

**DOENÇA PERIODONTAL, GENGIVITE, PERIODONTITE,
PERDA DENTÁRIA E ADENOCARCINOMA GÁSTRICO:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.**

FRANCISCO JOSÉ NUNES AGUIAR

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente para
obtenção do título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Oncologia**

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Paula Curado
Co-orientadora: Profa. Dra. Gisele Aparecida Fernandes**

**São Paulo
2022**

FICHA CATALOGRÁFICA

Aguiar, Francisco.

Doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e adenocarcinoma gástrico: revisão sistemática e metanálise /

Francisco José Nunes Aguiar – São Paulo, 2022.

39p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Maria Paula Curado.

1.Epidemiologia/ Epidemiology. 2. Doenças Periodontais/
Periodontal Diseases. 3. Neoplasias Gástricas/ Stomach Neoplasms.

“O amor nunca falha”

(KIKI FREITAS)

Dedico e agradeço aos meus pais, Gilson e Fernanda. Vocês são a minha inspiração. Cada um, à sua maneira, são exemplos diários e estímulo para tudo o que faço. Minha mãe: o maior exemplo de amor e dedicação com os filhos e generosidade. Meu pai: sem dúvida, o maior incentivador em cada passo da minha carreira. O orgulho que sinto em ter pais tão maravilhosos me faz querer devolver esse orgulho de todas as maneiras que posso. É tudo por vocês e para vocês!

Aos meus avós, Iolanda (*in memorian*) e Francisco (*in memorian*), vocês são inspiração, equilíbrio e porto seguro nos momentos de tribulação. Obrigado por ensinarem à nossas famílias os valores mais preciosos de um ser humano: a humildade, o amor e o respeito ao próximo. Sei que vocês estariam orgulhosos da minha jornada. Meu amor por vocês é infinito!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Profa. Dra. Maria Paula Curado**, pela atenção e carinho em todos esses anos. Obrigado pela oportunidade de realizar este trabalho e pelos ensinamentos transmitidos, que contribuíram na minha formação pessoal e profissional, por ter me acolhido e confiado em mim. Sua orientação vai além da Epidemiologia, e eu me sinto lisonjeado de poder fazer parte do seu grupo. Meu eterno obrigado!

À minha co-orientadora, **Profa. Dra. Gisele Aparecida Fernandes**, por toda a ajuda que me deu no desenvolvimento deste trabalho. Por todas as dicas e conselhos, sempre muito importantes e coerentes, por ter sido tão atenciosa. Além de contribuir para o meu amadurecimento pessoal e profissional. Muito obrigado!

Ao **Prof. Dr. Fabrício dos Santos Menezes**, pela paciência e por prontamente me ajudar sempre que o procurei. Pela orientação e compreensão. Eu realmente aprendi muito com o senhor.

À minha parceira de coleta, **Marcela de Araújo Fagundes**, com a qual tive o prazer de trabalhar, obrigado por sua disponibilidade em ajudar.

À **Capes** pela concessão da bolsa de mestrado.

À **Pós-Graduação da Fundação Antônio Prudente**, pelo suporte e dedicação a este curso.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado!

RESUMO

Aguiar FJN. **Doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e adenocarcinoma gástrico: revisão sistemática e metanálise** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

INTRODUÇÃO: A cavidade oral é uma porta de entrada do sistema digestivo, pois conecta o ambiente externo ao trato gastrointestinal, sendo assim a má higiene oral pode afetar o estado nutricional e a flora microbiana bucal e gástrica. Tem-se investigado associação entre câncer gástrico e a presença de bactéria na cavidade oral. O objetivo desse estudo foi elaborar uma revisão sistemática e metanálise sobre a associação entre doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e o adenocarcinoma gástrico. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise dos estudos epidemiológicos observacionais, publicados período de 1961 a 15 de março de 2021. As bases de dados utilizadas na busca foram PUBMED, Embase, Scopus, Lilacs, Web of Science e Open grey. Foi realizada dupla checagem por pesquisadores independentes na seleção dos estudos e na extração dos dados. Para avaliação metodológica dos estudos incluídos nesta revisão, foi adotada a escala *The Newcastle-Ottawa* (NOS). As metanálises foram realizadas para todos os tipos de estudo (caso-controle e coorte) de forma agrupada e estratificada. **RESULTADO:** Um total de 523 artigos foram selecionados, destes 122 eram duplicados. Após leitura do título/resumo, excluíram-se 372 trabalhos, restando 29 artigos elegíveis para leitura na íntegra. No final foram incluídos 9 artigos e adicionados e três identificados nas referências dos trabalhos selecionados, ao final 12 artigos são elegíveis para a revisão sistemática. Na metanálise excluíram-se os estudos de Hujoel et al. 2003 pois analisaram mortalidade no desfecho e Abnet et al. 2001 e 2005 analisaram os casos estratificados por topografia cárdia e não cárdia. Dos nove estudos a presença da doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária aumentou o risco de adenocarcinoma gástrico, em RR 1,17 (IC 95% 1,03-1,32) com I^2 39,9%. Foi encontrado risco maior em perda dentária com RR 1,36 (IC 95% 1,09-1,69) e I^2 40,5%; no continente asiático RR 1,20 (IC 95% 1,03-1,40) e I^2 de 56,1%, para as topografias cárdia e não cárdia um efeito de 1,25 (IC 95% 1,01-1,55) e 1,73 (IC 95% 1,27-2,36), respectivamente. Quanto o método diagnóstico o autorrelato observou-se RR 1,41 (IC 95% 1,10-1,80) e I^2 36,4% **CONCLUSÃO:** Nesta revisão sistemática com metanálise houve associação entre doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e o adenocarcinoma gástrico e sugere a investigação dessas doenças na prática clínica, com objetivo de rastrear pacientes em potencial risco para o câncer gástrico.

Descritores: Neoplasias Gástricas, Doenças Periodontais, Periodontite, Epidemiologia

ABSTRACT

Aguiar FJN. **Periodontal disease, gingivitis, periodontitis, tooth loss and gastric adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis** [Dissertação]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2022.

INTRODUCTION: The oral cavity is a gateway to the digestive system, as it connects the external environment to the gastrointestinal tract. Poor oral hygiene can affect the nutritional status and the oral and gastric microbial flora. An association between gastric cancer and the presence of bacteria in the oral cavity has been investigated. The aim of this study was to carry out a systematic review and meta-analysis on the association between periodontal disease, gingivitis, periodontitis, tooth loss and gastric adenocarcinoma.. **METHODOLOGY:** This is a systematic review and meta-analysis of observational epidemiological studies, published from 1961 to March 15, 2021. The databases used in the search were PUBMED, Embase, Scopus, Lilacs, Web of Science and Open grey. Double-checking was performed by independent researchers in the selection of studies and in data extraction. For the methodological evaluation of the studies included in this review, the Newcastle-Ottawa (NOS) scale was adopted. Meta-analyses were performed for all types of study (case-control and cohort) and in a grouped and stratified manner. **RESULTS:** A total of 523 articles were selected, of which 122 were duplicates. After reading the title/abstract, 372 works were excluded, leaving 29 articles eligible for full reading. At the end, 9 articles were included and three were identified in the references of the selected works, at the end 12 articles are eligible for the systematic review. In the meta-analysis, studies by Hujoel et al. 2003 because they analyzed mortality in the outcome and Abnet et al. 2001 and 2005 analyzed cases stratified by cardia and non-cardia topography. Of the nine studies, the presence of periodontal disease, gingivitis, periodontitis, tooth loss increased the risk of gastric adenocarcinoma, in RR 1.17 (95% CI 1.03-1.32) with I^2 39.9%. A higher risk of tooth loss was found with RR 1.36 (95% CI 1.09-1.69) and I^2 40.5%; on the Asian continent RR 1.20 (95% CI 1.03-1.40) and I^2 of 56.1%, for cardia and non-cardia topographies an effect of 1.25 (95% CI 1.01-1, 55) and 1.73 (95% CI 1.27-2.36), respectively. As for the diagnostic method, the self-reported RR 1.41 (95% CI 1.10-1.80) and I^2 36.4%. **CONCLUSION:** In this systematic review with meta-analysis, there was an association between periodontal disease, gingivitis,

periodontitis, tooth loss and gastric adenocarcinoma and suggests the investigation of these diseases in clinical practice, in order to screen patients at potential risk for gastric cancer.

Keywords: Stomach Neoplasms, Periodontal Diseases, Periodontitis, Epidemiology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática de um dente sem e com a doença periodontal.....	3
Figura 2	Representação esquemática das fases para realização de revisão sistemática.....	8
Figura 3	Prisma com fluxograma de seleção dos artigos para a revisão sistemática.....	14
Figura 4	<i>Forest plot</i> de todos os estudos de coorte e caso-controle usando um modelo de efeitos aleatórios.....	22
Figura 5	<i>Forest plot</i> estudos coorte, usando um modelo de efeitos aleatórios.....	23
Figura 6	<i>Forest plot</i> estudos de caso-controle, usando um modelo de efeitos aleatórios.....	24
Figura 7	<i>Forest plot</i> estudos asiáticos, usando um modelo de efeitos aleatórios.....	24
Figura 8	<i>Funnel plot</i> de todos os estudos incluídos na metanálise.....	25

LISTA DE TABELAS

Quadro 1	Estratégia para busca de estudos em bases de dados eletrônicas.....	9
Quadro 2	Avaliação do risco de viés nos estudos caso-controle de acordo com a Escala de <i>Newcastle – Ottawa</i>	21
Quadro 3	Avaliação do risco de viés nos estudos de coorte de acordo com a Escala de <i>Newcastle – Ottawa</i>	21
Tabela 1	Características dos estudos caso-controle incluídos na Revisão Sistemática.....	16
Tabela 2	Características dos estudos de coorte incluídos na Revisão Sistemática.....	18
Tabela 3	Características dos 12 estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	23

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Câncer Gástrico.....	1
1.2 Doença Periodontal.....	2
1.3 Doença Periodontal versus Câncer em geral.....	4
1.4 Doença Periodontal versus Câncer Gástrico.....	5
1.5 Potenciais contribuições do estudo e Justificativa.....	6
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivo geral.....	7
2.2 Objetivos específicos.....	7
3 METODOLOGIA.....	8
3.1 Protocolo e registro.....	8
3.2 Formulação da pergunta PECO.....	8
3.3 Estratégias de busca e critérios de seleção.....	9
3.4 Seleção dos estudos.....	10
3.5 Extração de dados.....	10
3.6 Avaliação da qualidade dos estudos.....	11
3.7 Análise estatística.....	11
3.8 Análise do risco de viés.....	12
3.9 Análise de subgrupo.....	12
3.10 Aspectos éticos.....	13
4 RESULTADO.....	14
4.1 Seleção de estudos.....	14
4.2 Características dos estudos.....	14
4.3 Risco de viés dos estudos.....	15
4.4 Síntese dos resultados.....	21
4.5 Análise de subgrupo.....	21

4.6 Análise de subgrupo.....	22
4.6.1 Análise de subgrupo dos estudos da revisão sistemática.....	22
4.6.2 Análise de subgrupo por desenho de estudo.....	23
4.6.3 Análise de subgrupo por localização geográfica.....	24
5 DISCUSSÃO.....	26
6 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

ANEXOS

Anexo 1 – Formulário aceito na plataforma PROSPERO.....	40
Anexo 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP.....	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer Gástrico

Para o ano de 2020, estimou-se mais de um milhão de casos novos e cerca de 770 mil mortes por Câncer Gástrico (CG), sendo do o quinto câncer mais frequente e a quarta causa de morte por câncer no mundo (Sung et al. 2021). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimou para cada ano do triênio 2020 – 2022, 21.230 novos casos, sendo 13.360 em homens e 7.870 em mulheres, duas vezes mais frequente nos homens (Ministério da Saúde-MS 2020).

O adenocarcinoma gástrico (AdG) é responsável por 95% dos casos de CG (Dickson et al. 2004). Segundo a classificação, descrita por Lauren em 1965, o AdG é dividido em dois subtipos histológicos: intestinal e difuso, que diferem entre os sexos, idade do diagnóstico e em outras características epidemiológicas. Anatomicamente o estômago é dividido em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro (Mahadevan 2014), sendo o CG classificado por topografias, cárdia e não cárdia, sendo este último à localização mais comum (WCRF/AICR 2018).

Os fatores de risco para o câncer gástrico incluem os não modificáveis: sexo masculino, idade avançada, predisposição genética, polimorfismos dos genes das citocinas pró-inflamatória e também os fatores modificáveis como, hábitos alimentares com dietas ricas em sódio, deficiência de vitaminas e antioxidantes; consumo excessivo de álcool e tabaco; fatores biológicos como infecção pela *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) e pelo vírus *Epstein-Barr* (Machlowska et al. 2020). A infecção pela *H. pylori*, é classificada como carcinógeno do Grupo 1 (IARC 2014). Estimou-se que cerca de 4,4 bilhões de pessoas eram portadoras deste patógeno em 2015 (Crowe et al. 2016) cuja as regiões de maior prevalência foram a América Latina/Caribe, África e Oceania, com relação inversamente proporcional entre urbanização e prevalência da infecção (Hooi et al. 2017).

Com o desenvolvimento dos métodos de detecção, descobriu-se que o *H. pylori* tem uma estreita ligação com muitas doenças, como doença hepática crônica, líquen plano oral e periodontite (Gisbert et al. 2002). Desai et al. 1991 encontraram pela primeira vez a bactéria na placa humana. As bactérias presentes na doença periodontal (DP) (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* e *Treponema denticola*) foram significativamente maiores nas amostras de pacientes com infecção por *H. pylori*, o que sugere

que essa bactéria pode agregar a periodontite crônica por alteração da microbiota subgingival (Hu et al. 2016).

1.2 Doença Periodontal

A cavidade oral é uma porta de entrada do sistema digestivo, pois conecta o ambiente externo ao trato gastrointestinal. A higiene oral pode afetar o estado nutricional e a flora microbiana, pois a má higiene promove uma mudança do microbioma bucal, que pode resultar no desenvolvimento de placa dentária, doença periodontal e perda de dentes (Huang et al. 2015). A definição de doença periodontal (DP) é baseada nas recomendações do Workshop Mundial para Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares (2017). A classificação referente ao ano de 2018 divide as condições periodontais em três grandes grupos, sendo: 1) Saúde Periodontal, condições e doenças gengivais; 2) Periodontite; e 3) Outras condições que afetam o periodonto (Caton et al. 2018).

Clinicamente, um periodonto saudável é caracterizado por gengivas de coloração rósea, sem sinais de inflamação ou sangramento, que cobrem a raiz dos dentes por completo. A gengivite é uma reação inflamatória inespecífica ao acúmulo de biofilme na margem gengival, sem destruição subjacente do aparelho de inserção (American Academy of Periodontology 2000; Lang e Bartold 2018). Embora nem todos os pacientes com gengivite evoluam, o tratamento da gengivite é estratégico na prevenção da periodontite (Chapple et al. 2015; Tonetti et al. 2015). A periodontite é definida como uma doença crônica inflamatória, de origem infecciosa, que resulta na destruição dos tecidos periodontais de suporte formados pelo cemento, osso alveolar e ligamento periodontal (Hajishengallis 2015). Tal destruição é decorrente da presença persistente de microrganismos específicos nos tecidos periodontais, em geral anaeróbios *gram* negativos, os quais produzem substâncias tóxicas que podem levar a uma resposta imuno-inflamatória não específica do hospedeiro (Schenkein et al. 2006) (**Figura 1**). A evolução sem tratamento da periodontite pode causar mobilidade dentária com consequente perda dos dentes (Marin et al. 2012).

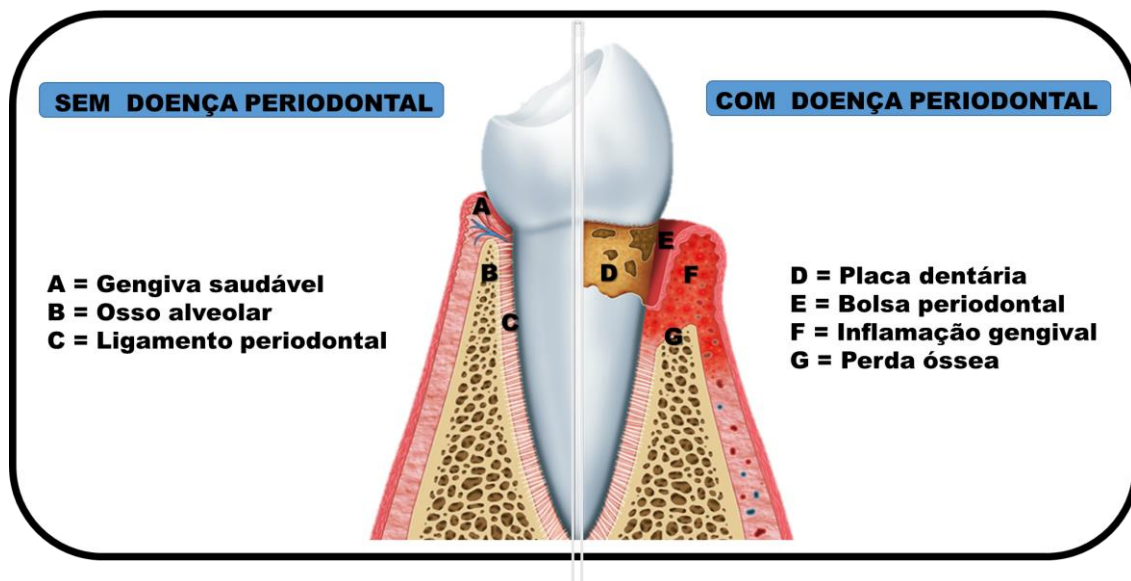


Figura 1: Representação esquemática de um dente sem e com a doença periodontal (imagem adaptada) <https://www.gratispng.com/png-wefv3z/>

Em estudos epidemiológicos, a definição DP é um desafio, pois a sua classificação apresenta uma ampla variabilidade em decorrência das medidas de sondagem da profundidade da bolsa periodontal e perda de inserção clínica (Peres et al. 2019). A prevalência de gengivite é alta em todas as idades e afeta até 90% da população mundial (Li et al. 2010; Murillo et al. 2018; Carvajal et al. 2020). Além disso, estudos longitudinais demonstraram que a gengivite persistente representa um fator de risco para perda dentária (Lang et al. 2009). Nos Estados Unidos da América (EUA), de acordo com o *National Health and Nutrition Examinations Surveys* (NHANES) de 2009-2012, a prevalência da doença periodontal foi de 45,9% na faixa-etária de 30 anos ou mais, e 64% nos indivíduos com mais de 65 anos. Porém, nos casos de periodontite severa (estágio III ou IV), a porcentagem variou de 8,9% a 12% (Garcia et al. 2015)

Clinicamente, a periodontite caracteriza-se pela perda de inserção, acompanhada pela formação de bolsa e alterações na densidade e altura do osso alveolar subjacente. Entende-se por perda de inserção clínica como a distância entre junção cimento esmalte e o fundo da bolsa, sendo a mesma calculada como a soma das medidas de profundidade de sondagem e recessão gengival. Os microorganismos presentes na placa bacteriana (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*) produzem endotoxinas e lipopolissacarídeos que induzem à produção de

citocinas (troboxano A₂, interleucina 1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α), além de proteínas C-reativas, iniciando assim o processo de colonização (Carranza 2007; Abreu et al. 2010).

1.3 Doença Periodontal versus Câncer em geral

A colonização bacteriana é desenvolvida ao longo da vida nas superfícies do corpo, sendo a superfície dentária dura e não descamativa, um local oportuno para o desenvolvimento de grandes depósitos bacterianos, que afetam o equilíbrio entre o hospedeiro e a microbiota. Na cavidade oral, esses depósitos bacterianos são denominados placa dental ou placa bacteriana. O acúmulo do metabolismo destas bactérias sobre as superfícies dos dentes (placa dental supra gengival) e da gengiva (placa dental subgengival) é um dos principais fatores para o aparecimento de cáries, gengivites e DP (Liang et al. 2010).

Estudos epidemiológicos verificaram associações entre a doença periodontal e outras doenças ou alterações sistêmicas, tais como: doenças cardiovasculares (Beck et al. 1998; Seymour et al. 2007; LaMonte et al. 2017), doenças respiratórias (Scannapieco et al. 1996; Shen et al. 2017), parto prematuro (Offenbacher et al. 1996), síndrome metabólica (Kaye et al. 2016), doença renal crônica (Sharma et al. 2016), artrite reumatoide (Tang et al. 2017) e doenças neurológicas degenerativas, como Alzheimer e demência (Pazos et al. 2016), diabetes (Tonetti et al. 2018; Borgnakke. 2019; Graves et al. 2020), assim como câncer (Fitzpatrick et al. 2009; Meyer et al. 2008; Sadighi et al. 2011; Chang et al. 2016; Michaud et al. 2017).

A doença periodontal tem sido associada ao aumento do risco de câncer em uma variedade de estudos: câncer oral (Graham et al. 1977; Zheng et al. 1990; Winn et al. 1991; Bundgaard et al. 1995), câncer de esôfago (Abnet et al. 2001; Dye et al. 2007; Hiraki et al. 2008; Abnet et al. 2008), câncer gástrico (Michaud et al. 2008; Hiraki et al. 2008; Arora et al. 2010; Ljung et al. 2011; Chung et al. 2015), câncer de pâncreas (Michaud et al. 2007), câncer coloretal (Arora et al. 2009) como resultado, nos últimos anos houveram esforços de pesquisa para estabelecer se existe tal associação causal. Podendo trazer um impacto na saúde pública se medidas de intervenção que auxiliem na prevenção, rastreamento e diagnóstico da doença periodontal também pudessem ajudar a reduzir o risco do desenvolvimento ou na progressão do câncer.

1.4 Doença Periodontal versus Câncer Gástrico

Estudos relataram associação entre a doença periodontal e o aumento do risco de câncer gástrico (Salazar et al. 2012; Nisha et al. 2014; Al Sayed et al. 2014; Sujatha et al. 2015; Siqueira et al. 2016; Yin et al. 2016; Sun et al. 2017).

Sun et al. (2017) avaliou a associação entre a colonização periodontal de patógenos e o risco potencial de desenvolver lesões pré-cancerosas do câncer gástrico (LPCG) em um ambiente clínico, os achados do estudo sugeriram que a carga periodontal de patógenos e a diversidade bacteriana na cavidade oral são fatores que contribuem para um risco aumentado de desenvolvimento de lesões gástricas pré-malignas.

Lo et al. (2020) evidenciaram associação entre doença periodontal e risco aumentado de 52% para o adenocarcinoma gástrico, e que descobertas anteriores têm sido inconsistentes, devido em parte, à grande variação no desenho do estudo, determinação da exposição e ajuste de confusão. Concluem que evidências crescentes destacaram a forte justificativa para uma ligação entre o microbioma oral e o câncer gástrico. Assim como, observaram uma representação significativa de *Tannerella forsythia*, *Peptostreptococcus stomatis* e *Streptococcus anginosus*, entre outros micróbios orais, no câncer gástrico (Lo et al. 2020). A boca é considerada o sítio extra-gástrico mais relevante na epidemiologia do *H. pylori*, possivelmente devido às interações e coagregação com outros microrganismos presentes nos biofilmes bucais (Avcu et al. 2001; Souto et al. 2008; Bago et al. 2011).

Fitzpatrick e Katz (2010), em uma revisão da literatura mostraram que o maior grau de evidência de associação à doença periodontal é o câncer de boca. Resultados inconsistentes estão presentes para cânceres de esôfago, estômago, pulmão, próstata, mama, hematológica e outros. No estudo de Nwizu et al. (2017) houve risco aumentado de lesões gástricas pré-malignas, a doença periodontal e não demonstrou para associação para os cânceres gástricos.

Michaud et al. (2008) em um estudo de coorte com profissionais masculinos do *Health Professionals Follow-Up Study* (HPFS) iniciado em 1986, com idades entre 40-75 anos responderam a um questionário enviado pelo Departamento de Nutrição da Escola de Saúde Pública da Universidade de *Harvard*. Teve como resultado para câncer gástrico, a não ocorrência de associações estatisticamente significativas para perda de dente ou doença periodontal; no entanto, os números foram limitados para essas análises. Em uma revisão sistemática e

metanálise, Michaud et al. (2017) afirmou que a associação entre doença periodontal e o câncer de estômago em estudos de coorte não foram significativas devido a escassez de estudos e a heterogeneidade dos estudos.

1.5 Potenciais contribuições do estudo e Justificativa

A plausibilidade biológica entre a doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e o câncer gástrico é controversa. Existem poucos estudos epidemiológicos acerca dessa associação e os resultados são conflitantes, pois variação no desenho do estudo, determinação da exposição e ajuste de confusão deixam inconsistências. Os estudos de maior evidência científica são as revisões sistemáticas com metanálise, portanto, utilizar essa metodologia de análise pode auxiliar a evidenciar as associações entre a doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e o câncer gástrico. Esta abordagem atende os objetivos globais da OMS de minimizar o impacto das manifestações orais e craniofaciais de doenças sistêmicas nos indivíduos e na sociedade, e utilizar essas manifestações para o diagnóstico precoce, prevenção e manejo eficaz das doenças sistêmicas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Elaborar uma revisão sistemática sobre a associação entre doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e adenocarcinoma gástrico.

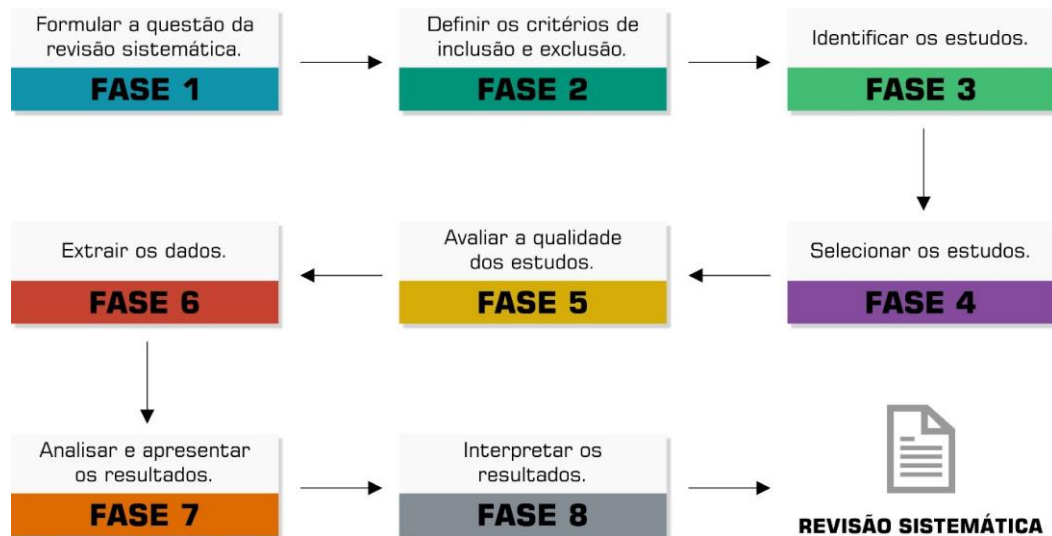
2.2 Objetivos Específicos

- Descrever os estudos sobre doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e adenocarcinoma gástrico.
- Investigar a associação entre doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e o adenocarcinoma gástrico.

3 METODOLOGIA

3.1 Protocolo e registro

Para essa revisão, o protocolo foi cadastrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews-PROSPERO*, em 18 de janeiro de 2021, com número do registro CRD42021221317 (Anexo 1). Esse estudo foi planejado de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al. 2020) e a Cochrane Collaboration (Higgins et al. 2021) (**Figura 2**).



Fonte: Menezes FS (2020)© adaptado de Egger et al. (2008); Askie e Offringa (2015)

Figura 2 - Representação esquemática das fases para realização de revisão sistemática.

3.2 Formulação da pergunta PECO

A fim de orientar a formulação das questões de pesquisa, convencionou-se estruturá-la segundo os componentes do acrônimo PECO. Cujos componentes são identificados como: P – população: a população incluída nos estudos; E – exposição: doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária; C – controle: Grupo de comparação; O – desfecho: Pacientes com câncer gástrico (Richardson et al. 1995).

3.3 Estratégia de busca e critérios de seleção

As buscas eletrônicas foram realizadas nas bases de dados, MEDLINE/PubMed (via *National Library of Medicine*), Embase, Web of Science, Scopus, Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Opengrey, sem limitação de tempo e idioma. Na estratégia de busca foram utilizados os operadores booleanos (*AND* e *OR*) para conectar os MESH terms (*Medical Subject Headings*) (**Quadro 1**). Os estudos analisados investigaram a associação entre doença periodontal, periodontite, gengivite, perda dentária e adenocarcinoma gástrico. Definir doença periodontal em estudos epidemiológicos é desafiador, uma vez que são utilizados diferentes métodos de diagnósticos assim como, existem variabilidades dos estágios clínicos (Loe et al. 1967; Ramfjord et al. 1967; Guglielmoni et al. 2001; Mcclanahan et al. 2001; Hill et al. 2006; Caton et al. 2018). Portanto, utilizou-se na revisão sistemática mais de uma medida para diagnosticar doença periodontal como autorrelato, exame clínico e exames de imagem.

Foram incluídos estudos observacionais tipo caso-controle e coorte, e excluídos estudos transversais, revisões sistemáticas, relatos de casos, revisões da literatura, estudos ecológicos, estudos experimentais e estudos em animais. Na análise dos subgrupos foram mantidos todos os estudos coletados na revisão sistemática, e na metanálise geral foram excluídos os estudos de Hujoel et al. 2003 pois analisaram mortalidade no desfecho e estudos de Abnet et al. 2001 e 2005^a uma vez que analisaram os resultados estratificados por do adenocarcinoma gástrico por topografia (cárdia e não cárdia).

Quadro 1- Estratégia para busca de estudos em bases de dados eletrônicas.

DATABASE	WEBSITE	SEARCH STRATEGY	TOTAL
Medline/PU BMED via National Library of Medicine	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	((((((((Periodontal Diseases [mh]) OR (Periodontal Diseases)) OR (Periodontal Diseases [tiab])) OR (periodontitis)) OR (periodont*)) OR (((((gingivitis [mh]) OR (gingivitis)) OR (gingivitis [tiab])) OR (gingivitis)) OR (gingivitis*))) OR (((((((tooth loss [mh]) OR (tooth loss)) OR (tooth loss [tiab])) OR (tooth loss)) OR (tooth loss*)))) AND (((((((Stomach Neoplasms [mesh]) OR (Stomach Neoplasms)) OR (stomach cancer)) OR (gastric adenocarcinoma)) OR (adenocarcinoma [tiab])) OR (gastric cancer))))	301

Embase	www.embase.com	('periodontal disease' OR gingivitis OR periodontitis OR 'tooth loss') AND 'gastric cancer'	55
Scopus	www.scopus.com	(TITLE-ABS-KEY (periodontal AND disease) OR TITLE-ABS-KEY (periodontitis) OR TITLE-ABS-KEY (gingivitis) OR TITLE-ABS-KEY (tooth AND loss) AND TITLE-ABS-KEY (gastric AND cancer))	108
Lilacs	https://lilacs.bvsalud.org/	"(periodontal diseases OR periodontitis OR gingivitis OR tooth loss) AND (stomach neoplasms OR gastric cancer)"	0
Web of science	www.webofknowledge.com	TI=(cancer) AND TS=(periodontal* diseases OR gingivitis OR periodontitis OR tooth* loss AND gastric cancer*) AND AB=(stomach cancer OR gastric cancer AND periodontal disease OR gingivitis OR periodontitis OR tooth loss) AND TI=(stomach cancer OR gastric cancer AND periodontal disease OR gingivitis OR periodontitis OR tooth loss)	59
OpenGrey	http://www.opengrey.eu	"periodontal disease" OR "gingivitis" OR "periodontitis" OR "tooth loss" AND "gastric"	0

3.4 Seleção dos estudos

A identificação dos artigos foi realizada no período de janeiro a março de 2021. Após a seleção dos mesmos nas bases de dados eletrônicas, foi utilizado o *software Rayyan* para triar os estudos e excluir as duplicatas (Ouzzani et al. 2016). Dessa forma, todos os estudos foram comparados por meio de dupla checagem cega para garantir a lisura na isenção dessa triagem por dois pesquisadores independentes (FJNA e MAF). Assim, analisou-se os títulos e resumos dos estudos recuperados obedecendo aos critérios de elegibilidade e a pergunta da revisão sistemática. Além disso, foram revisadas as referências dos artigos selecionados para evitar a perda de estudos relevantes. Os membros da equipe de revisão recuperaram o texto completo e avaliaram a elegibilidade de cada um. Os desacordos foram resolvidos por meio de discussão com o terceiro revisor (FSM).

3.5 Extração de dados

Na extração dos dados, também foi realizada dupla checagem por pesquisadores independentes, assim como na seleção dos estudos. As informações sobre cada estudo foram

registradas, tais como: as características (autor, ano, local, desenho e período), a amostra (tamanho, sexo e faixa etária), a exposição (exposição e método de diagnóstico), o desfecho (desfecho e método de diagnóstico) e o resultado (medidas de associação com intervalo de confiança e variáveis de ajuste).

As medidas de efeito utilizadas para metanálise foram risco relativo (RR), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

3.6 Avaliação da qualidade dos estudos

Para avaliação metodológica dos estudos incluídos nesta revisão, foi adotada a escala *The Newcastle-Ottawa* (NOS) para estudos de coorte e caso-controle. A qualidade metodológica foi determinada por dois revisores independentes, e as diferenças foram discutidas e resolvidas por consenso. Estudos de coorte e caso-controle poderiam classificar um máximo de quatro estrelas para critérios de seleção, duas estrelas para critérios de comparabilidade e três estrelas para critérios de resultado, totalizando um máximo de nove estrelas. Consideramos os estudos como de alta qualidade quando pontuados ≥ 7 estrelas, e qualidade moderada quando pontuados de 5-6 estrelas (Wells et al. 2009).

3.7 Análise estatística

As metanálises foram realizadas para todos os tipos de estudo caso-controle e coorte de forma agrupada e estratificada. De acordo com Higgins et al. (2003), revisões sistemáticas de estudos sobre um mesmo tema podem agregar informações oriundas de condições distintas. Contudo, as pesquisas podem diferir na condução, desenho, características dos participantes, exposições e desfechos avaliados. Tal diversidade é comumente referida como heterogeneidade metodológica, podendo ocasionar diferenças nos resultados dos estudos (Higgins et al. 2003).

A heterogeneidade pode ser analisada pelo teste I^2 , utilizando a equação (1) a seguir:

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\%. \quad (1)$$

em que Q refere-se à estatística Q de Cochran, “k-1” aos seus respectivos graus de liberdade e k é o número de estudos incluídos na metanálise. O resultado obtido é multiplicado por 100 e, portanto, lido em termos percentuais, referindo-se a porcentagem da variabilidade devida à heterogeneidade e não em razão do acaso. Uma metanálise com valor da I^2 igual a 0% indica ausência de heterogeneidade, maior que 25% é considerada de baixa heterogeneidade, 50% moderada e 75% alta heterogeneidade (Higgins et al. 2003).

Empregou-se o comando *metan* para realizar as metanálises baseadas nos modelos de efeitos fixo e aleatório (Harris et al. 2008). Tendo em vista a heterogeneidade evidenciada entre os estudos, escolhemos a aplicação do modelo aleatório, pois esse modelo tem uma abordagem mais conservadora, que pode conferir uma melhor inferência quando utilizado segundo os seus pressupostos (Borenstein et al. 2009). Os dados foram coletados com valores ajustados, seus IC de 95% foram transformados em log (RR) e suas variações correspondentes foram calculadas (Pizot et al. 2016). As análises estatísticas foram realizadas no *software* STATA® versão 15.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA).

3.8 Análise do risco de viés de publicação

O viés de publicação acontece porque editores e autores tendem a publicar com maior frequência, estudos com resultados positivos (Sousa e Ribeiro 2009). As ferramentas usuais na detecção do viés de publicação são o gráfico de funil e de Egger (Egger et al. 1997). No presente estudo foram utilizados modelos de efeitos aleatórios, portanto o viés de publicação foi investigado a partir da presença de assimetrias no *funnel plot*, assim como pelo teste de Egger. Os testes indicam a presença de viés de publicação quando o valor de $p < 0,05$ (Egger et al. 2001).

3.9 Análises subgrupos

Análise de subgrupos é feita pela estratificação de grupos de estudos (Borenstein et al. 2009). Para avaliar a influência dos estudos individuais sobre a estimativa do efeito, foi realizada a análise dos subgrupos, que consistiu em uma *pooled analysis* estratificada pelas seguintes variáveis: sexo (masculino e feminino), desfecho (cárdia e não cárdia), exposição (perda dentária

e doença periodontal), população (Ásia, América e Europa), diagnóstico (exame clínico e autorrelato).

3.10 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center e aprovado em 14/04/2020 (Nº 2169/16I) (Anexo 2).

4. RESULTADOS

4.1 Seleção de estudos

Do período de 1961 a 15 de março de 2021, foram selecionados o total de 523 artigos, destes 122 eram duplicados. Após leitura do título/resumo, excluíram-se 372 trabalhos, sendo 29 artigos elegíveis para leitura na íntegra. Após leitura foram elegíveis nove estudos e incluídos três artigos identificados nas referências dos trabalhos selecionados, ao final 12 artigos foram selecionados para a revisão sistemática. (**Figura 3**).

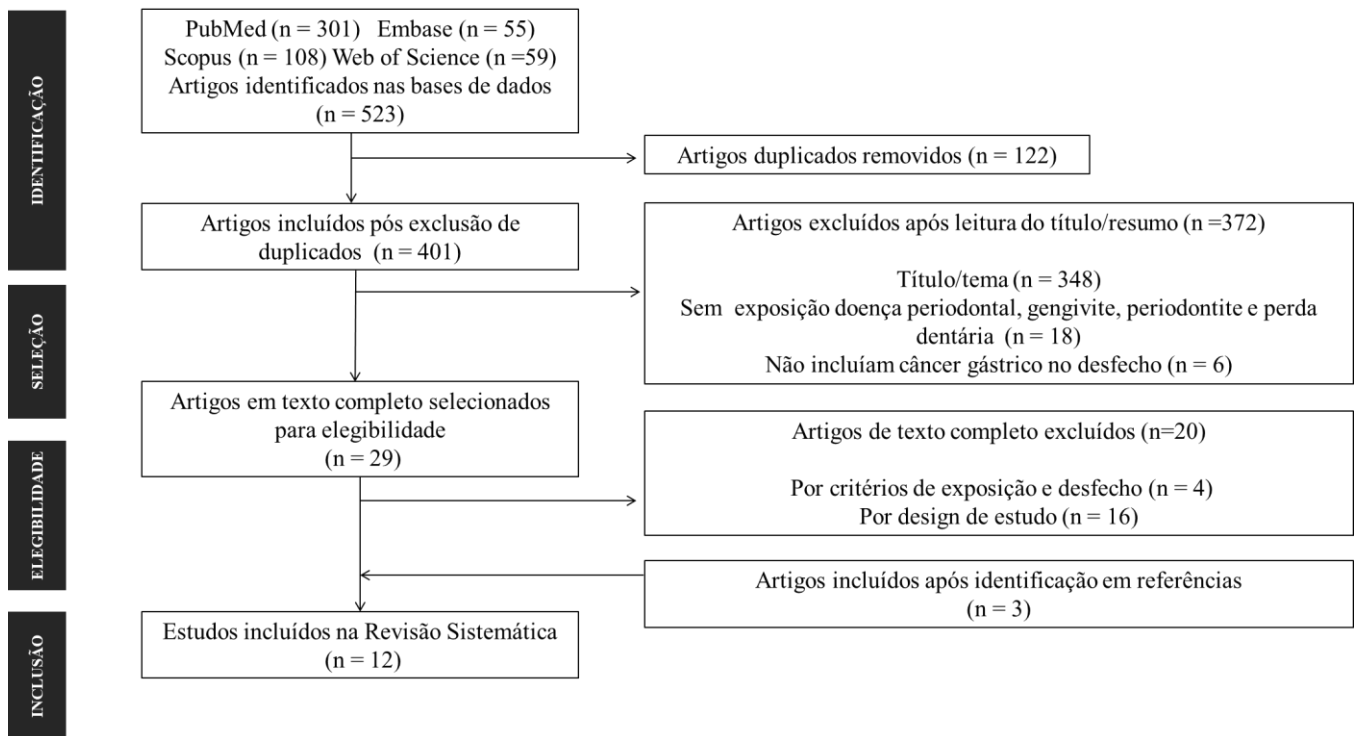


Figura 3 - Fluxograma PRISMA de seleção de estudo e processo de inclusão.

4.2 Características dos estudos

Foram identificados nove estudos de coorte e três estudos de caso-controle no período de 1998 a 2018. A maioria dos estudos foram realizados na Ásia seguido por América e Europa. O método mais utilizado para classificar a doença periodontal, gengivite, periodontite foi o autorrelato em sete estudos. A população analisada nos estudos de caso-controle foram 5.791

casos e 11.577 controles, maioria do sexo masculino com faixa etária entre 20 e 79 anos, o fator de exposição em comum aos três estudos foi à perda dentária. Nos estudos de coorte, observou-se uma população de 435.619 pacientes, em maior parte do sexo masculino na faixa etária entre 20 e 80 anos, e os fatores de exposição (gingivite, periodontite, perda dentária) (**Tabelas 1 e 2**).

No total, três estudos de coorte Abnet et al. (2001), Abnet et al. (2005a), Chung et al. (2015) e um caso controle Watabe et al. (1998) observaram associação entre doença periodontal, gingivite, periodontite, perda dentária e adenocarcinoma gástrico.

4.3 Parâmetros para doença periodontal / perda dentária

Os parâmetros de exposição foram: doença periodontal em cinco estudos (Arora et al. 2009; Wen et al. 2014; Chung et al. 2015; Nwizu et al. 2017; Chou et al. 2018;), perda dentária em sete estudos (Watabe et al. 1998; Abnet et al. 2001; Hujoel et al. 2003; Abnet et al. 2005a; Hiraki et al. 2008; Michaud et al. 2008; Shakeri et al. 2013). Os métodos de avaliação para status periodontal e perda dentarias variaram entre os estudos: como autoreferido em seis (Watabe et al. 1998; Abnet et al. 2001; Abnet et al. 2005^a; Hiraki et al. 2008; Arora et al. 2009; Nwizu et al. 2017) e exame clínico em seis (Hujoel et al. 2003; Michaud et al. 2008; Wen et al. 2013; Shakeri et al. 2013; Chung et al. 2015; Chou et al. 2018).

Tabela 1- Características dos estudos caso-controle incluídos na Revisão Sistemática.

Autor/ Ano/ Local	Design/ Período de estudo	Amostra/ Sexo/ Faixa Etária	Exposição	Método de Diag. para Exposição	Desfecho	Método de Diag. para Desfecho	Medida de associação e IC 95%	Variáveis de ajuste
Watabe et al./ 1998/ Japão	Caso-Controle 1996 a 1997	Casos: 242 F= 62 (25,6%) M= 180 (74,4%) Controles: 484 40 - 79 anos	Gengivite Perda dentária	Autorrelato	Câncer Gástrico	Patologia	Gengivite OR= 1,2 (0,8-1,8) Perda dentária OR=1,7 (1,2-2,4)	-
Hiraki et al./ 2008/ Japão	Caso-Controle 2001 a 2005	Casos: 5.240 F= 2.541 (48,5%) M=2.699 (51,5%) Controles: 10,480 F= 5.082 (48,5%) M=5.398 (51,5%) 20 – 79 anos	Perda dentária	Autorrelato	Câncer Gástrico N= 702	Registro hospitalar	21 dentes restantes OR=1,0 (referencia) 9-20 dentes restantes OR= 1,0 (0,8-1,3) 1-8 dentes restantes OR= 1,1 (0,8-1,5) 0 dentes restantes OR= 0,9 (0,5-1,4)	Idade; Sexo; Tabagismo; Álcool; Ingestão de vegetais e frutas; IMC; Atividade física regular.
Shakeri et al./ 2013/ Irã	Caso-Controle 2004 a 2011	Casos: 309 F= 83 (26,9%) M= 226 (73,1%) Controles: 613 F= 167 (27,2%) M= 446 (72,8%) 40 – 75 anos	Perda dentária: Categoria 1 (\leq 12); Categoria 2 (13- 18); Categoria 3 (19–24); Categoria 4 (25- 31); Categoria 5 (32)	Exame clínico	CG cárdia N=1 61 CG não cárdia N= 118	Histologia	Perda dentária Todos adenocarcinoma gástrico OR= (referência= Categoria 1(\leq 12)) Categoria 2(13-18) OR=0,5(0,2-1,1) Categoria 3(19-24) OR =0,9(0,4-1,7) Categoria 4(25-31) OR = 1,6(0,8-3,2) Categoria 5(32) OR = 1,4(0,6-3,0) CG cárdia OR =(referência= Categoria 1(\leq 12)) Categoria 2(13-18) OR = 0,6(0,2–1,9) Categoria 3(19-24) OR = 1,6(0,6–4,35) Categoria 4(25-31)	Idade; Etnia; Educação; Consumo de frutas e vegetais, ópio ou tabaco; Uso de dentadura. Status socioeconômico

OR = 3,5 (1,2–9,7)
 Categoria 5(32)
 OR = 1,4(0,4–4,5)

CG não cárdia
 OR =(referência=
 Categoria 1(≤12))
 Categoria 2(13-18)
 OR = 0,3 (0,1–1,2)
 Categoria 3(19-24)
 OR = 0,4 (0,1–1,3)
 Categoria 4(25-31)
 OR = 1,7 (0,5–5,6)
 Categoria 5(32)
 OR = 2,1 (0,6–6,9)

IC= intervalo de confiança; F= feminino; M= masculino; CG= câncer gástrico; OR= *odds ratio*; RR= risco relativo; HR= *hazard ratio*; IMC= índice de massa corporal; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; CID= classificação internacional de doenças.

Tabela 2- Características dos estudos de coorte incluídos na Revisão Sistemática.

Autor/ Ano/ Local	Design/ Período de estudo	Amostra/ Sexo/ Faixa Etária	Exposição	Método de Diag. para Exposição	Desfecho	Método de Diag. para Desfecho	Medida de associação e IC 95%	Variáveis de ajuste
Abnet et al./ 2001/ China	Coorte Prospectiva 1986 a 1991	29.584 CG cárdia N= 431 F= 172 (40%) M= 259 (60%) CG não cárdia N= 102 F= 24 (24%) M= 78 (76%) 40 – 69 anos	Perda dentária	Autorrelato	CG cárdia CG não cárdia	Histologia, Citologia e Imagem	CG cárdia RR=1,3 (1,0-1,6) CG não cárdia RR= 1,8 (1,1-3,0)	Idade; Sexo; Tabagismo; Etilismo.
Hujoel et al./ 2003/ EUA	Coorte prospectiva 1971 a 1992	11.328 F= 6.862 (60,6%) M= 4.466 (39,4%) 25 – 74 anos	Periodontite, Gengivite e Edêntulo	Exame e histórico médico, exame odontológico e testes laboratoriais	Mortalidade por CG N=25	Certificado de óbito	Periodontite OR= 0,9 (0,3-2,3) Gengivite OR= 1,1 (0,4-2,7) Edêntulo OR= 0,7 (0,3-1,8) 0 – 10 dentes perdidos CG cárdia/esôfago HR=1,0 (referencia) CG não-cárdia HR=1,0 (referencia) 11-31 dentes perdidos CG cárdia/esôfago HR=0,8 (0,4-1,6) CG não-cárdia HR=1,4 (0,9-2,2) Perda dentária total CG cárdia/esôfago HR= 0,9 (0,5-1,7) CG não-cárdia HR= 1,6 (1,0-2,4)	Idade; Sexo.
Abnet et al./ 2005a/ Finlândia	Coorte Prospectiva 1985 a 1999	29.124 M 50 – 69 anos	Perda dentária	Autorrelato	CG cárdia/esôfago N= 66 CG não-cárdia N= 179	Registros de câncer	CG cárdia/esôfago HR=0,8 (0,4-1,6) CG não-cárdia HR=1,4 (0,9-2,2) Perda dentária total CG cárdia/esôfago HR= 0,9 (0,5-1,7) CG não-cárdia HR= 1,6 (1,0-2,4)	Idade; Nível educacional.
Michaud et al./ 2008/ EUA	Coorte prospective 1986 a 2004	48.375 Homens profissionais da saúde 40 – 75 anos	Doença periodontal; Perda dentária.	Autorrelato e exame de imagem	Câncer Gástrico N= 106	Autorrelato e Registros médicos	Doença Periodontal Não HR*=1,0 (referência) Sim HR*= 1,1 (0,7-1,7) Perda Dentária	*Historico de tabagismo (nunca; ex fumante < 10 anos; ex fumante >10 anos; fumante atual 1-14 cigarros/dia; 15-24 cigarros/dia; 25+ cigarros/dia) e pacotes-ano

(referência=25-32 dentes) $HR^*= 1,0$
 17-24 dentes $HR^*=1,1 (0,6-1,8)$
 0-16 dentes $HR^*= 1,1 (0,5-2,1)$
 Doença Periodontal
 Não $HR^{**}= 1,0$ (referência)
 Sim $HR^{**}= 1,3 (0,8-2,0)$
 Perda Dentária (referência=25-32 dentes) $HR^{**}= 1,0$
 17-24 dentes $HR^{**}=1,2 (0,7-2,0)$
 0-16 dentes $HR^{**}= 1,3 (0,6-2,5)$

(contínua).
 **Idade (contínua), raça (branco, asiático e preto), atividade física, história de diabetes (sim/não), álcool (quartil), IMC (<22,22-24,9,25-29.9,30+), localização geográfica (sul, leste, nordeste, centro-oeste) altura (quintis), ingestão de cálcio (quintis), ingestão calórica total (quintis), ingestão de carne vermelha (quintis), frutas e ingestão de vegetais (quintis), vitamina D (decis).

Arora et al./ 2010/ Suécia	Coorte Prospectiva 1963 a 2004	15.333 F=8.433 (55%) M=6.900 (45%) 38 – 77 anos	Doença periodontal	Autorrelato	Câncer Gástrico N= 193	Registro Nacional	Doença periodontal $HR= 0.8 (0.4-1.5)$ Menor mobilidade $HR= 0.8 (0.5-1.3)$ Sem doença $HR= 1.00$ (referência)	Sexo (masculino/feminino), idade (anos), educação (sem escolaridade/ secundário/ vocação/ outros), emprego (sim/não/dona de casa/ pensionista/ outros), número de irmãos (ordinal), fumo status (fumante atual > 1 pacote/dia; fumante < 1 pacote/dia; ex fumante > 1 pacote/dia; ex fumante < 1 pacote/dia; nunca fumou), status de tabagismo do parceiro (fumante/ex fumante/ nunca fumou), status de álcool (etilista/ ex etilista/nunca), diabetes (sim/não)e IMC (<20, 20–24.9, 25–29.9,>30 kg/m ²).
Wen et al./ 2013/ Taiwan	Coorte Retrospectiva 1997 a 2010	144.896 F=71.086 (49,1%) M=73.810 (50,9%) >20 anos	Periodontite (CID-9: 523.3 e 523.4) e Gengivite (CID- 9: 523.0 e 523.1)	Diagnostico positivo e pelo menos 3 vezes tratado	Câncer Gástrico N= 151	Histologia por meio de registro nacional	$RR= 1,0 (1,0-1,1)$ Ajustado $HR^*= 0,9$ (0,7-1,1)	*Sexo; Idade; Presença de comorbidade.
Chung et al/	Coorte		Periodontite	Diagnostico	Câncer	Registros	Ajustado $HR= 1,2$	Renda mensal; Região

2015/ Taiwan	Retrospectiva 2002 a 2009	40.140 F= 20.190 (50,3%) M= 19.950 (49,7%) >40 anos	crônica	positivo baseado nos sintomas, historia medica e resultado de teste diagnostico.	gastrointestinal (CID- 9: 150-159) N= 1084	médicos	(1,1-1,2)	geográfica; Diabetes.
Nwizu et al./ 2017/ EUA	Coorte Prospectiva 1999 a 2013	65.869 Mulheres pós- menopausa 50 – 79 anos	Doença periodontal	Autorrelato	Estomago	Autorrelato em questionários bienais e Registros médicos	Estomago <i>HR</i> =1,5 (0,9–2,6)	-
Chou et al., et al./ 2018/ Taiwan	Coorte retrospectiva 2001 a 2010	50.970 F=24.850 (48,7%) M=26.120 (51,3%) 35 – 80 anos	Doença Periodontal moderada e severa	Banco de dados: pacientes com diagnóstico, e que receberam código de procedimento adicional para periodontite.	Estomago (N total = 101)	Pacientes com diagnóstico de câncer gastrointestinal segundo o CID- O-3 (C-16)	<i>HR</i> =1,0 (0,6-1,4)	Idade; Sexo; Comorbidades (diabetes melitus/ colicectomia); índice de Charlson; Medicação (aspirina/ AINES); Nível socioeconômico (estimou a renda mensal e nível educacional).

IC= intervalo de confiança; F= feminino; M= masculino; CG= câncer gástrico; *OR*= *odds ratio*; RR= risco relativo; *HR*= *hazard ratio*; IMC= índice de massa corporal; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; CID= classificação internacional de doenças; *DMFT*= *decayed, missing and filled teeth*.

4.4 Risco de viés dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada conforme classificação da *The Newcastle-Ottawa* (NOS). Foi observada classificação moderada em um estudo caso-controle, enquanto nos estudos de coorte todos apresentaram uma alta qualidade metodológica (**Quadro 2 e 3**).

Quadro 2 - Avaliação do risco de viés nos estudos caso-controle de acordo com a Escala de

Estudo	Seleção				Comparação	Exposição			Total
	1.	2.	3.	4.	1.	1.	2.	3.	
Watabe et al. 1998	★	★	★		★★		★		6
Hiraki et al. 2008	★	★	★	★	★★		★		7
Shakeri et al. 2013	★	★	★	★	★★	★	★		8

Newcastle – Ottawa.

Quadro 3 - Avaliação do risco de viés nos estudos de coorte de acordo com a Escala de *Newcastle - Ottawa.*

Estudo	Seleção				Comparação	Exposição			Total
	1.	2.	3.	4.	1.	1.	2.	3.	
Abnet et al. 2001	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Hujoel et al. 2003	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Abnet et al. 2005 a	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Michaud et al. 2008	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Arora et al. 2010	★	★		★	★★	★	★	★	8
Wen et al. 2013	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Chung et al. 2015	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Nwizu et al. 2017	★	★		★	★★	★	★	★	8
Chou et al.2018	★	★	★	★	★★	★	★	★	9

4.5 Síntese dos resultados

Na metanálise foram incluídos nove estudos que apresentaram as mesmas métricas para desfecho e exposição. Três estudos foram excluídos pois a exposição e desfecho o não eram objeto dos desfechos aqui investigados.

A análise dos nove estudos (caso-controle e coorte) evidenciou maior efeito da presença da doença periodontal, perda dentária e gengivite para o adenocarcinoma gástrico, com *pooled* RR foi 1,17 (IC 95% 1,03-1,32) e heterogeneidade de 39,9% (**Figura 4**).

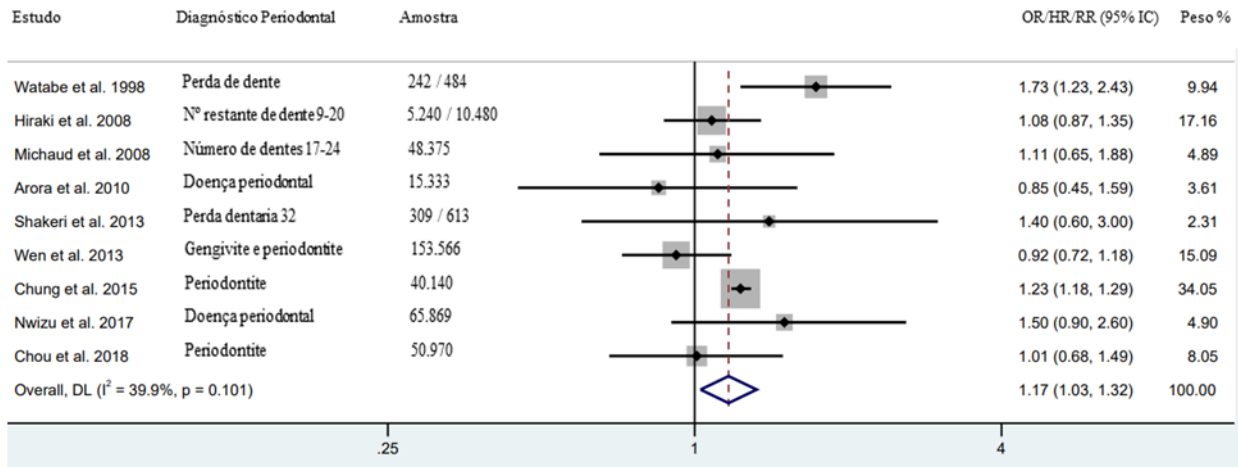


Figura 4– Forest plot dos estudos de coorte e caso-controle entre doença periodontal, perda dentária e adenocarcinoma gástrico.

4.6 Análises de subgrupo

4.6.1 Análise de subgrupo dos estudos da revisão sistemática

Na análise de subgrupo quando investigado exposição (perda dentária e doença periodontal) foi encontrado maior efeito para perda dentária com *pooled* RR 1,36 (IC 95% 1,09-1,69) e heterogeneidade de 40,5%. Quanto a população (Ásia, América e Europa) observou-se maior efeito no continente asiático com *pooled* RR 1,20 (IC 95% 1,03-1,40) e heterogeneidade de 56,1%. Em relação ao desfecho por topografias (cárdia e não cárdia) tiveram efeito de 1,25 (IC 95% 1,01-1,55) e 1,73 (IC 95% 1,27-2,36), respectivamente. Ao analisar os métodos diagnósticos (exame clínico e autorrelato) observou-se maior efeito para o autorrelato com *pooled* RR 1,41 (IC 95% 1,10-1,80) e heterogeneidade de 36,4% (**Tabela 3**).

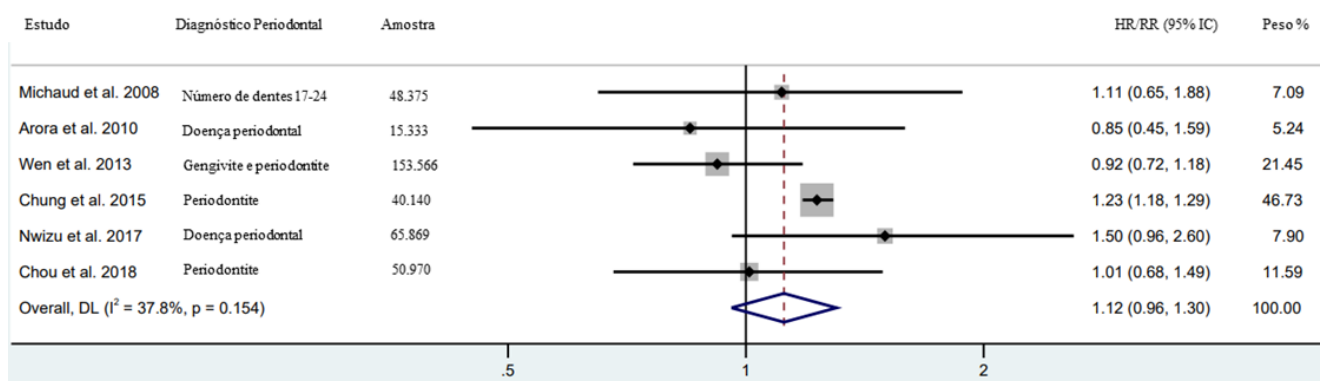
Tabela 3- Características dos 12 estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Subgrupos	Nº de estudos	Heterogeneidade		Metanálise		
		I ² (95% IC)	p	OR/RR	95% IC	p
Sexo						
Masculino	3	65,3%	0,056	0,99	0,63 – 1,55	0,962
Feminino	3	41,6%	0,180	0,91	0,60 – 1,37	0,643
Desfecho						
Cárdia	3	0,0%	0,608	1,25	1,01-1,55	0,042
Não Cárdia	3	0,0%	0,918	1,73	1,27-2,36	<0,001
Exposição						
Perda dentária	7	40,5%	0,121	1,36	1,09-1,69	0,006
Doença periodontal	7	30,3%	0,197	1,12	0,98-1,29	0,107
População						
Ásia	7	56,1%	0,033	1,20	1,03-1,40	0,016
América	3	21,2%	0,281	1,19	0,80-1,77	0,395
Europa	2	61,6%	0,107	1,22	0,66-2,25	0,531
Diagnóstico						
Exame clínico	6	35,8%	0,168	1,08	0,92-1,26	0,329
Autorrelato	6	36,4%	0,164	1,41	1,10-1,80	0,006

Modelo: aleatório

4.6.2 Análise de subgrupo por desenho de estudo

Na metanálise para subgrupo de seis estudos de coorte, não houve diferença entre a exposição e o desfecho, com o *pooled* RR 1,12 (IC 95% 0,96-1,30) e heterogeneidade de 37,8% (Figura 5).

**Figura 5** – Forest plot de estudos coorte entre doenças periodontais, perda dentária e adenocarcinoma gástrico.

Nos estudos de caso-controle, não houve diferença entre a exposição e o desfecho, com *pooled OR* 1,34 (IC 95% 0,94-1,92) e heterogeneidade de 62,1% (**Figura 6**).

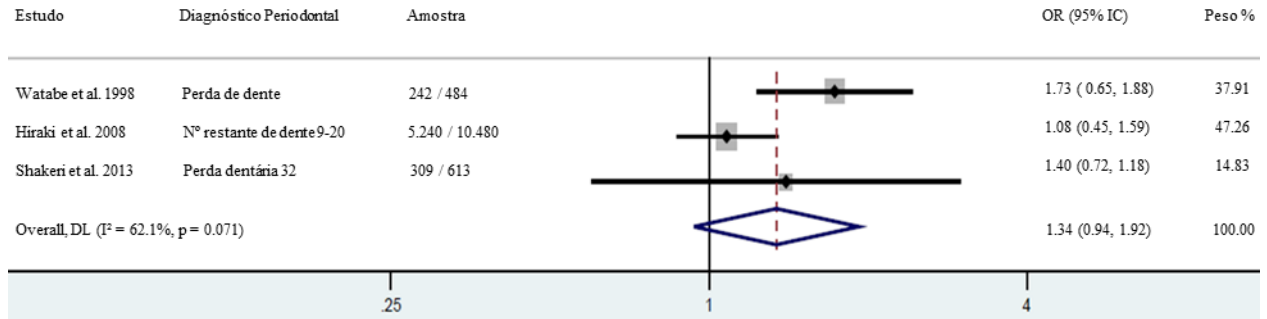


Figura 6 – *Forest plot* estudos de caso-controle entre perda dentária e adenocarcinoma gástrico.

4.6.3 Análise de subgrupo por localização geográfica

A análise dos seis estudos realizados na população asiática, observou-se que indivíduos portadores de doença periodontal, gengivite, periodontite e perda dentária tiveram 17% maior chance para o adenocarcinoma gástrico RR (IC 95% 1,00-1,36), com heterogeneidade de 56,0% (**Figura 7**).

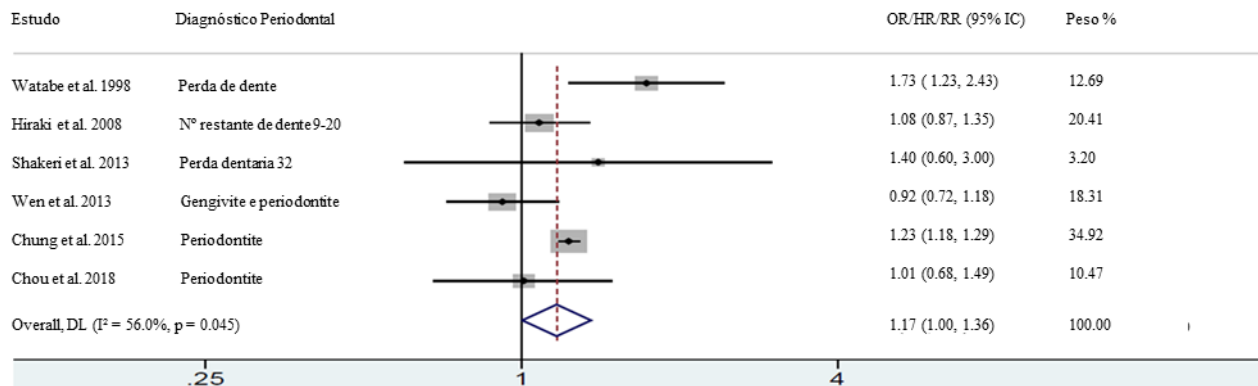


Figura 7 – *Forest plot* dos estudos asiáticos entre doenças periodontais, perda dentária e adenocarcinoma gástrico (RR).

Em relação ao viés de publicação foi observada distribuição assimétrica, porém o teste de Egger ($p = 0,860$) não identificou a presença deste tipo de viés (**Figura 8**).

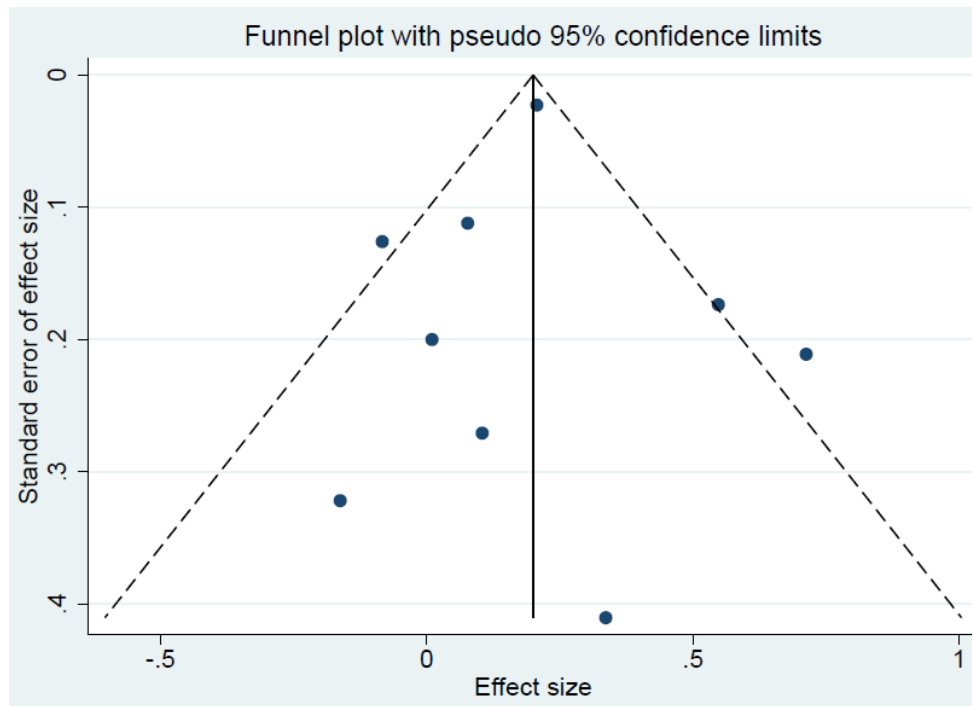


Figura 8 – *Funnel plot* de todos os estudos incluídos na metanálise.

5. DISCUSSÃO

Este estudo de revisão sistemática com metanálise identificou associação entre doença periodontal, gengivite, periodontite, perda dentária e o adenocarcinoma gástrico. Na análise por subgrupo de topografia (cárdia e não cárdia), exposição (perda dentária), população (asiática), método diagnóstico (autorrelato) esta associação foi confirmada. Resultados semelhantes foram encontrados por Yin et al. 2016 que observaram risco aumentado para câncer gástrico quando a exposição estudada foi perda dentária e Lo et al. 2021 quando o histórico de doença periodontal e perda dentária foi a exposição considerada. A hipótese para essa plausibilidade biológica é que a inflamação crônica e a desregulação imunológica decorrentes de bactérias orais ou seus produtos podem ter efeitos sistêmicos, e fatores latentes associados à carcinogênese (Ahn et al. 2012; Karpinski et al. 2019; Mascitti et al. 2019). Chen et al. 2019 demonstrou que alterações no volume da microbiota oral podem afetar a manutenção do microambiente gástrico que está relacionado com a progressão ou desenvolvimento do CG. Aplicando a análise do gene marcador de rRNA 16S, estudos indicaram um enriquecimento significativo de bactérias orais no CG (Castaño-Rodríguez et al. 2017; Coker et al. 2018; Yu et al. 2017).

A falta de higiene bucal regular contribui para a doença periodontal, e a perda dentária, e foi associada ao câncer gástrico não cárdia (Yano et al. 2021). No presente estudo, as duas sublocalizações anatômicas do câncer gástrico (cárdia e não cárdia) foram associadas com a presença de doença periodontal, gengivite, periodontite e perda dentária. Há diferenças entre CGC e CGN em relação fatores etiológicos e biológicos. O câncer gástrico cárdia é uma doença multifatorial relacionada ao estilo de vida, infecção por *H pylori*, doença do refluxo gastresofágico, fatores de risco genéticos e epigenética (Abdi et al. 2019). Enquanto os fatores de risco para o câncer gástrico não cárdia são história familiar e infecção de *H pylori* positivo para CagA, o que aumenta o risco em mais de 16 vezes e o risco total de câncer gástrico cárdia em oito vezes (Chen et al. 2004).

Os casos de câncer gástrico são mais frequentes em países subdesenvolvidos, cerca de 70%, metade destes casos ocorrem na Ásia Oriental (*World Cancer Research Fund - WCRF*. 2016). No presente estudo, foi encontrado risco aumentado de câncer gástrico na população asiática. Nas populações asiáticas, alguns polimorfismos dos genes das interleucinas (IL-17 e IL-10) foram associados ao aumento do risco de câncer gástrico, principalmente pela interação

desses polimorfismos com a infecção por *H. pylori* e o tabagismo (WCRF/AICR 2016).

Nesta revisão sistemática os estudos que utilizaram método diagnóstico autorrelato apresentaram risco aumentado para câncer gástrico. Para definir a saúde periodontal é usado como padrão ouro o exame clínico, que inclui medidas de profundidade das bolsas, perda de inserção, sangramento e perda óssea radiológica (Chapple et al. 2018). No entanto, essa técnica demanda examinadores treinados, equipamentos odontológicos e protocolos de controle de infecção, com elevado custo e tempo de execução (Taylor et al. 2007). Desta forma o autorrelato é uma possibilidade de baixo custo, que facilita a investigação desta exposição em grandes estudos epidemiológicos (Khader et al. 2015). Eke et al. 2013 avaliaram, 3.743 adultos norte-americanos com idade ≥ 30 anos (NHANES 2009-2010) e as respostas ao questionário foram comparadas com os dados clínicos do exame periodontal de boca total, para identificação de pacientes com os casos mais graves de doença periodontal a sensibilidade foi baixa, enquanto a especificidade foi elevada. Já para identificar pacientes com periodontite leve, moderada ou severa houve uma boa capacidade para classificar corretamente indivíduos com e sem a doença, o conjunto de perguntas foi mais sensível do que específico.

As doenças orais como cárie dentária, periodontite e edentulismo são os distúrbios mais prevalentes do indivíduo, afetando mais de 44,5% da população global em 2019 (Vos et al. 2019). Na maioria das vezes a perda dentária é o desfecho das doenças periodontais ou cárie dentária (Moreira et al. 2010; Batista et al. 2012). Neste estudo quando se analisou a perda dentária como exposição observou-se maior efeito para o câncer gástrico. O desfecho mais grave da doença periodontal é a perda dentária, por tanto esses pacientes possivelmente estiveram mais expostos a microorganismos que propiciam infecção na cavidade oral e induzem a disbiose orodigestiva. Mudanças ocorridas na dieta e uma diminuição na quantidade de saliva promovem um acúmulo mais rápido de biofilme na superfície dentária de pacientes idosos. Com o envelhecimento há uma alteração gradual no tecido ósseo, e diminuição do tecido mineralizado, onde a reabsorção aumenta e a neoformação óssea diminui (Borges et al. 2011). Como consequência a doença periodontal promove a perda dentária complicação essa adquirida no decorrer da vida destes pacientes, oriundas de uma ineficiente higiene bucal, falta de orientação e de acesso aos serviços de saúde, seja por negligência pessoal ou condição socioeconômica (Vasconcelos et al. 2012).

Uma limitação desse estudo foi a heterogeneidade, que variou de moderada a alta, portanto optou-se por utilizar o efeito aleatório na metanálise, que pode conferir uma melhor inferência quando utilizado segundo os seus pressupostos, devido sua abordagem mais conservadora (Higgins et al. 2003; Borenstein et al. 2009).

6 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise identificou maior efeito para câncer gástrico em pacientes com doença periodontal, gengivite, periodontite e perda dentária. Na análise por subgrupo, encontrou-se uma associação por topografia (cárdia e não cárdia), exposição (perda dentária), população (asiática), método diagnóstico (autorrelato). Sugere-se a investigação da presença de doença periodontal, gengivite, periodontite e perda dentária na prática clínica, com objetivo de rastrear pacientes em potencial risco de câncer gástrico.

REFERÊNCIAS

- Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Pourfarzi F. Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives. 2019; 8(13): 6114-6126.
- Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SPR. Prospective study of tooth loss and incidente esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes and Control* 2001; 12(9): 847–854.
- Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P. et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2005a; 40(6): 681–687.
- Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SPR. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *International Journal of Epidemiology* 2005b; 34(2): 467–474.
- Abreu LMG, Lopes FF, Pereira AFV, Pereira ALA, Alves CMC. Periodontal disease and systemic conditions: mechanisms of interactions. *Rev Pesq Saúde* 2010 Aug; 11(2):52-56.
- Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012 May;33(5):1055-8.
- Al Sayed A, Anand PS, Kamath KP, Patil S, Preethanath RS, Anil S. Oral Cavity as an Extra gastric Reservoir of Helicobacter pylori. *ISRN Gastroenterology* 2014 Feb; 2014: 1-16.
- American Academy of Periodontology. Parameters on plaque-induced gingivitis. *J Periodontol*. 2000; 71(5):851-852. Doi 10.1902/jop.2000.71.5-S.851.
- Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. An Exploration of Shared Genetic Risk Factors Between Periodontal Disease and Cancers: A Prospective Co-Twin Study. *American Journal of Epidemiology* 2009; 171(2): 253-259.
- Askie L, Offringa M. Systematic reviews and meta-analyses. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2015 20(6); 403-409.
- Avcu N, Avcu F, Beyan C, Ural AU, Kaptan K, Ozyurt M, Nevruz O, Yalçin A. The relationship between gastric-oral Helicobacter pylori and oral hygiene in patients with vitamin B12-deficiency anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Aug;92(2):166-9.
- Batista MJ, Rihs LB, Sousa MLR. Risk indicators for tooth loss in adult workers. *Braz O Research* 2012; 26(5):390-396.

Beck JD, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis a risk factor for coronary heart disease? *Ann Periodontol*. 1998;3(1):127-41.

Bago I, Bago J, Plečko V, Aurer A, Majstorović K, Budimir A. The effectiveness of systemic eradication therapy against oral *Helicobacter pylori*. *J Oral Pathol Med*. 2011 May;40(5):428-32.

Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to meta-analysis*. New York: John Wiley & Sons; 2009.

Borges Tde F, Mendes FA, de Oliveira TR, Gomes VL, do Prado CJ, das Neves FD. Mandibular overdentures with immediate loading: satisfaction and quality of life. *Int J Prosthodont*. 2011;24(6):534-539.

Borgnakke WS. IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health – A two-way relationship of clinical importance. *Diabetes research and clinical practice*. 2019; 157: 1- 19.

Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. *Control of Causes of Cancer* . 1995; 6 (1):57-67.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and periimplant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018 Jun; 89 Suppl 1:S1-S8. Doi: 10.1002/JPER.18-0157.

Carranza FA. *Periodontia Clínica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p. 373-390.

Carvajal P, Vernal R, Reinero D, Malheiros Z, Stewart B, Panutti CM, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section II: Introduction part II. *Braz Oral Res*. 2020; 34(Suppl1): e023. Doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0023

Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Disbiose do microbioma na carcinogênese gástrica. *Rep. Científico* 2017; 7 (1): 15957.

Chang JS, Tsai CR, Chen LT, Shan YS. Investigating the Association Between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2016;45(1):134-41

Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H., Eickholz P. Periodontal health and gingival diseases and conditions in an intact and reduced periodontium: consensus report from working group 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 (Suplemento 20):S68–S77.

Chapple IL, Van Der Weijden GA, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(Suppl. 16): S71-6.

Chen M-J, Wu D-C, Ko Y-C, Chiou Y-Y. Personal history and family history as a predictor of gastric cardiac adenocarcinoma risk: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1250.

Chen XH, Wang A, Chu AN, Gong YH, Yuan Y. Mucosa-associated microbiota in gastric cancer tissues compared to non-cancerous tissues. *Microbiol Frontal*. 2019; **10** :1261.

Chou et al et al. 2018 Chou, S.-H., Tung, Y.-C., Wu, L.-S., Chang, C.-J., Kung, S., & Chu, P.-H. Severity of chronic periodontitis and risk of gastrointestinal cancers. *Medicine* 2018; 97(27): 1-8.

Chung SD, Tsai MC, Huang CC, Kao LT, Chen CH. A population-based study on the associations between chronic periodontitis and cancer risk. *International Journal of Clinical Oncology* 2015; 21(2): 219–223.

Coker OO, Dai Z, Nie Y, Zhao G, Cao L, Nakatsu G, et al. Dysbiosis of the mucosal microbiome in gastric carcinogenesis. *Intestino*. 2018; **67** (6):1024–1032.

Correa P, Piazzuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012; 1(13): 2-9.

Crowe SE, MD, FRCPC,FACP,FACG,AGAF. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. In: Up to Date (Accessed May, 2016).

Desai HG, Gill HH, Shankaran K, Mehta PR, Prabhu SRDental plaque: a permanent reservoir of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1991; 26 :1205-1208.

Diseases and Injuries Collaborators, Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-

Diaz PI, Hoare A, Hong B. Subgingival Microbiome Shifts and Community Dynamics in Periodontal Diseases. *Journal of California Dental Association*, v. 44, n. 7, p. 397–472, 2016.

Dickson AM, Schuss A, Goyal A, Katz DS. Radiology-Pathology Conference: Calcified untreated gastric cancer. *Clin Imaging*. 2004 Nov-Dec;28(6):418-21.

Dye BA, Wang R, Lashley R, et al. Using NHANES Oral Health Examination Protocols as part of an esophageal cancer screening study conducted in a high-risk region of China. *BMC Oral Health*. 2007; 7:10 .

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997 Sep 13;315(7109):629-34.

Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. *BMJ* 2001;323(7304):101-5.

Egger M, Davey-smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. John Wiley & Sons, 2008.

Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Beck JD, et al. Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *J Dent Res*. 2013 Nov;92(11):1041-7.

Ferlay J. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. GLOBOCAN 2012, v1.0, n. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr> >

Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and câncer: A review of the literature. *Journal of dentistry* 2009; 38(2010): 83–95.

Garcia D, Tarima S, Okunseri C. Periodontitis and glycemic control in diabetes: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015 Apr;86(4):499-506.

Gisbert JP, Moreno-Otero R, Pajares JM. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* na doença hepática crônica e relação com suas complicações: revisão sistemática e metanálise. *Med Clin (Barc)* 2002; 119 :464-474.

Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2020; 82: 214–224.

Graham S, Dayal H, Rohrer T, et al. Teething, diet, tobacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer . *J Natl Cancer Inst* . 1977; 59 (6): 1611-1618.

Guglielmoni P, Promsudthi A, Tatakis DN, Trombelli L. Intra- and Inter-Examiner Reproducibility in Keratinized Tissue Width Assessment With 3 Methods for Mucogingival Junction Determination. *Journal of Periodontology* 2001;72(2):134–139

Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jan; 15(1):30-40. Doi: 10.1038/nri3785.

Harris RJ, Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ, Harbord RM, Sterne JAC. “Metan: Fixed- and Random-Effects Meta-Analysis. *Stata Journal* 2008 Apr 8(1):3–28.

Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth Loss and Risk of Cancer at 14 Common Sites in Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(5):1222–7.

Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 327;557-560.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021). Cochrane, 2021. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.

Hill EG, Slate EH, Wiegand RE, Grossi SG, Salinas CF . Study Design for Calibration of Clinical Examiners Measuring Periodontal Parameters. *Journal of Periodontology* 2006; 77(7): 1129–1141

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-429.

Huang J, Roosaar A, Axell T, Ye W. A prospective cohort study on poor oral hygiene and pancreatic cancer risk. *International J of Cancer* 2015 Agu; 138: 340-347.

Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An Exploration of the Periodontitis–Cancer Association AEP 2003 May; 13(5): 312–316.

Hujoel P, Su M, Zhang W, Kim J, et al. Prevalence and severity of gingivitis in American Adults. *Am J Dent*. 2010; 23(1):9-13.

Hu Z, Zhang Y, Li Z, Yu Y, Kang W, Han Y. et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Oncotarget*. 2016 Oct 11;7(41):66700-66712.

Kaye EK, Chen N, Cabral HJ, Vokonas P, Garcia RI. Metabolic Syndrome and Periodontal Disease Progression in Men. *J Dent Res*. 2016;95(7):822-8.

Karpinski TM. Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*. 2019;7(1):20.

Khader Y., Alhabashneh R., Alhersh F. Development and validation of a self-reported periodontal disease measure among Jordanians. *Int Dent J*. 2015; 65 (4):203–210.

LaMonte MJ, Genco RJ, Hovey KM, Wallace RB, Freudenheim JL, Michaud DS et al. History of Periodontitis Diagnosis and Edentulism as Predictors Cardiovascular Disease, Stroke, and Mortality in Postmenopausal Women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4).

Lang NP, Schatzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(10):3-8.

Lang P, Bartold PM. Periodontal health. *J clin Periodontol*. 2018; 45(20):9-16.

Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49. Li Y, Lee S,

Liang NP. et al. Biofilme e cáculos orais. In: Lindhe J, Lang NP, Karring T. *Textbook of Clinical Periodontics and Oral Implantology*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010: 173-193.

Liberati, A et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6(7).

- Lo CH, Kwon S, Wang L, Polychronidis G, Knudsen MD, Zhong R, Cao Y, et al. Periodontal disease, tooth loss, and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a prospective study. *Gut*. 2021 Mar;70(3):620-621.
- Loe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology* 1967;38(6):610–616
- Ljung R, Martin L, Lagergren J. Oral disease and risk of esophageal and gastric cancer in a national nested case-control study in Sweden. *Eur J Câncer* . 2011; 47 (14): 2128-2132.
- Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 4;21(11):4012.
- Mahadevan V. Anatomy of the stomach. *Surgery United Kingdom*, 2014; 32:571-4.
- Marin C, Holderied FS, GSalvati G, Bottan ER. Level of information on periodontal diseases of patients undergoing treatment at a university clinic for periodontics. *Salusvita* 2012; 31(1): 19-28.
- Mascitti M, Togni L, Troiano G, et al. Beyond head and neck cancer: the relationship between oral microbiota and tumour development in distant organs. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:232.
- McClanahan SF, Bartizek RD, Biesbrock AR. Identification and Consequences of Distinct Löe-Silness Gingival Index Examiner Styles for the Clinical Assessment of Gingivitis. *Journal of Periodontology*. 2001;72(3):383–392
- Menezes FS. Survival and incidence of head and neck cancer according to anatomic sites related to HPV [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2020
- Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control*. 2008 Nov;19(9):895-907.
- Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev*. 2017 Jan 1;39(1):49-58.
- Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(6): 550-558.
- Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs CS. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male healthcare professionals. *J Natl Cancer Inst* . 2007; 99 (2):171-175.
- Ministério da Saúde do Brasil. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília, DF: SVS; 2012

Moreira RS, Nico LS, Barrozo LV, Pereira JCR. Tooth Loss in Brazilian middle-aged adults: multilevel effects. *Acta Odontol Scand* 2010; 68(5):269-277.

Murillo G, Vargas MA, Castillo J, Serrano JJ, Ramirez GM, Humberto VJ, et al. Prevalence and Severity of Plaque-Induced Gingivitis in Three Latin American Cities: Mexico City- Mexico, Great Metropolitan Area-Costa Rica and Bogota-Colombia. *Odvotos [Internet]*. 2018; 20(2): 91-102.

Nisha1 JK, Nandakumar K, Shenoy KT, Janam P. Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection: a community-based study using serology and rapid urease test. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 2014; 7: 37–45.

Nwizu NN, Marshall JR, Moysich K, Genco RJ, Hovey K, Mai X. et al. Periodontal Disease and Incident Cancer Risk among Postmenopausal Women: Results from the Women’s Health Initiative Observational Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2017; 26(8): 1255–1265.

Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* 1996;67(10 SUPPL.):1103-13.

Ouzzani, M et al. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Ver* 2016; 5(1). (<https://rayyan.qcri.org/>)

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD. et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021 Jan 372;71:1-9.

Pazos P. Leira Y. Dominguez C. Pias-Peleiteiro JM, Blanco J, Aldrey JM Association between periodontal disease and dementia: A literature review *Neurologia. Spain: S.L.U:* 2016.

Peres MA, Macpherson LMD, Weyant RJ, Daly B, Venturelli R, Mathur MR. et al. Oral diseases: a global public health challenge. *The Lancet* 2019; 394(10194): 249–260.

Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, Autier P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer* 2016; 52(2016): 138-154.

Ramfjord SP. The Periodontal Disease Index (PDI). *Journal of Periodontology* 1967;38(6):602–610.

Reitano E, de'Angelis N, Gavriilidis P, Gaiani F, Memeo R, Inchingolo R, Bianchi G, de'Angelis GL, Carra MC. Oral Bacterial Microbiota in Digestive Cancer Patients: A Systematic Review. *Microorganisms*. 2021 Dec 14;9(12):2585.

Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995; 123(3):A12-3

Sadighi SM, Sadighi SM, Amini S. Periodontal Disease and Tooth Loss as Risks for Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Iran J Cancer Prev*. 2011 Fall;4(4):189-98.

Salazar CR, Francois F, Li Y, Corby P, Hays R, Leung C. et al. Association between oral health and gastric precancerous lesions. *Carcinogenesis* 2012; 33: 399-403.

Scannapieco FA, Mylotte JM. Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1114-22.

Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13 Suppl4:3-10.

Schenkein HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2006;40:77-93.

Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, Nasrollahzadeh D, Abedi-Ardekani B, Khoshnia M. et al. Association of Tooth Loss and Oral Hygiene with Risk of Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Prevention Research* 2013; 6(5): 477–482.

Sharma P, Dietrich T, Ferro CJ, Cockwell P, Chapple IL. Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *J Clin Periodontol*. 2016;43(2):104-13

Shen TC, Chang PY, Lin CL, Wei CC, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of Periodontal Disease in Patients With Asthma: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Periodontol*. 2017;88(8):723-30.

Siqueira Jr JF and Rôças IN. The Oral Microbiota in Health and Disease: An Overview of Molecular Findings. *Oral Biology: An Overview* 2016; 1537: 127-138.

Sousa MR, Ribeiro ALP. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. *Brazilian Archive of Cardiology* 2009; 92(3): 229-238.

Souto R, Colombo AP. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients. *J Periodontol*. 2008 Jan;79(1):97-103.

Sujatha S, Jalihal UM, Sharma S. Association between periodontal disease and oral and gastric *Helicobacter pylori* infection. *Indian Journal of Gastroenterology* 2015; 34(4): 343-344.

Sun J, Zhou M, Salazar CR, Hays R, Bedi S, Chen Y. et al. Chronic Periodontal Disease, Periodontal Pathogen Colonization, and Increased Risk of Precancerous Gastric Lesions. *J Periodontol* 2017; 88: 1124-113.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 0(1): 1–31.

Tang Q, Fu H, Qin B, Hu Z, Liu Y, Liang Y, et al. A Possible Link Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2017;37(1):79-86.

Taylor GW, Borgnakke WS Doença Periodontal Auto-Relatada: Validation in an Epidemiological Survey. *J Periodontol*. 2007; 78: 1407-1420.

Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018; 45: 149–161

Tonetti MS, Chapple IL, Jepsen S, Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol*. 2015; 42 Suppl 16:S1-4.

Vasconcelos LCA, Prado Júnior RR, Teles JBM, Mendes RF. Self-perception of oral health among the elderly in a medium-sized municipality in the Brazilian Northeast. *Public Health Notebooks*. 2012; 28(6): 1101-1110.

Watabe K, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Lifestyle and gastric cancer: a case-control study. *Oncology reports* 1998; 5: 1191-1194.

Wells G, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available from: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/.

Wen B, Tsai CS, Lin CL, Chang YJ, Lee CF, HSU CH et al. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *Q J Med* 2014; 107:283–290.

Winn DM, Blot WJ, McLaughlin JK, et al. Mouthwash use and oral conditions on risk of oral and pharyngeal cancer . *Pode Res* . 1991; 51 (11):3044-3047.

Yano Y, Abnet CC, Poustchi H, Roshandel G, Pourshams A, Islami F, et al. Health and Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in a Large Prospective Study from a High-risk Region: Golestan Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021 Jul;14(7):709-718.

Yin XH, Wang YD, Luo H, Zhao K, Huang GL, Luo SY, Peng JX, Song JK: Associação entre perda de dentes e câncer gástrico: uma meta-análise de estudos observacionais. *PLoS one*. 2016; 11(3):e0149653.

Yu G, Torres J, Hu N, Medrano-Guzman R, Herrera-Goepfert R, Humphrys MS, et al. Molecular characterization of the human stomach microbiota in patients with gastric cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; **7** :302.

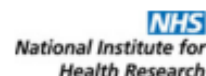
World Cancer Research Fund (WCRF) /American Institute For Cancer Research (AICR) – WCRF/AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, 2016

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report 2018: diet, nutrition, physical activity and stomach cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018.

Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, et al. Teething, oral hygiene and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Control of Causes of Cancer.* 1990; **1** (3):235-241.

Anexo 1 – Formulário aceito na plataforma PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Is there an association between periodontal disease and gastric adenocarcinoma? A systematic review

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

17/01/2021

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

30/05/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: Yes

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Maria Paula Curado

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Curado

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

mp.curado@accamargo.org.br

8. Named contact address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Epidemiology and Statistics Group, ACCamargo Cancer Center, Tagua Street. No 440, Sao Paulo - Sao Paulo. Brazil, ZIPCODE: 01508010

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+55(11)2189-5178

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

ACCamargo Cancer Center

Organisation web address:

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.**

Dr Maria Paula Curado. ACCamargo Cancer Center
Mr Francisco Aguiar. ACCamargo Cancer Center
Miss Marcela Fagundes. ACCamargo Cancer Center
Dr Gisele Fernandes. ACCamargo Cancer Center
Dr Fabricio Menezes. Universidade Federal de Sergipe

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

sponsored the review.

São Paulo Research Foundation (FAPESP) Education Personnel (CAPES)

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

2014/26897

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Is there an association between periodontal disease and gastric adenocarcinoma?

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The search strategy will include MeSH terms, keywords and synonyms adapted for each database. Different electronic sources will be searched including MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science, Latin American and Caribbean Center for Health Sciences Information (LILACS - VHL) and grey literature will also be searched. Hand-search will be performed in the reference list of all included studies for inclusion of other important reports suitable for inclusion. Experts and professors will be contacted for information of unpublished or ongoing studies. No restrictions on language, publication data or status will be applied. The titles and abstracts of articles will be analyzed by two independent reviewers, following the eligibility criteria, according to PECOS criteria.

17. ~~Upload~~ search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible. Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Periodontitis develops over time with accumulation of dental plaque bacterial dysbiosis formation of periodontal pockets gingival recession tissue destruction and alveolar bone loss which can lead to tooth loss. This disease is associated with a complex microflora in which more than 350 microbial species can be found (MICHAUD et al., 2017). The microbial communities of the oral cavity are among the most diverse in the body. It is possible for bacteria to enter the bloodstream, for example, from periodontal pocket to the rest of the body. The human microbiota community play an active role in carcinogenesis through chronic infection (BASSIS et al. 2015). Inflammation and chronic infections are increasingly identified as an important epidemiological and environmental factor in the development of cancer. The relationship between periodontal bacteria and inflammation attracts attention due to the potential influence of periodontitis on the onset and / or progression of various systemic diseases, including cancer. Recent studies have explored the interrelationship between periodontal bacteria, inflammation and cancer, including gastric adenocarcinoma (GAO et al., 2016)

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Adults and elderly patients with natural teeth

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Persons with periodontal disease

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Control group: Patients without periodontal disease

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Observational case-control studies

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

Case control studies that investigate the association of periodontal disease and gastric adenocarcinoma will be included. Inclusion criteria are cross-sectional studies, cohort, editorials, case reports, study reviews, ecological studies, monographs, animal studies.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Association between periodontal disease and the risk of gastric adenocarcinoma

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Odds ratio

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

None

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

Not applicable

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Two independent researchers will review the titles and/or abstracts of retrieved studies using the search strategy and those from additional sources will be screened independently in order to identify the studies that potentially meet the inclusion criteria. The review team members will retrieve full text of these potentially eligible studies and independently assess each study for eligibility. Disagreements will be resolved through discussion with a third reviewer. Two authors will extract the data independently and discrepancies will be identified and resolved through discussion. We will develop a data extraction spreadsheet to collect the following information from the studies: author, year, localities (city / region), country, sample, numbers by sex, average age, final diagnostic method for adenocarcinoma, exposure (periodontitis), diagnostic method, periodontal pathogens found in the stomach if available. Missing data will be requested from study authors.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

The quality assessment and risk of bias evaluation will be performed using the Newcastle-Ottawa Scale.

28. **Strategy for data synthesis.**

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data. If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Data will be synthesized using the Newcastle-Ottawa scale. We will analyze in odds ratio and relative risk. A qualitative synthesis of the results of the eligible articles will be made, such as: a descriptive table and the text, containing the following information: author, year, country, sample, numbers by gender, age distribution, diagnostic method for periodontal disease (diagnosis is done after an analysis of the background information from a thorough clinical examination that includes the presence or absence of clinical signs of inflammation, such as bleeding after probing, probing depth, extent and configuration of loss of clinical insertion and bone) and oral hygiene (brushing and flossing) in available studies. If there is homogeneity and quality in the eligible studies, we will carry out a meta-analysis.

29. * **Analysis of subgroups or subsets.**

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

None planned

30. * **Type and method of review.**

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

Yes

Epidemiologic

Yes

Individual patient data (IPD) meta-analysis

Yes

Intervention

No

Living systematic review

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

Yes

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Review of reviews

No

Service delivery

No

Synthesis of qualitative studies

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

Yes

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

COVID-19

No

Crime and justice

No

Dental

Yes

Digestive system

Yes

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

Yes

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

Yes

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

Yes

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Service delivery
No

Skin disorders
No

Social care
No

Surgery
No

Tropical Medicine
No

Urological
No

Wounds, injuries and accidents
No

Violence and abuse
No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Add web link to the published protocol.

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

No I do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

Give brief details of plans for communicating review findings.?

The results of this systematic review will be disseminated through a scientific publication and in scientific events about cancer and/or dentistry

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Periodontal diseases; adenocarcinoma and gastric neoplasms; oral cavity / mouth; gingival bleeding; tooth loss; oral microbiota; gastric microbiota

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published. New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission. Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

We added the explanations we asked for in field # 28, updated the start and end dates, added another member to the survey and adjusted the search strategy table.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission). List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

Anexo 2 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 13 de maio de 2020.

À

Dra. Maria Paula Curado

Aluno: Francisco José Nunes Aguiar (Mestrado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2169/16I

“Doença periodontal e adenocarcinoma gástrico em um estudo de casos e controles no Brasil”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de **12/05/2020**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **14/04/2020**, **analisaram e aprovaram** o seguinte documento:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático “Epidemiologia dos Adenocarcinomas Gástricos no Brasil.”, registrado neste CEP sob nº. 2169/16. O projeto afiliado em referência será Mestrado do aluno Francisco José Nunes Aguiar, sob orientação da Dra. Maria Paula Curado.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Caires Serrano
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa