIKAWA I. High Prevalence Of Helicobacter Pylori Detected By Pcr In The Oral Cavities Of Periodontitis Patients. **J Periodontol.**, v. 74, n. 1, p. 129 – 134, jan. 2003.

Exposição não caracterizada

Estudo laboratorial

FLORES-TREVIÑO CE, URRUTIA-BACA VH, GÓMEZ-FLORES R, DE LA GARZA-RAMOS MA, SÁNCHEZ-CHAPARRO MM, GARZA-ELIZONDO MA. Molecular Detection Of *Helicobacter Pylori* Based On The Presence Of *Caga* And *Vaca* Virulence Genes In Dental Plaque From Patients With Periodontitis. **J Dent Sci.**, v. 14, n. 2, p. 163 – 170, jun. 2019.

VALADAN TAHBAZ S, YADEGAR A, AMIRMOZAFARI N, YAGHOOBEE S, EHSANI ARDAKANI MJ, ZOJAJI H. Occurrence Of *Helicobacter Pylori* And Its Major Virulence Genotypes In Dental Plaque Samples Of Patients With Chronic Periodontitis In Iran. **Gastroenterol Hepatol Bed Bench.**, v. 10, n. 1, p. 70 – 78, 2017.

SILVA DG, STEVENS RH, MACEDO JM, ALBANO RM, FALABELLA ME, FISCHER RG, VEERMAN EC, TINOCO EM. Presence Of *Helicobacter Pylori* In Supragingival Dental Plaque Of Individuals With Periodontal Disease And Upper Gastric Diseases. **Arch Oral Biol.**, v. 55, n. 11, p. 896 – 901, nov. 2010.

GEBARA EC, PANNUTI C, FARIA CM, CHEHTER L, MAYER MP, LIMA LA. Prevalence Of *Helicobacter Pylori* Detected By Polymerase Chain Reaction In The Oral Cavity Of Periodontitis Patients. **Oral Microbiol Immunol.**, v. 19, n. 4, p. 277 – 280, ago. 2004.

BALI, DEEPIKA & JOSEPH, ROSAMMA & BALI, AMIT. (2010). The Association Of Dental Plaque And *Helicobacter Pylori* Infection In Dyspeptic Patients Undergoing Endoscopy. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research.**

Exposição não caracterizada

Exposição não caracterizada

Exposição não caracterizada

Exposição não caracterizada

VINESH E, MASTHAN K, KUMAR MS, JEYAPRIYA SM, BABU A, THINAKARAN M. A Clinicopathologic Study Of Oral Changes In Gastroesophageal Reflux Disease, Gastritis, And Ulcerative Colitis. **J Contemp Dent Pract.**, v. 17, n. 11, p. 943 – 947, nov. 2016.

Sem grupo de comparação

HARBI R, BEN ABDESSELEM K, HAMMAMI A, *et al.* Typical Gastroesophageal Reflux Disease In A General Population: Epidemiological, Clinical And Endoscopic Profile. **Endoscopy**, v. 53, n. 110, 2021.

Resumo de congresso

HYUNG HUN KIM, SEUN JA PARK, MOO IN PARK, WON MOON, SEOK REYOL CHOI. Gastroesophageal Refl Ux Disease Can Cause Periodontitis And Jeopardize Dentition. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, v. 27, n. 5, 2012.

Resumo de congresso

A.V. KHARCHENKO, A.M. YELINSKA, V.I. SHEPITKO, E.V. STETSUK. Chronic Periodontitis In Patients With Chronic Duodenal Ulcer. **Світ Медицини Та Біології**. v. 1, n. 79, 2022.

Exposição não caracterizada

**APÊNDICE C – Localização dos países onde todos os estudos selecionados foram realizados (em laranja).**

**APÊNDICE D - Características da origem dos pacientes, período de recrutamento, métodos aplicados diagnóstico e principais resultados dos estudos em pacientes com Doença do refluxo gastroesofágico incluídos na presente revisão sistemática**

Study (Author, year, country, and study design)	Sampling and setting (Gastroesophageal Reflux Disease group and Control group)	Gastroesophageal Reflux Disease ascertainment	Methods deployed to assess outcomes	Association between Gastroesophageal Reflux Disease and oral health-related endpoints	
				Dental Caries	Periodontal Disease
Borysenko et al. 2021 Ukraine	Sex Male: 21 (63.7%) Female: 12 (36.4%)  Age Mean (± SD) 20.4 ± 0.9 years  <u>Study group</u> N = 17  <u>Control group</u> N = 16	Conducted a questionnaire survey of 33 patients, body mass index (BMI = 22.8±2.07 kg / m <sup>2</sup> ), who complained of heartburn and had endoscopic signs of gastroesophageal reflux disease (non-erosive form).	The intensity and prevalence of dental caries were determined (DMF + dm, DMF).  Hygienic status of the oral cavity was determined by using the Green-Vermillion (1964) and Silness-Loe (1964) Index.  Papillary-marginal alveolar index (PMA) was used to determine the intensity of periodontal inflammation.  The intensity of gingival bleeding was evaluated by index SBI (H.P. Muhlemann, S. Son (1971)).	<b>DMFT index - Mean and Standard Deviation (Mean ± SD):</b>  Study group: 4.31±0.21 Control group: 2.53±0.14  <i>p</i> value < 0.05  <b>Caries Prevalence (%)</b> Study group: 72.2% (12 of 17) Control group: 54.4% (9 of 16)	<b>Green-Vermillion index (Mean ± SD):</b> Study group: 1.95 ± 0.07 Control group: 1.32 ± 0.06  <i>p</i> value < 0.05  <b>Silness-Loe index (Mean ± SD):</b> Study group: 0.72 ± 0.08 Control group: 0.36 ± 0.05  <i>p</i> value < 0.05  <b>PMA, %</b> Study group: 21.35 ± 3.21 Control group: 9.31 ± 1.02  <i>p</i> value < 0.05  <b>SBI index (Mean ± SD):</b> Study group: 1.53 ± 0.05 Control group: 0.62 ± 0.04  <i>p</i> value < 0.05
	<u>Study group</u> N = 71	Based on upper gastroesofágico endoscopy	Dental caries was evaluated by applying the decayed, missing, and filled teeth index (DMFT index).	<b>DMFT index (Mean ± SD)</b>	<b>Not appraised</b>

<p><b>Simpălean et al.</b></p> <p><b>Romania</b></p> <p><b>2015</b></p> <p><b>A cross-sectional study</b></p>	<p>Sex Male: 33 (46.48%) Female: 38 (53.52%)</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD): 44.99 <math>\pm</math> 11.19</p> <p><u>Control group</u> N = 63</p> <p>Sex Male: 28 (44.44%) Female: 35 (55.56%)</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD): 43.84 <math>\pm</math> 9.48</p>		<p>Study group: 19.49 <math>\pm</math> 4.28 median = 20</p> <p>Control group: 18.16 <math>\pm</math> 4.54 median=18</p> <p><i>p</i> value =0.0581</p> <p><i>p</i> value &gt; 0.05</p>	
<p><b>Corrêa et al.</b></p> <p><b>2012</b></p> <p><b>Prospective Study</b></p> <p><b>Brazil</b></p>	<p><u>Study group:</u> N = 30</p> <p>Sex: Male: 10 (33.3%) Female: 20 (66.6%)</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD): 33.41 years</p> <p><u>Control group:</u> N = 30</p> <p>Sex: Male: 10 (33.3%) Female: 20 (66.6%)</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD) 30.99 years</p>	<p>The diagnosis of GERD was confirmed by the clinical, endoscopic, manometric and pHmetric findings</p> <p>Clinical mirror and convenient catheter made it possible to evaluate the dental caries index and erosion.</p> <p>The gingiva was probed by a millimeter probe recommended by the Health World Organization, for analysing the depth of the gingiva lesions</p>	<p><b>Number of carious teeth (Mean <math>\pm</math> SD)</b></p> <p>Study group: 1.3 <math>\pm</math> 2.5</p> <p>Control group: 5.2 <math>\pm</math> 1.3</p> <p><i>p</i> value &lt; 0.001</p>	<p><b>Not appraised</b></p>
<p><b>Watanabe et al</b></p>	<p><u>Study group:</u> N = 105</p>	<p>Presence of typical reflux</p> <p>The DMF index was calculated as follows: total numbers of decayed, treated, and missing teeth/residual</p>	<p><b>DMF index (Mean <math>\pm</math> SD)</b></p> <p><b>Study group: 19.9 <math>\pm</math> 6.6</b></p>	<p><b>PMA gingival indexes (Mean <math>\pm</math> SD)</b></p>

<p><b>2017</b> <b>cross-sectional retrospective study</b> Japan</p>	<p>Age Mean (<math>\pm</math> SD) 66.4 <math>\pm</math> 13.0</p> <p>Sex: Male: 57 (54.2%) Female: 48 (45.7%)</p> <p><u>Control group (older):</u> N = 25</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD) 68.3 <math>\pm</math> 8.2</p> <p>Sex: Male: 12 (48.0%) Female: 13 (52.0%)</p> <p><u>Control group (younger):</u> N = 25</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD) 28.7 <math>\pm</math> 2.6</p> <p>Sex: Male: 11 (44.0%) Female: 14 (56.0%)</p> <p>Bruxism: 0.041</p>	<p>symptoms, such as heartburn and acid regurgitation that occurred more than twice weekly, according to the Montreal definition of GERD</p> <p>Gastroesofágico Fiberscope (GIF) procedure</p> <p>Los Angeles classification (grades A-D), and results of the evaluated variables were compared</p>	<p>teeth <math>\times</math> 100 (%)</p> <p>PMA index scores were defined as the following scores 0: no inflammation, 1: inflammation of papillary, marginal, and attached gingiva for all teeth</p> <p>OHI-S Evaluations the right upper incisor and left lower incisor and all first molars were evaluated</p>	<p>Control group (older): 22.7 <math>\pm</math> 5.8 <i>p</i> value: 0.044</p> <p>Control group (younger): 4.3 <math>\pm</math> 3.7 <i>p</i> value: &lt; 0.001</p> <p><b>DMF index (% <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 70.2 <math>\pm</math> 23.7 Control group (older): 80.8 <math>\pm</math> 21.1 <i>p</i> value: 0.033</p> <p>Control group (younger): 14.9 <math>\pm</math> 13.1 <i>p</i> value: &lt; 0.001</p>	<p>Study group: 1.58 <math>\pm</math> 1.98 Control group (older): 0.36 <math>\pm</math> 0.49 <i>p</i> value: &lt; 0.001</p> <p>Control group (younger): 0.04 <math>\pm</math> 0.20 <i>p</i> value: &lt; 0.001</p> <p><b>OHI-S (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 1.41 <math>\pm</math> 1.45 Control group (older): 0.56 <math>\pm</math> 0.77 <i>p</i> value: &lt; 0.001</p> <p>Control group (younger): 0.08 <math>\pm</math> 0.28 <i>p</i> value: 0.007</p>
<p><b>Khorsand et al.</b> 2005 Iran</p>	<p><u>Study group:</u> N = 35</p> <p>Sex: uninformed Age Mean (<math>\pm</math> SD): uninformed</p> <p><u>Control group:</u> N = 35</p> <p>Sex: uninformed</p>	<p>Internist's diagnosis based on patients' signs and symptoms, clinical examination and endoscopy</p>	<p>PI – Silness and loc</p> <p>Gingival Index – CI – Ramfjord</p> <p>Probing Pocket Depht – PPD</p> <p>Clinical attachment level – CAL</p>	<p><b>Not appraised</b></p>	<p><b>GI Index (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 0.7485 <math>\pm</math> 0.8600 Control group: 0.5067 <math>\pm</math> 0.2657 <i>p</i> value = 0.000</p> <p><b>PI Index</b> Study group: 0.6380 <math>\pm</math> 1.5057 Control group: 0.4938 <math>\pm</math> 0.7900 <i>p</i> value = 0.000</p>



	Age Mean ( $\pm$ SD): uninformed			<p><b>CI Index</b> Study group: <math>0.8539 \pm 1.1271</math> Control group: <math>0.6427 \pm 0.3057</math> <i>p</i> value = 0.000</p> <p><b>CAL Index</b> Study group: <math>0.5397 \pm 2.1629</math> Control group: <math>0.5488 \pm 1.9629</math> <i>p</i> value = 0.295</p> <p><b>PPD Index</b> Study group: <math>0.4785 \pm 2.2571</math> Control group: <math>0.5488 \pm 1.9629</math> <i>p</i> value = 0,000</p>
Munoz et al  2003  Spain	<p><u>Study group:</u> N = 181 Age Mean (<math>\pm</math> SD) <math>47.8 \pm 14.1</math> Sex: Male: 71 (39.23%) Female: 110 (60.77%)</p> <p><u>Control group:</u> N = 72 Age Mean (<math>\pm</math> SD) <math>44.4 \pm 13.4</math> Sex: Male: 22 (30.55%) Female: 50 (69.45%)</p>	<p>Patients diagnosed with GORD on the basis of symptoms related to acid reflux (heartburn or acid regurgitation) for more than 6 months, plus oesophagogastr oduodenoscopy and 24h oesophageal pH monitoring findings.</p> <p>CAO index (cariou, absent and obtured teeth index) Eccles and Jenkins Index modified by Hattab Plaque Index Haemorrhage Index Gingival recessions (measured in mm)</p>	<p><b>Relation between CAO index and periodontal parameters</b></p> <p><b>Median</b> Study group: 28.57 Control group: 26.78 <i>p</i> value &gt; 0.05</p> <p><b>Normal CAO index</b> Study group: 11/181 (6%) Control group: 4/72 (5.5%) <i>p</i> value &gt; 0.05</p>	<p><b>Gingival recession N (%)</b></p> <p><b>&lt; 3 mm</b> Study group: 89 (49.2%) Control group: 40 (55.6%)</p> <p><b><math>\geq 3</math> mm</b> Study group: 92 (50.8%) Control group: 32 (44.4%) <i>p</i> value = 0.35</p> <p><b>Haemorrhage index N (%)</b> Normal Study group: 59 (32.6%) Control group: 31 (43.1%)</p> <p>Pathological Study group: 122 (67.4%) Control group: 41 (56.9%)</p>

					<p><math>p</math> value = 0.11</p> <p><b>Plaque Index N (%)</b> Normal Study group: 38 (21%) Control group: 21 (29.2%)</p> <p>Pathological Study group: 143 (79%) Control group: 51 (70.8%)</p> <p><math>p</math> value = 0.16</p>
<p>Deppe et al 2015 Germany</p>	<p><u>Study group:</u> N = 29 Age Mean (<math>\pm</math> SD): 48.0 <math>\pm</math> 16.03 Range (years): 22-83 Sex Male: 13 (44.83%) Female: 16 (55.17%) <u>Control group:</u> N = 42 Age Mean (<math>\pm</math> SD): 50.9 <math>\pm</math> 14.5 Range (years): 25-74 Sex Male: 17 (40.48%) Female: 25 (59.52%)</p>	<p>pH monitoring combined with impedance measurement Esophagogstrod uodenoscopy</p>	<p>Plaque Index Modified bleeding on probing index (BOP) Clinical attachment loss (CAL) Periodontitis</p>	<p><b>Not appraised</b></p>	<p><b>Plaque Index (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 0.76 <math>\pm</math> 0.74 Control group: 0.5 <math>\pm</math> 55 <math>p</math> value = 0.09</p> <p><b>BOP Index (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 35.5 <math>\pm</math> 16.4 Control group: 31.3 <math>\pm</math> 18.2 <math>p</math> value = 0.32</p> <p><b>CAL Index mm (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 7.4 <math>\pm</math> 1.6 Control group: 6.5 <math>\pm</math> 0.5 <math>p</math> value = 0.35</p> <p><b>Severe periodontitis %</b> Study group: 73.1% (22/29) Control group: 35.7% (15/42)</p>

					<i>p</i> value < 0.001
<b>Ramanarayana et al</b>	<u>Study group:</u> N = 20 Age Mean ( $\pm$ SD): uninformed Sex: Male: 18 (88.89%) Female: 2 (11.11%)	Montreal Definition and Classification agreement	DMFT Index PMA Index OHI-S Index	<b>DMFT Index % (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 57.44 $\pm$ 11.73 Control group: 49.22 $\pm$ 9.38 Mean difference: 8.21500 <i>p</i> value = 0.019	<b>PMA Index (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 4.07 $\pm$ 0.57 Control group: 3.26 $\pm$ 0.55 Mean difference: 0.8100 <i>p</i> value < 0.001  <b>OHI-S (Mean <math>\pm</math> SD)</b> Study group: 3.77 $\pm$ 0.73 Control group: 2.19 $\pm$ 0.58 Mean difference: 1.5750 <i>p</i> value < 0.001
<b>2020</b>	<u>Control group:</u> N = 20 Age Mean ( $\pm$ SD): uninformed Sex: Male: 17 (85.0%) Female: 3 (15.0%)				
<b>Cross-sectional study</b>	United States				
<b>Li et al</b>	<u>Control group:</u> N = 20125 Age: 40 – 54: 8338 (41.4%) 55 – 69: 6671 (33.2%) $\geq$ 70: 5116 (25.4%) Mean $\pm$ SD: 60.3 $\pm$ 13.2 Sex: Male: 9430 (46.9%) Female: 10695 (53.1%)	GERD diagnosis was recorded according to the International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). Newly diagnosed GERD (ICD-9-CM codes 530.11 and 530.81)	Comorbidities associated with periodontitis risk All participants of the two groups were followed-up from the index date until periodontitis occurrence and stopped when they withdrew from the NHI program, the end of 2018, or death. Diagnosis of periodontitis: ICD-9-CM codes 523.3 and 523.4	<b>Not appraised</b>	<b>Incidence rates and hazard ratios of periodontitis for all participants.</b>  <b>Age 40 – 54</b> Control group: Event: 921 PY: 36978 IR: 24.9  <b>PY: Person Years</b> <b>IR: Incidence Rate</b>  Study group: Event: 1161 PY: 35502
<b>2022</b>	<u>Study group:</u> N = 20125 Age: 40 – 54: 8335 (41.4%)				
<b>Retrospective Cohort Study</b>	Taiwan				

55 – 69: 6633 (33.0%)  
 ≥70: 5157 (25.6%)

Mean ± SD:  
 60.2 ± 13.1

Sex:  
 Male: 9425 (46.8%)  
 Female: 10700  
 (53.2%)

IR: 32.7

Crude HR (95% CI)  
 1.31 (1.20 – 1.42)  
*p* value < 0.001

Adjusted HR (95% CI)  
 1.31 (1.20 – 1.42)  
*p* value < 0.001

**Age 55 – 69:**

Control group:  
 Event: 656  
 PY: 27667  
 IR: 19173

Study group:  
 Event: 887  
 PY: 26107  
 IR: 34.0

Crude HR (95% CI)  
 1.42 (1.28 – 1.57)  
*p* value < 0.001

Adjusted HR (95% CI)  
 1.44 (1.28 – 1.57)  
*p* value < 0.001

**Age ≥70:**

Control group:  
 Event: 241  
 PY: 19173

IR: 12.6

Study group:

Event: 313  
PY: 17089

IR: 18.3

Crude HR (95% CI)

1.44 (1.22 – 1.71)

*p* value < 0.001

Adjusted HR (95% CI)

1.43 (1.21 – 1.69)

*p* value < 0.001

**Sex female:**

Control group:

Event: 986  
PY: 44891

IR: 22.0

Study group:

Event: 1266  
PY: 42757

IR: 29.6

Crude HR (95% CI)

1.34 (1.23 – 1.46)

*p* value < 0.001

Adjusted HR (95% CI)

1.33 (1.23 – 1.45)

*p* value < 0.001

**Sex male:**

Control group:

Event: 832  
PY: 38.927

IR: 21.4

Study group:

Event: 1095  
PY: 35941

IR: 30.5

Crude HR (95% CI)

1.41 (1.29 – 1.55)

*p* value < 0.001

Adjusted HR (95% CI)

1.40 (1.28 – 1.54)

*p* value < 0.001

**No Comorbidity:**

Control group:

Event: 321  
PY: 15206

IR: 21.1

Study group:

Event: 428  
PY: 14363

IR: 29.8

Crude HR (95% CI)

1.41 (1.22 – 1.62)

*p* value < 0.001

		<p>Adjusted HR (95% CI) 1.40 (1.21 – 1.62) <i>p</i> value &lt; 0.001</p> <p><b>With comorbidity:</b></p> <p>Control group: Event: 1497 PY: 68612 IR: 21.8</p> <p>Study group: Event: 1933 PY: 64335 IR: 30.1</p> <p>Crude HR (95% CI) 1.37 (1.28 – 1.46) <i>p</i> value &lt; 0.001</p> <p>Adjusted HR (95% CI) 1.36 (1.27 – 1.45) <i>p</i> value &lt; 0.001</p> <p>Adjusted models controlled for age, gender, and comorbidities hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, asthma/chronic obstructive pulmonary disease, chronic liver disease, and chronic kidney disease</p>
<p><b>Young Song et al</b></p> <p><u>Study group:</u> N = 108</p> <p>Sex: uninformed Age Mean (± SD): uninformed</p>	<p>The diagnosis of GERD was based on the Montreal Definition and Classification agreement</p> <p>Was based on clinical findings of gingival inflammation, loss of attachment in excess of 1 mm, and probing pocket depths ≥4 mm at three or four sites for more than four teeth per quadrant. Plaque index, gingival index, pocket depth, and clinical attachment loss using a sterile William's graduated periodontal probe were collected.</p>	<p><b>Not appraised</b></p> <p><b>Chronic Periodontitis N (%)</b> Study group: 80/108 (74.07%) Control group: 200/452 (44.25%)</p> <p><b>Nonchronic Periodontitis N (%)</b> Study group: 28/108 (25.92%)</p>

<p><b>2014</b></p> <p><b>Cross – sectional study</b></p> <p>Korea</p>	<p><u>Control group:</u></p> <p>N = 452</p> <p>Sex: uninformed</p> <p>Age Mean (± SD): uninformed</p>	<p>Plaque was assessed using the Silness and Loe plaque index, and gingival status was determined using the Loe and Silness gingival index.</p> <p>Não encontrei definição para a variável cárie</p>		<p>Control group: 252/452 (55.75%)</p> <p>Chronic periodontitis</p> <p>OR (95% CI) <i>p</i> value</p> <p><b>Non-GERD</b> 1</p> <p><b>GERD</b> 2.88 (1.77-4.68) &lt;0.001</p> <p>Model adjusted for tobacco use, dental caries, and drugs.</p>
<p><b>Chatzopoulos, et al</b></p> <p><b>2018</b></p> <p><b>United States</b></p>	<p>Age Mean (± SD): 70.31 ± 7.42</p> <p>Sex: Male: 1150 (53.2%) Female: 1013 (46.8%)</p> <p><u>Study group:</u></p> <p>N = 484</p> <p>None to mild bone loss</p> <p>N = 375 (77.48%)</p> <p>Moderate bone loss</p> <p>N = 80 (16.53%)</p> <p>Severe bone loss</p> <p>N = 29 (5.99%)</p> <p><u>Control group:</u></p> <p>N = 1679</p> <p>None to mild bone loss</p> <p>N = 1162 (69.21%)</p> <p>Moderate bone loss</p>	<p>Patients' demographic characteristics including age and gender, systemic medical history, alcohol consumption, and smoking status were recorded and analyzed.</p> <p>A full-mouth series of radiographs were utilized to determine the number of missing teeth and the severity of periodontal disease based on the percentage of bone loss: none to mild (0–25% bone loss), moderate (26–50% of bone loss), severe (&gt;50% of bone loss or presence of at least four posterior teeth with &gt;50% bone loss).</p>	<p><b>Not appraised</b></p>	<p><b>Bone Loss N (%)</b></p> <p>Study group (GERD):</p> <p>With bone loss: 109 (22.52%)</p> <p>Without bone loss: 375 (77.48%)</p> <p>Control group (Non-GERD):</p> <p>With bone loss: 517 (30.79%)</p> <p>Without bone loss: 1162 (69.21%)</p> <p><i>p</i> value = 0.002</p>



	N = 382 (22.75%) Severe bone loss N = 135 (8.04%)			
Lukina, et al  2018  Russia	<p><u>Control group:</u> N = 22 Sex: uninformed Age Mean (<math>\pm</math> SD): uninformed</p> <p><u>Study group (acid):</u> N = 25 Sex: uninformed Age Mean (<math>\pm</math> SD): uninformed</p> <p><u>Study group (slightly acid):</u> N = 22 Sex: uninformed Age Mean (<math>\pm</math> SD): uninformed</p>	The diagnosis of GERD was made based on Daily esophageal pH impedance measurement using computer system and Omega ambulatory impedance apparatus pH logger (MMS, Netherlands)	Determination of oral hygiene index IGR-U (J. Green, J. Vermillion, 1964), the RMA index (modified by Parma, 1960)	<b>Not appraised</b>
				<p><b>IGRU Index (Mean <math>\pm</math> SD)</b></p> <p>Control group: 1.35 <math>\pm</math> 0.58</p> <p>Study group (acid): 1.95 <math>\pm</math> 0.74 <i>p</i> value &lt; 0.01</p> <p>Study group (slightly acid): 1.90 <math>\pm</math> 0.70 <i>p</i> value &lt; 0.01</p> <p>RMA Index (% <math>\pm</math> SD)</p> <p>Control group: 10.34 <math>\pm</math> 5.26</p> <p>Study group (acid): 29.88 <math>\pm</math> 17.29 <i>p</i> value &lt; 0.01</p> <p>Study group (slightly acid): 46.63 <math>\pm</math> 21.17 <i>p</i> value &lt; 0.01</p>

**APÊNDICE E - Características da origem dos pacientes, período de recrutamento, métodos aplicados diagnóstico e principais resultados dos estudos em pacientes com úlcera péptica incluídos na presente revisão sistemática**

Study (Author, year, country, and study design)	Sampling and setting (Peptic Ulcer group and Control group)	Peptic Ulcer Disease ascertainment	Methods deployed to assess outcomes	Association between Peptic Ulcer Disease and oral health-related endpoints	
				Dental Caries	Periodontal Disease
Namiot et al. 2006 Poland	Study group N = 93 Sex Male: 66 Female: 27 Age Mean ( $\pm$ SD) 49.6 $\pm$ 14.8  Control group N = 93 Sex Male: 66 Female: 27 Age Mean ( $\pm$ SD) 49.9 $\pm$ 14.5	Dyspeptic controls without ulcer history and normal upper GI endoscopyTwo slices from each side for histological examination, one for CLO-test. Helicobacter pylori infection in the stomach was determined using two methods, rapid urease test (CLO-test) and histological examination	Oral examination involved the evaluation of natural dentition (number of natural teeth, carious teeth, filled teeth, plaque index, periodontal index)	<p><b>Number of teeth (Mean <math>\pm</math>SD)</b></p> <p>Study group: 15.9 <math>\pm</math> 9.4 Control group: 17.9 <math>\pm</math> 9.0</p> <p><b>Number of decayed teeth (Mean <math>\pm</math>SD)</b></p> <p>Study group: 4.7 <math>\pm</math> 4.2 Control group: 2.9 <math>\pm</math> 2.8 <i>p value = .00066</i></p> <p><b>Number of filled teeth (Mean <math>\pm</math> SD)</b></p> <p>Study group: 2.9 <math>\pm</math> 3.8 Control group: 5.6 <math>\pm</math> 4.2 <i>p value = 0.0000</i></p> <p><b>Plaque index (Mean <math>\pm</math> SD)</b></p> <p>Study group: 1.5 <math>\pm</math> 0.8 Control group: 1.1 <math>\pm</math> 0.8 <i>p value = 0.0003</i></p>	<p><b>Periodontal index (Mean <math>\pm</math>SD)</b></p> <p>Study group: 1.8 <math>\pm</math> 2.1 Control group: 1.2 <math>\pm</math> 1.4</p>
	Study group With periodontal disease and bone loss	Requested medical records for 1,320 men, obtaining	Bone loss was assessed from the radiographs by blinded examiners and was used as the standard measure of cumulative periodontal disease	<b>Not appraised</b>	<b>All Ulcers – Bone loss</b>

<p>Boylan, et al 2014 United States Prospective Study</p>	<p>N = 7,804 Sex Male: 7,804 Age Mean (<math>\pm</math>SD) 58.3 (<math>\pm</math>9.2) Control group Without periodontal disease and bone loss N = 41,316 Sex Male: 41,316 Age Mean (<math>\pm</math>SD) 53.8 (<math>\pm</math>9.7*)</p>	<p>records with adequate information For review for 1,214 men. Two study team members, blinded to exposure information, independently reviewed and extracted data from hospital notes, discharge summaries, endoscopy reports, and pathology reports</p>			<p>Number of individuals with bone loss/Total number of individuals evaluated  Study group: 149/190,337 Control group: 401/743,711  Age-adjusted odds ratio (95% CI)  Study group: 1.27 (1.05 – 1.55) Control group: 1  Multivariate-adjusted odds ratio (95% CI)  Study group: 1.24 (1.02 – 1.51) Control group: 1  Model adjusted for age (months), race (white, non-white), profession (non-dental profession, dentist), diabetes (yes, no), body mass index (below 25, 25–29.9, equal to or higher than 30 kg/m<sup>2</sup>), smoking (never, past, current), alcohol intake (0–4.9, 5– 14.9, equal to or higher than 15 g/day), regular aspirin use (below 2, equal to or higher than 2 times/week), and regular nonsteroidal anti-inflammatory drug use (below 2, equal to or higher than 2 times/week).</p>
<p>Yu, et al 2018 Taiwan Case – Control Study</p>	<p>Study group N = 177,240 Sex Male: 81,965 (46.25%) Female: 95,275 (53.75%) Age Mean (<math>\pm</math> SD) 46.95 <math>\pm</math> 11.75 Control group N = 177,240</p>	<p>Used the ICD-9- CM diagnosis codes to identify the subjects with PUD (Peptic Ulcer Disease). Gastric ulcers (ICD-9-CM code 531), duodenal ulcers (ICD-9- CM codes 532), and peptic ulcers</p>	<p>To validate the PD diagnosis sourced from the administrative database, we identified PD cases not just by the ICD-9-CM diagnosis codes (ICD-9-CM codes 523.3, 523.4, and 523.5), but also by the treatment codes (91006C, 91007C, 91008C 91009B, and 91010B) of the NHI system</p>	<p><b>Not appraised</b></p>	<p><b>Odds ratio for peptic ulcer disease in those with a diagnosis of periodontitis</b>  <b>With periodontitis</b> Number of individuals with periodontitis/Total number of individuals evaluated/Percentage  Study group: 13,298/ 177,250 (7.5%) Control group: 11,666/ 177,240 (6.6%)  OR = 1.15 (1.12 – 1.18)  <b>Without periodontitis</b></p>

	<p>Sex Male: 81,930 ((46.23%) Female: 95,310 (53.77%)</p> <p>Age Mean (<math>\pm</math> SD) 46.96 <math>\pm</math> 11.76</p> <p><i>p value</i></p> <p>Sex p = 0.91</p> <p>Age p = 0.83</p>	<p>(ICD-9-CM codes 533) occurring between January 2000 and December 2013 were retrieved from the database</p>		<p>Study group: 163,942 (92.5%) Control group: 165,574 (93.4%)</p> <p>OR = 1</p>
<p>Irhayyim, et al 2018 Baghdad</p>	<p>Age: 25 – 40 years</p> <p>Study group (with peptic ulcer and smokers): N = 40</p> <p>Sex Male: 40</p> <p>Gingivitis: 20 Chronic periodontitis: 20</p> <p>Study group (with peptic ulcer and non-smokers): N = 40</p> <p>Sex Male: 40</p> <p>Gingivitis: 20</p>	<p>Peptic Ulcer (PU) diagnosed by gastroesofágico specialist via endoscope</p> <p>smoker patients who smoke &gt;10 cig\day for the last five years</p> <p>Clinical periodontal parameters (plaque index PLI, gingival index GI, bleeding on probing BOP, probing pocket depth PPD, clinical attachment level CAL, were carried by using the Michigan O periodontal probe on four surfaces (mesial, distal, lingual/palatal, buccal/labial) of all teeth except third molars that were excluded</p>	<p><b>Not appraised</b></p>	<p><b>Plaque Index (Median)</b></p> <p><b>Study group (with peptic ulcer and smokers):</b> Chronic periodontitis: 2.05 Gingivitis: 3.53</p> <p>Study group (with peptic ulcer and non-smokers): Chronic periodontitis: 1.58 Gingivitis: 3.06</p> <p>Study group (without peptic ulcer and non-smoker) Chronic periodontitis: 1.06 Gingivitis: 2.55</p> <p>Control group (without peptic ulcer, non-smoker and clinically healthy periodontium/ mean): 0.39</p> <p><i>p value = 0.000</i></p> <p><b>Gingival Index (Median)</b></p> <p><b>Study group (with peptic ulcer and smokers):</b> Chronic periodontitis: 1.52 Gingivitis: 2.56</p>

Chronic periodontitis:  
20

Control group (without  
peptic ulcer and non-  
smoker)

**N = 40**

Sex  
Male: 40

Gingivitis: 20  
Chronic periodontitis:  
20

Control group (without  
peptic ulcer, non-  
smoker and clinically  
healthy periodontium)

N = 20

Sex  
Male: 20

Study group (with peptic ulcer and non-smokers):  
Chronic periodontitis: 1.91  
Gingivitis: 3.39

Control group (without peptic ulcer and non-  
smoker)  
Chronic periodontitis: 1.09  
Gingivitis: 2.02

Control group (without peptic ulcer, non-smoker  
and clinically healthy periodontium): 0.35

*p value = 0.000*

**Bleeding on probing Score 1 (Median %)**

**Study group (with peptic ulcer and smokers):**

Chronic periodontitis: 17.95%  
Gingivitis: 23.25%

Study group (with peptic ulcer and non-smokers):  
Chronic periodontitis: 25.84%  
Gingivitis: 30.7%

Control group (without peptic ulcer and non-  
smoker)  
Chronic periodontitis: 18.55%  
Gingivitis: 28.95%

Control group (without peptic ulcer, non-smoker  
and clinically healthy periodontium):

*p value = 0.000*

**Probing Pocket Depth (Median)**

**Study group (with peptic ulcer and smokers):**

Chronic periodontitis: 6.62  
**Gingivitis: data unavailable**

Study group (with peptic ulcer and non-smokers):  
Chronic periodontitis: 5.32  
Gingivitis: data unavailable

					<p>Control group (without peptic ulcer and non-smoker) Chronic periodontitis: 4.12 Gingivitis: data unavailable</p> <p>Control group (without peptic ulcer, non-smoker and clinically healthy periodontium): <i>p value = 0.000</i></p> <p><b>Clinical Attachment Level (Median)</b></p> <p>Study group (with peptic ulcer and smokers): Chronic periodontitis: 6.87 Gingivitis: data unavailable</p> <p>Study group (with peptic ulcer and non-smokers): Chronic periodontitis: 5.42 Gingivitis: data unavailable</p> <p>Control group (without peptic ulcer and non-smoker) Chronic periodontitis: 4.47 Gingivitis: data unavailable</p> <p>Control group (without peptic ulcer, non-smoker and clinically healthy periodontium): <i>p value = 0.000</i></p>
<p><b>Chatzopoulos, et al</b></p> <p><b>2018</b></p> <p><b>United States</b></p>	<p>N = 2163</p> <p>Age Mean (± SD): 70.31 ± 7.42</p> <p>Sex: Male: 1150 (53.2%) Female: 1013 (46.8%)</p> <p><u>Study group:</u> N = 59 (2.73%) None to mild bone loss</p> <p>N = 40 (1.85%)</p>	<p>Patients' demographic characteristics including age and gender, systemic medical history (stomach ulcer), alcohol consumption, and smoking status were recorded and analyzed.</p>	<p>A full-mouth series of radiographs were utilized to determine the number of missing teeth and the severity of periodontal disease based on the percentage of bone loss: none to mild (0–25% bone loss), moderate (26–50% of bone loss), severe (&gt;50% of bone loss or presence of at least four posterior teeth with &gt;50% bone loss).</p>	<p><b>Not appraised</b></p>	<p><b>Bone Loss</b></p> <p>Study group (peptic ulcer): Number of individuals with bone loss/Total number of individuals evaluated (Percentage)</p> <p>With bone loss: 19/59 (32.20%)</p> <p>Without bone loss: 40/59 (67.80%)</p> <p>Control group (without peptic ulcer): Number of individuals with bone loss/Total number of individuals evaluated (Percentage)</p> <p>With bone loss: 607 / 2104 (28.85%)</p>

Moderate bone loss N = 10 (0.46%) Severe bone loss N = 9 (0.41%) <b>Control group:</b> N = 2104 (97.3%) None to mild bone loss N = 1497 (69.21%) Moderate bone loss N = 452 (20.9%) Severe bone loss N = 155 (7.16%)		Without bone loss: 1497 /2104 (71.15%) P value = 0,069
---	--	---

**APÊNDICE F – Avaliação do risco de viés de estudos transversais avaliando a associação entre Doença do refluxo gastroesofágico e desfechos bucais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa**

Study	Selection*				Comparability**	Outcome***	
	Representativeness of the sample <sup>1</sup>	Sample size <sup>2</sup>	Non-respondents <sub>3</sub>	Ascertainment of exposure <sup>4</sup>	The subjects in different outcome groups are comparable based on the study design or analysis and confounding factors are controlled <sup>5</sup>	Assessment of outcome <sup>6</sup>	Statistical test <sup>7</sup>
Borysenko, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Simpalean, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Corrêa, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Watanabe, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Khorsand, et al				☆☆		☆☆	☆
Munoz, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Deppe, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Ramanarayana, et al	☆		☆	☆☆		☆☆	☆
Li, et al	☆		☆	☆☆	☆	☆☆	☆
Chatzopoulos, et al	☆		☆	☆		☆☆	☆
Lukina, et al				☆		☆☆	☆

**Note:** \*A maximum of 1 point for the first three items and a maximum of 2 for the last item, with a total of 5 points. \*\*A maximum of 2 points for each item. \*\*\*A maximum of 2 points for the first item and a maximum of 1 for the last item, with a total of 3 points.

☆: 1 Point.

<sup>1</sup>a) Truly representative of the average in the target population ☆; b) Somewhat representative of the average in the target population ☆; c) Selected group of users; d) No description of the sampling strategy.

<sup>2</sup>a) Justified and satisfactory ☆; b) Not justified.



- <sup>3</sup>a) Comparability between respondents' and non-respondents' characteristics is established, and the response rate is satisfactory ★; b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory; c) No description of the response rate or of the characteristics of the responders and the non-responders.
- <sup>4</sup>a) Validated measurement tool ★★; b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described ★; c) No description of the measurement tool.
- <sup>5</sup>a) The study controls for the most important factor ★; b) The study control for any additional factor ★.
- <sup>6</sup>a) Independent blind assessment ★★; b) Record linkage ★★; c) Self report ★; d) No description.
- <sup>7</sup>a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level ( $p$  value) ★; b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

**APÊNDICE G – Avaliação do risco de viés do estudo caso – controle avaliando a associação entre Doença do refluxo gastroesofágico e desfechos bucais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa**

Study	Selection*				Comparability**	Exposure***		
	Is the case definition adequate? <sup>1</sup>	Representativeness of the cases <sup>2</sup>	Selection of controls <sup>3</sup>	Definition of controls <sup>4</sup>	Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis <sup>5</sup>	Ascertainment of exposure <sup>6</sup>	Same method of ascertainment for cases and controls <sup>7</sup>	Non-Response or losses during dental injury evaluation rate <sup>8</sup>
<b>Young Song, et al</b>	★			★	★★	★	★	

**Note:** \*A maximum of 1 point for each item. \*\*A maximum of 2 points for each item. \*\*\*A maximum of 1 point for each item.

★: 1 point.

<sup>1</sup>a) Yes, with independent validation ★; b) Yes, e.g., record linkage or based on self-report; c) No description.

<sup>2</sup>a) Consecutive or obviously representative series of cases ★; b) Potential for selection biases or not stated.

<sup>3</sup>a) Community controls ★; b) Hospital controls; c) No description.

<sup>4</sup>a) No history of disease (endpoint) ★; b) No description of source.

<sup>5</sup>a) Study control for one confounding variable ★; b) Study control for 2 or more confounding variables ★★.

<sup>6</sup>a) Secure record (e.g., surgical records) ★; b) Structured interview blinded to case/control status ★; c) Interview not blinded to case/control status; d) Written self-report or medical record only; e) No description.

<sup>7</sup>a) Yes ★; b) No.

<sup>8</sup>a) Same rate for both groups★; b) No respondents or losses described; c) Rate different and no designation.

**APÊNDICE H – Avaliação do risco de viés de estudos transversais avaliando a associação entre Úlcera péptica e desfechos bucais utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa**

Study	Selection *				Comparability **	Outcome ***	
	Representativeness of the sample <sup>1</sup>	Sample size <sup>2</sup>	Non-respondents <sub>3</sub>	Ascertainment of exposure <sup>4</sup>	The subjects in different outcome groups are comparable based on the study design or analysis and confounding factors are controlled <sup>5</sup>	Assessment of outcome <sup>6</sup>	Statistical test <sup>7</sup>
Namiot, et al.	★		★	★		★★	★
Boylan, et al.	★		★	★	★	★★	★
Yu, et al.	★		★	★		★★	★
Irhayim, et al.	★		★	★★		★★	★
Chatzopoulos, et al.	★		★	★		★★	★

**Note:** \* A maximum of 1 point for the first three items and a maximum of 2 for the last item, with a total of 5 points. \*\* A maximum of 2 points for each item. \*\*\* A maximum of 2 points for the first item and a maximum of 1 for the last item, with a total of 3 points.

★: 1 Point.

<sup>1</sup>a) Truly representative of the average in the target population ★; b) Somewhat representative of the average in the target population ★; c) Selected group of users; d) No description of the sampling strategy.

<sup>2</sup>a) Justified and satisfactory ★; b) Not justified.

<sup>3</sup>a) Comparability between respondents' and non-respondents' characteristics is established, and the response rate is satisfactory ★; b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory; c) No description of the response rate or of the characteristics of the responders and the non-responders.

<sup>4</sup>a) Validated measurement tool ★★; b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described ★; c) No description of the measurement tool.

<sup>5</sup>a) The study controls for the most important factor ★; b) The study control for any additional factor ★.

<sup>6</sup>a) Independent blind assessment ★★; b) Record linkage ★★; c) Self report ★; d) No description.

<sup>7</sup>a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (*p* value) ★; b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.