



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS  
MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PREVALÊNCIA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM PACIENTES QUE  
APRESENTAM DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por:  
**Raquel Domingues Martins**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Setembro 2017**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS  
MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**PREVALÊNCIA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO EM PACIENTES QUE  
APRESENTAM DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por:  
**Raquel Domingues Martins**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por:  
**Dr. Francisco Proença**

**Setembro 2017**



## **Agradecimentos**

Ao meu orientador Dr. Francisco Proença, por toda a disponibilidade, incentivo e confiança, por ter despertado em mim o interesse pela Periodontologia, através do profissionalismo com que leciona.

Ao Dr. Tiago Balseiro, um obrigada por toda uma experiência enriquecedora que contribuiu para a minha progressão a nível profissional e pessoal.

À maravilhosa equipa do *Espaço Clinique* um agradecimento pelo carinho, pela energia positiva e pela prontidão com que sempre me apoiaram, quando solicitado.

Aos meus pais, por acreditarem nos meus sonhos e por toda a ajuda na sua concretização. Pelo apoio incondicional em todas as horas de “aflição”. Sem eles, nada disto seria possível!

Aos meus “amigos do coração”, António Eliseu e Daniela Gomes, por toda a compreensão, pela motivação que me transmitiram nos momentos mais difíceis e pela amizade que demonstraram ao longo do meu percurso académico.

Às minhas amigas Cristina, Márcia e Filipa, por serem as melhores de sempre, pelos momentos de alegria que partilhámos, pelas palavras certas nos momentos mais sensíveis e porque sei que a nossa amizade é para sempre!

À minha parceira de box e amiga, Beatriz Barros, por todo o conhecimento partilhado ao longo deste últimos anos, por todos os desafios superados com êxito e por todas as gargalhas.

Um especial obrigado, ao meu namorado Rui Vinagreiro, por toda a sua compreensão e paciência ao longo do meu percurso académico. Por todos os fins-de-semana passados ao meu lado a estudar. Por último, obrigada pelas palavras de alento, motivação e carinho.

Em último, mas não menos importante, ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz e a todos os professores que fizeram parte do meu percurso académico.

A todos vós, um especial Obrigada!



## Resumo

O refluxo gastroesofágico é um distúrbio ácido-péptico com um forte impacto fisiológico, psicológico e social, cuja prevalência tem aumentado nos últimos anos.

Os sintomas característicos deste distúrbio são a regurgitação ácida e a pirose, apresentando também manifestações extraesofágicas que atingem os tecidos da cavidade oral. No entanto, para que estas ocorram, existem outros fatores que assumem um papel ativo na sua repercussão, interferindo assim com a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Sendo uma condição crónica, requer um diagnóstico e tratamento adequado, de modo a evitar lesões na mucosa esofágica e na mucosa oral.

O *Helicobacter pylori* é um bacilo gram-negativo que se encontra no estômago e também nas bolsas periodontais.

Deste modo, tanto o *Helicobacter pylori* como o refluxo gastroesofágico podem ser considerados como fatores de risco para a doença periodontal. Assim, devem ser implementadas medidas de tratamento e de prevenção adequadas, de forma a reduzir eventuais efeitos a nível periodontal.

Contudo, são necessários mais estudos que comprovem esta associação, de forma a esclarecer quais os mecanismos desta correlação, para que futuramente seja implementada uma terapêutica segura e eficazes.

**Palavras-Chave:** Refluxo gastroesofágico; Regurgitação ácida; Helicobacter Pylori; Doença Periodontal

## **Abstract**

Gastroesophageal reflux is an acid-peptic disorder, with a strong physiological, psychological and social impact, whose prevalence has increased in the last years.

The characteristic symptoms of this disorder are acid regurgitation and pyrosis, also presenting extraesophageal manifestations that reach the tissues of the oral cavity. However, for these to occur, there are other factors that take an active role in its repercussion, thus interfering with the quality of life of affected individuals.

Being a chronic condition, it requires adequate diagnosis and treatment in order to avoid lesions in the esophageal mucosa and oral mucosa.

*Helicobacter pylori* is a gram-negative bacillus found in the stomach and also in the periodontal pockets.

Thus, both *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux can be considered as risk factors for periodontal disease. Therefore, appropriate treatment and prevention measures should be implemented in order to reduce any effects at the periodontal level.

However, more studies are needed to prove this association, in order to clarify the mechanisms of this correlation, so that safe and effective therapy is implemented in the future.

**Keywords:** Gastroesophageal reflux; Acid regurgitation; *Helicobacter pylori*; periodontal disease

## Índice

<b>I - INTRODUÇÃO</b> .....	7
<b>II - DESENVOLVIMENTO</b> .....	9
1. Refluxo Gastroesofágico .....	9
1.1. Epidemiologia .....	12
1.2. Fisiopatologia .....	14
1.3. Alterações Histológicas .....	17
1.4. Fatores de risco .....	18
1.5. Manifestações na cavidade oral .....	21
1.5.1. Alterações salivares .....	21
1.5.2. Lesões no palato e úvula .....	22
1.5.3. Erosão Dentária .....	23
1.5.4. Halitose .....	26
1.5.5. Disfagia .....	27
1.6. Tratamento .....	28
2. <i>Helicobacter Pylori</i> como fator de progressão do Refluxo Gastroesofágico .....	31
2.1. Epidemiologia .....	32
2.2. Associação com a doença do Refluxo Gastroesofágico .....	34
3. Associação da doença periodontal com o <i>Helicobacter pylori</i> .....	36
3.1. Etiopatogenia da doença periodontal .....	37
3.2. Progressão da doença periodontal .....	39
3.3. Manifestações clínicas da doença periodontal .....	41
4. A doença periodontal e o Refluxo Gastroesofágico .....	42
<b>III - CONCLUSÃO</b> .....	45
<b>IV – BIBLIOGRAFIA</b> .....	46

## Índice de Figuras

<b>Figura 1-</b> Mecanismo de resistência da mucosa esofágica ao refluxo.....	14
<b>Figura 2-</b> Mecanismos de defesa anti-reluxo ao nível da junção gastroesofágica. ....	15
<b>Figura 3-</b> Patogénese do RGE. ....	16
<b>Figura 4-</b> Imagem representativa da mucosa do esófago. ....	20
<b>Figura 5-</b> Resultado da erosão ao nível das superfícies palatinas no maxilar. ....	24
<b>Figura 6-</b> Erosão dentária prolongada provoca perda severa do esmalte e dentina nas superfícies oclusais dos molares inferiores. ....	24
<b>Figura 7-</b> Desmineralização do esmalte causada pelo ataque ácido.....	25
<b>Figura 8-</b> Tratamento do refluxo gastroesofágico com os inibidores da bomba de prótons .....	28

## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1-</b> Taxa de incidência do RGE.....	12
<b>Tabela 2-</b> Manifestações orais em indivíduos com RGE.....	43
<b>Tabela 3-</b> Comparação de doenças gastrointestinais em indivíduos com e sem periodontite crônica. ....	44

## **Lista de Siglas**

**DP** – Doença periodontal

**DRGE** – Doença do Refluxo Gastroesofágico

**EEI** – Esfíncter esofágico inferior

***H. Pylori*** – *Helicobacter Pylori*

**RGE** – Refluxo Gastroesofágico

## I - INTRODUÇÃO

Na cavidade oral ocorrem os processos fisiológicos como a digestão, a fala e a respiração, existindo uma relação com vários distúrbios que afetam múltiplos órgãos. Distúrbios como o refluxo gastroesofágico (RGE) que, além de apresentar os sinais e sintomas típicos, também possui manifestações extraesofágicas que atingem os tecidos da cavidade oral. (E, Vinesh et al., 2016)

De modo a promover o correto diagnóstico bem como uma abordagem e tratamento eficazes, foi estabelecida uma definição e classificação do RGE através da Classificação de Montreal da Doença do Refluxo Gastroesofágico, que é adotada internacionalmente. (Romano & Cardile, 2014)

O RGE é um dos distúrbios mais comuns observados a nível mundial, com elevada prevalência nos países desenvolvidos. A sintomatologia do RGE engloba regurgitação ácida, pirose e dor no peito retrosternal. Contudo, são conhecidos outras manifestações clínicas extraesofágicas resultantes deste distúrbio nomeadamente: a nível do sistema pulmonar (como a tosse, asma e doença pulmonar obstrutiva crónica), na cavidade oral (erosão dentária e doença periodontal), dor ocular, nasal e articular, entre outras manifestações clínicas como disfagia, rouquidão, laringite e distúrbios do sono. (Hunt et al., 2017)

A etiologia do RGE deve-se à incapacidade do esfíncter esofágico inferior (EEI), levando a que haja o contacto da mucosa esofágica com o suco gástrico. Caso o limiar da resistência da mucosa esofágica ao conteúdo gástrico seja ultrapassado ocorrem as lesões esofágicas. No entanto, o refluxo pode ser considerado fisiológico quando ocorre em pequenas quantidades sem provocar lesões na mucosa. (Liu et al., 2017)

Das manifestações orais do RGE, a erosão dentária é a mais comum, ocorrendo aquando da existência de um contacto prolongado do conteúdo ácido com as faces vestibulares e palatinas principalmente dos molares superiores e dos molares inferiores. Por outro lado, verifica-se a existência de lesões localizadas na mucosa do palato e na úvula, podendo levar a sintomatologia de disfagia e a halitose. Estas manifestações clínicas auxiliam o Médico Dentista no diagnóstico de RGE. (Loke, Lee, Sander, Mei, & Farella, 2016)

A placa bacteriana é o fator principal para o desenvolvimento de muitas das patologias orais como a gengivite, a periodontite e a cárie dentária. A periodontite é uma infecção crônica bacteriana que tem sido correlacionada com o RGE, sendo este considerado como um fator de risco para a periodontite crônica. É conhecido o papel do *H. pylori* no agravamento da periodontite. (Song, Kim, Cho, & Kim, 2014)

A infecção por *H. pylori* é reconhecida como a infecção crônica mais comum, apresentando uma taxa de prevalência em mais de metade da população mundial. A descoberta desta bactéria revolucionou os conceitos fisiopatológicos das patologias gastrointestinais. (Claire et al., 2017)

O *H. pylori* afeta o desenvolvimento da esofagite péptica e do esôfago de Barrett ao controlar a produção do ácido gástrico. A infecção por esta bactéria pode resultar na inflamação do estômago e, conseqüentemente, na inibição da produção de ácido. (Kyburz Andreas, 2017)

No entanto, é importante perceber quais os mecanismos que contribuem para a associação entre o *H. pylori* presente nas bolsas periodontais em indivíduos com RGE, e qual a prevalência desta associação. (Adachi, Mishiro, Tanaka, Yoshikawa, & Kinoshita, 2016)

## II - DESENVOLVIMENTO

### 1. Refluxo Gastroesofágico

O RGE encontra-se entre os distúrbios mais comuns na sociedade atual, caracterizando-se por episódios de regurgitação do conteúdo gástrico e duodenal, apresentando como sintomas a pirose, a regurgitação e a dor pré-cordial. (Mantegazza, Angiero, & Zuccotti, 2016; Savarino et al., 2016)

De acordo com a classificação de Montreal, a Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é definida quando o refluxo do conteúdo gástrico origina complicações ou sintomas graves, levando a um prejuízo da qualidade de vida do indivíduo. (Romano & Cardile, 2014)

A DRGE apresenta três expressões fenotípicas distintas: doença do refluxo não erosiva, esofagite erosiva e o esôfago de Barrett. A primeira é caracterizada por sintomatologia dolorosa, sem detecção, através da endoscopia, de lesões na mucosa esofágica. A esofagite erosiva, ocorre quando a associação entre o ácido gástrico e a pepsina causam necrose da mucosa esofágica, provocando o aparecimento de erosões e ulcerações. O esôfago de Barrett corresponde à metaplasia celular do epitélio da mucosa esofágica, sendo considerado como um fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma do esôfago. O exame de diagnóstico mais relevante para a detecção do esôfago de Barrett é a biópsia por via endoscópica, associada à história clínica do doente. (Romano & Cardile, 2014; Savarino et al., 2016)

O RGE pode ser classificado em três tipos: o RGE fisiológico, patológico e oculto.

- O RGE fisiológico encontra-se relacionado com o relaxamento do EEI espontâneo ou após deglutição. Apresenta uma curta duração e, na maioria das vezes, é assintomático.
- O RGE patológico é o tipo de refluxo que apresenta uma maior frequência, duração e maior intensidade. É desencadeado através de uma falha nos mecanismos de defesa esofágica. Sendo este classificado como primário, quando existe uma disfunção ao nível do esôfago, ou como

secundário, quando é desencadeado por uma causa subjacente, como o álcool, o tabaco, a alimentação entre outras.

- O RGE oculto não apresenta qualquer tipo de sintomatologia característica, mas podem ser observadas manifestações clínicas como: laringite, alterações respiratórias, tosse, rouquidão, entre outras. (Romano & Cardile, 2014; Savarino et al., 2016)

Os sintomas mais frequentes do RGE são a pirose e a regurgitação. A primeira é considerada o sintoma mais frequente em indivíduos com RGE, traduzindo-se numa sensação de queimadura retrosternal, normalmente acompanhada por regurgitação ácida. Ocorrendo particularmente após a ingestão de alimentos mais condimentados, alimentos ácidos e gorduras. A gravidade do RGE não depende da frequência e severidade dos episódios de pirose. A regurgitação é definida como a passagem de conteúdo gástrico refluído da faringe para a cavidade oral, sendo considerado um processo involuntário e de difícil tratamento. (Hom & Vaezi, 2013)

Existem outros sintomas digestivos associados ao RGE, no entanto, não são considerados como típicos, como a odinofagia, a disfagia, as náuseas, os vômitos, a sialorreia e os soluços. (Mantegazza et al., 2016; Slater & Rothenberg, 2017)

A disfagia em indivíduos com RGE altera o processo de deglutição, através de uma inflamação no esófago dificultando a passagem do bolo alimentar. A odinofagia consiste na presença de dor durante o processo de deglutição. (Mikami & Murayama, 2015; Slater & Rothenberg, 2017)

O RGE pode apresentar sintomatologia considerada atípica, sendo responsável por inúmeras manifestações extraesofágicas como a dor retrosternal, manifestações otorrinolaringológicas e manifestações pulmonares. (Hom & Vaezi, 2013; Palmiero & Mosca, 2006)

A dor retroestrenal encontra-se associada aos fenómenos de pirose e regurgitação característicos do RGE. Deste modo, quando a dor torácica não é de etiologia cardíaca pode ser considerada como um sintoma de RGE. (Hom & Vaezi, 2013; Palmiero & Mosca, 2006)

Os sintomas otorrinolaringológicos são: a disfonia, a tosse e o laringoespasma. A tosse é um dos sintomas referidos pelos pacientes diagnosticados com RGE, uma vez que o conteúdo ácido pode afetar as vias aéreas. (Hom & Vaezi, 2013)

Ainda é controversa a associação entre a asma e o RGE. No entanto, vários estudos referem que o RGE é considerado como um fator agravante da asma. (Hom & Vaezi, 2013; Mantegazza et al., 2016)

A sintomatologia extraesofágica pode estar ausente, sendo, necessário recorrer a meios complementares de diagnóstico, como a endoscopia. No entanto, o teste mais sensível para o diagnóstico de RGE é a monitorização do pH esofágico durante 24 horas. Este teste baseia-se na monitorização das variações de pH através de um eletrodo colocado no esófago, permitindo verificar a existência de uma associação entre os sintomas e os episódios de RGE. (Hom & Vaezi, 2013; Slater & Rothenberg, 2017)

Contudo, em muitos casos é preciso efetuar um estudo mais aprofundado do RGE, sendo necessário efetuar uma endoscopia digestiva alta, o exame radiológico com contraste esófago-gastro-duodenal, a manometria esofágica e a laringoscopia. (Savarino et al., 2016)

## 1.1. Epidemiologia

Estudos demonstram um crescimento, nos últimos 40 anos, da patologia do RGE. Inicialmente, o refluxo era considerado sinónimo de esofagite e da existência de hérnia de hiato. Posteriormente, foi considerado como um distúrbio ou disfunção peristáltica. Atualmente, considera-se como sendo um distúrbio ácido-péptico. (G. Boeckxstaens, El-Serag, Smout, & Kahrilas, 2014; Ciorba, Bianchini, Zuolo, & Feo, 2015)

O RGE é reconhecido como sendo dos distúrbios clínicos mais comuns na prática médica, tendo uma incidência entre 20 a 60% da população mundial. (Ciorba et al., 2015)

**Tabela 1-** Taxa de incidência do RGE. Adaptado de Hunt et al., 2017

<b>Incidência</b>	<b>Região</b>
<b>Alta</b>	América do Norte
	Austrália / Oceânia
	Europa
<b>Média</b>	Ásia Ocidental
	Ásia do Sul
	América do Sul
<b>Baixa</b>	Ásia Oriental

Existem variações notáveis na distribuição do RGE relacionadas com o sexo, a raça e as regiões geográficas. Estudos revelam uma discrepância nos relatos de RGE nos diferentes géneros, sendo que existe uma maior incidência em homens. Porém, existem regiões geográficas onde é evidente uma discrepância significativa entre raças, de tal forma que a incidência do RGE é cinco vezes superior em indivíduos caucasianos,

quando comparados com indivíduos de raça negra. (El-Serag, Sweet, Winchester, & Dent, 2014)

Em relação à idade em que se manifesta o RGE, esta não se encontra devidamente delimitada, embora estudos realizados nos Estados Unidos demonstrem que a incidência anual de RGE em crianças aumentou cerca de 30-50 %. (Ciorba et al., 2015; Francavilla, Ciullo, & Cafagno, 2015)

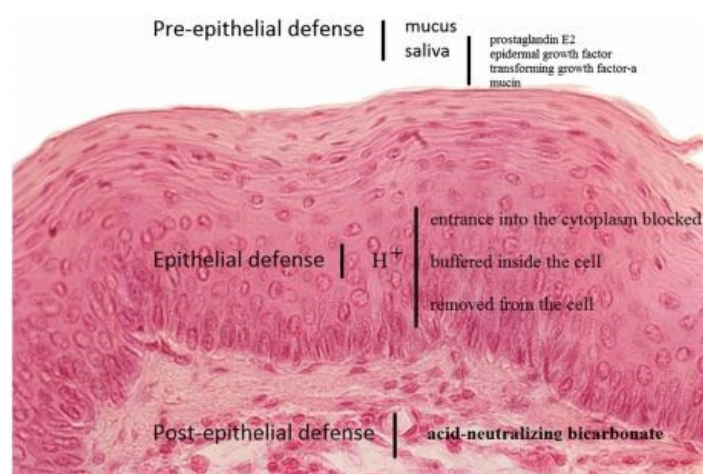
A prevalência deste distúrbio varia consoante o grau de desenvolvimento dos países. Os casos relatados comprovam que este problema de saúde é mais frequente em países ocidentais do que noutros países. Estudos constatam que a incidência do RGE é 50% mais elevada nos EUA e na Europa, quando comparados com África ou Ásia. (Romano & Cardile, 2014)

## 1.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia do RGE é complexa e multifatorial, estando correlacionada com um leque variado de fenômenos que contribuem para o seu desenvolvimento como: a presença de alterações no funcionamento do EEI, através da existência de relaxamentos transitórios, redução da pressão do EEI, atraso do esvaziamento gástrico, depuração esofágica e comprometimento da defesa da mucosa esofágica, que contribuem para o desenvolvimento do RGE.(G. Boeckxstaens et al., 2014; Gyawali et al., 2017)

O esôfago possui três mecanismos de proteção da mucosa, sendo eles: a depuração esofágica, o mecanismo de resistência da mucosa esofágica e a barreira anti-refluxo. A primeira consiste na depuração do refluxo do esôfago tentando evitar o desenvolvimento de lesões esofágicas. Tal efeito é alcançado, inicialmente, pelo peristaltismo esofágico (*clearance* mecânico), eliminando cerca de 90% do volume total do refluxo ao estômago. Posteriormente, é realizada a titulação do ácido residual presente no esôfago através da sua mistura com o bicarbonato existente na saliva. (Gyawali et al., 2017; Menezes & Herbella, 2017)

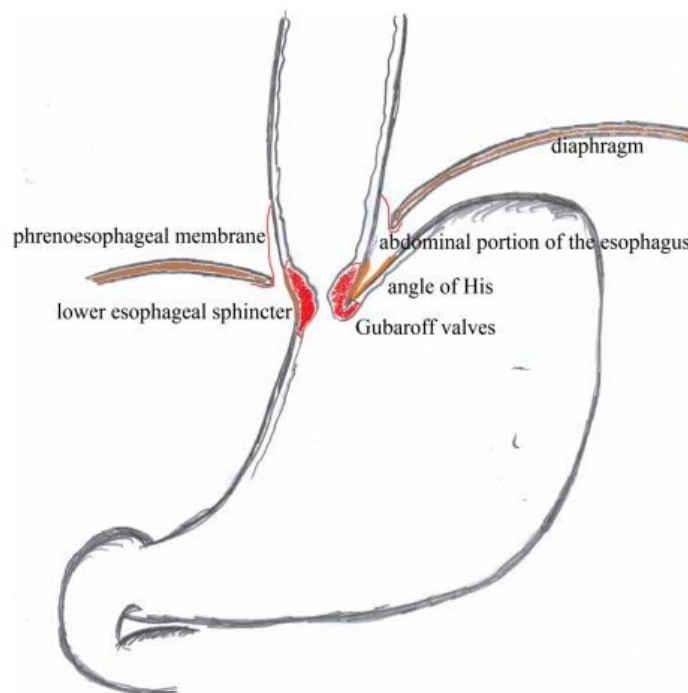
Relativamente ao mecanismo de resistência da mucosa esofágica ao refluxo, este é obtido através da existência de três níveis de defesa: pré-epitelial, epitelial e pós-epitelial. A rutura de um destes três níveis resulta em pirose, em estádios mais precoces em esofagite ou até mesmo esôfago de Barrett, em indivíduos com episódios de refluxo mais prolongados. (Boeckxstaens et al., 2014)



**Figura 1-**Mecanismo de resistência da mucosa esofágica ao refluxo. (Menezes & Herbella, 2017)

Em condições fisiológicas, o refluxo do conteúdo gástrico é evitado através da manutenção da integridade anatômica e fisiológica de uma zona complexa denominada barreira anti-refluxo que inclui um conjunto de estruturas anatômicas como: junção gastroesofágica, EEI, diafragma crural, ligamento frenoesofágico e o ângulo de His. (Gyawali et al., 2017; Menezes & Herbella, 2017)

Assim, a ação simultânea do EEI com o diafragma é responsável pelas trocas de conteúdo entre o esôfago e o estômago, garantindo que os alimentos são deslocados para o estômago, minimizando o refluxo do conteúdo gástrico. (Gyawali et al., 2017)



**Figura 2-** Mecanismos de defesa anti-refluxo ao nível da junção gastroesofágica. (Menezes & Herbella, 2017)

Os mecanismos de incompetência da barreira anti-refluxo são: os relaxamentos transitórios do EEI, a hipotensão do EEI e a hérnia do hiato. Os relaxamentos transitórios do EEI são responsáveis pelo aumento do número de episódios de RGE, contribuindo para a redução da pressão do EEI através da distensão gástrica proximal. (G. E. Boeckxstaens, 2014; Menezes & Herbella, 2017)

Relativamente à hipotensão do EEI, este mecanismo ocorre quando existe um aumento abrupto de pressão intragástrica podendo causar o RGE. A hérnia do hiato

favorece a presença de RGE, pois reduz a pressão do EEI e dificulta a depuração esofágica

A gravidade do refluxo depende do tamanho da hérnia. (Boeckxstaens et al., 2014)

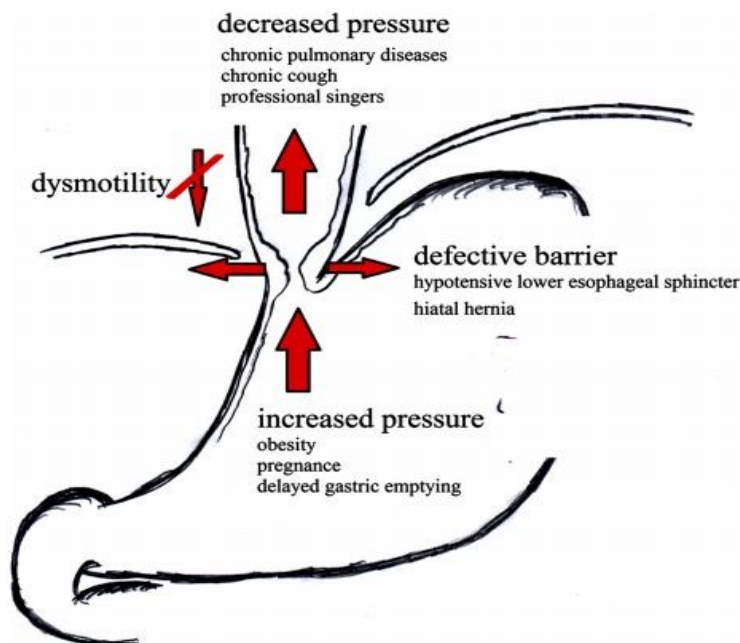


Figura 3- Patogênese do RGE. (Menezes & Herbell, 2017)

Assim, o principal responsável pela sintomatologia do RGE é o suco gástrico. Contudo, após terapêutica medicamentosa do RGE com inibidores da bomba de prótons, os componentes duodenais podem, ainda, ser responsáveis pela manutenção dos sintomas. (Casale et al., 2016)

Dentro dos constituintes do suco gástrico, as enzimas proteolíticas pepsina e tripsina são consideradas como elementos fundamentais na perturbação da integridade do epitélio do esôfago, provocando lesões na junção gastroesofágica. No entanto, para que a ativação destas enzimas ocorra, é necessário a existência de um pH ácido inferior a 2. Assim, a hipersecreção de ácido gástrico não é considerada um fator predisponente para o desenvolvimento da esofagite, uma vez que as lesões epiteliais ocorrem devido às enzimas proteolíticas referidas. Como tal, estas são consideradas componentes centrais para o desencadear da esofagite. (G. Boeckxstaens et al., 2014; Casale et al., 2016)

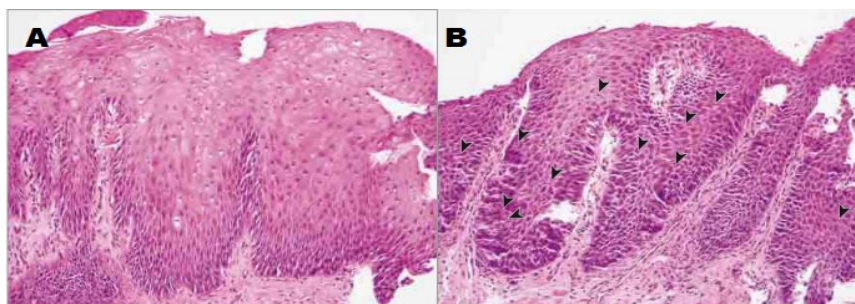
### 1.3. Alterações Histológicas

A junção gastroesofágica é o principal local onde ocorrem as modificações histológicas. Estas consistem no espessamento da camada basal com hiperplasia celular, no aumento do comprimento das papilas epiteliais e dos espaços intercelulares. (Herregods et al., 2015)

A hiperplasia das células basais é devido à ação do ácido. Este induz a morte celular provocando a dilatação das papilas epiteliais e consequente processo inflamatório. (Dunbar et al., 2016; Herregods et al., 2015)

O aumento dos espaços intercelulares funciona como um alerta para o aumento significativo da permeabilidade da membrana celular, o que pode explicar a presença de pirose em indivíduos sem lesões esofágicas epiteliais. Desta forma, o aumento dos espaços intercelulares facilita a penetração do conteúdo ácido e a estimulação dos nervos sensoriais existentes no epitélio. Todavia, o aumento dos espaços celulares não é considerado um indicador histológico específico do RGE, mas sim um sinal de inflamação esofágica. (Herregods et al., 2015)

A ação do ácido sobre o epitélio do esôfago, além de provocar danos celulares, pode intervir no equilíbrio iónico. Estudos constataam a existência de alterações quer morfológicas quer funcionais no epitélio esofágico que irá alterar, numa fase inicial, os complexos juncionais, o que origina um aumento repentino da permeabilidade da membrana celular, perturbando o balanço do pH. (G. E. Boeckxstaens, 2014; Dunbar et al., 2016; Herregods et al., 2015)



**Figura 4-** Imagem representativa da mucosa do esôfago. **A** representa a mucosa esofágica sem alterações histológicas. **B** é a representação da mucosa esofágica em doentes com RGE. As setas apontam para a dilatação dos espaços intercelulares. (Dunbar et al., 2016)

## **1.4. Fatores de risco**

Inúmeros fatores relacionados com o estilo de vida são referidos como os principais fatores de risco para o RGE. A sua alteração tem sido defendida como medida de primeira linha para o controlo do RGE. (Choung et al., 2017)

A dieta alimentar está relacionada como fator de risco para o RGE. Certos alimentos possuem a capacidade de agravar o RGE. Desta forma, é recomendado evitá-los. (Choung et al., 2017; Eusebi et al., 2017; Sethi & Richter, 2017)

As bebidas carbonatadas (como os citrinos, os refrigerantes, o café e o chá) são consideradas bebidas ácidas, podendo contribuir para a exacerbação do RGE. (Eusebi et al., 2017; López-Colombo et al., 2017)

Os indivíduos com RGE são aconselhados a cumprir uma dieta onde o consumo de gordura seja reduzido, uma vez que o teor de gordura aumenta a produção de ácido gástrico. O mesmo sucede com a ingestão de comidas picantes. (Sethi & Richter, 2017)

Embora os princípios fisiopatológicos sugiram que as refeições noturnas tardias apresentam tendência para o aumento do RGE, a maioria dos episódios ocorre nas primeiras horas, após a ingestão de alimentos. (Sethi & Richter, 2017)

Outro fator de risco para a progressão do RGE é a obesidade. Estudos demonstram a existência de uma relação entre o RGE e o aumento de peso, uma vez que os indivíduos obesos apresentam mais episódios de pirose e regurgitação. (Rebecchi, Allaix, Patti, Schlottmann, & Morino, 2017)

Os mecanismos fisiológicos implícitos na associação entre o RGE e a obesidade, como a redução da pressão do EEI, o aumento da pressão intragástrica e ainda a presença de hérnia do hiato, são considerados de extrema relevância para a existência desta associação. Assim, a redução do peso é o componente principal no tratamento do RGE, verificando-se melhorias significativas na sintomatologia do refluxo. (Rebecchi et al., 2017; Vaishnav, Bamanikar, Maske, Reddy, & Dasgupta, 2017)

O tabaco é considerado outro fator de risco para o desenvolvimento do RGE, existindo vários mecanismos que podem explicar a associação de ambos. O ato de fumar, por si só, irá prolongar a depuração do ácido esofágico, reduzindo a pressão no esfíncter esofágico. Assim, a interrupção no consumo de tabaco resulta numa melhoria significativa nos sintomas de RGE. (Kang & Kang, 2015; Talalwah & Woodward, 2013)

O consumo de álcool também se encontra relacionado com o RGE. Indivíduos consumidores de álcool revelam um aumento dos sintomas de pirose e regurgitação ácida. Por outro lado, o álcool pode induzir o RGE, devido ao aumento da secreção ácida através da estimulação da gastrina. Por sua vez, a gastrina reduz a pressão do EEL, levando ao seu relaxamento ou até à redução da motilidade esofágica e do esvaziamento gástrico. (Kang & Kang, 2015; Talalwah & Woodward, 2013)

Comparativamente a uma posição ortostática, o RGE apresenta mais manifestações clínicas na posição de decúbito, devendo-se este fenómeno ao efeito da gravidade. Assim, indivíduos com RGE são aconselhados a dormir com elevação da cabeça, permitindo assim uma depuração ácida mais rápida, o que faz com que os episódios de refluxo sejam em menor número e com menor intensidade da sintomatologia. (Kang & Kang, 2015)

O stresse desempenha um papel fundamental na patogénese dos distúrbios gastrointestinais. O stresse é considerado um fator para o agravamento dos sintomas em doentes com RGE. É importante referir que a predisposição genética associada ao RGE é muito maior em indivíduos que são suscetíveis a fatores psicossociais. Deste modo, sintomas como a pirose são agravados pela presença de fatores como a depressão e a ansiedade. A diminuição do stresse em indivíduos com RGE demonstra uma melhoria na sintomatologia. (Lee Sub Hong, 2017)

Desta forma, é necessária uma abordagem criteriosa dos possíveis sinais de stresse através de suplementos nutricionais, exercício físico, meditação, técnicas de relaxamento, psicoterapia e outros processos psicofisiológicos que se encontrem relacionados com a manutenção dos níveis de stresse e que possam ser facilmente implementados no quotidiano. (Lee Sub Hong, 2017; On et al., 2016)

Verifica-se ainda uma possível relação entre os distúrbios ao nível do sono com o RGE, nomeadamente a apneia obstrutiva do sono, as insónias e a sonolência diurna. (Kang & Kang, 2015)

Em último lugar, é importante referir que, apesar de clinicamente demonstrado que o exercício físico induz a exacerbação dos sintomas do RGE, estudos revelam que, após o jantar, uma caminhada de 30 minutos provoca a redução da sintomatologia relacionada com o refluxo. (López-Colombo et al., 2017; Moreira et al., 2014)

Presentemente, são feitas inúmeras recomendações para que os indivíduos que apresentem RGE modifiquem o seu estilo de vida. (Eusebi et al., 2017; Kang & Kang, 2015)

## **1.5. Manifestações na cavidade oral**

O refluxo continuado do conteúdo gástrico e duodenal para o esôfago, faringe e cavidade oral provoca inúmeras alterações orais. (Romano & Cardile, 2014)

### **1.5.1. Alterações salivares**

A saliva desempenha um papel de extrema importância na cavidade oral, pois assume funções como a defesa, a lubrificação, a digestão, atuando e promovendo a reparação dos tecidos moles da cavidade oral. É também responsável pela manutenção de uma microbiota saprófita. Desempenha ainda a função de tampão ao diluir o ácido intraluminal. (Caruso et al., 2016; Sifrim, 2015)

Os três principais constituintes da saliva são: o fosfato, o bicarbonato e as proteínas que são essenciais para a manutenção dos valores de pH considerados como ideais. Distúrbios alimentares, como a anorexia ou a bulimia, podem afetar a excreção salivar, o que por sua vez conduz a alterações na função tampão da saliva, levando ao decréscimo do pH. A alteração do pH salivar para valores inferiores a 5,5 poderá contribuir para a formação de lesões nos tecidos moles da mucosa oral. (Caruso et al., 2016; Sifrim, 2015)

A saliva atua como um mecanismo protetor da mucosa esofágica e da mucosa da cavidade oral, promovendo a neutralização do ácido e influenciando o meio biológico, através dos seus constituintes. (Sifrim, 2015)

A taxa de excreção de saliva num indivíduo saudável ronda os 0,5 ml por minuto aquando de um estímulo, quer mecânico ou químico. No entanto, quando existem processos irritativos da mucosa, esta provoca ativação das vias esofágicas vagais promovendo o fenómeno de salivação reflexa, característica presente em indivíduos portadores de RGE. (Caruso et al., 2016)

### **1.5.2. Lesões no palato e úvula**

As lesões presentes na mucosa do palato podem estar relacionadas com manifestações de distúrbios gastrointestinais, aquando de uma redução no valor do pH da saliva. (Deppe et al., 2015)

O agente responsável pelo aparecimento de lesões nos tecidos moles e duros da cavidade oral é o ácido gástrico. Portanto, quando existe o refluxo do conteúdo ácido na cavidade oral, este contribui para a formação de lesões na mucosa palatina e da úvula. Microscopicamente, são observadas alterações na mucosa com atrofia do epitélio e o aumento do número de fibroblastos. (Deppe et al., 2015; E, Vinesh et al., 2016)

Estudos revelam a existência de úlceras aftosas, síndrome de ardor bucal e rouquidão em indivíduos com RGE. No entanto, as manifestações descritas na mucosa oral são bastante comuns, sendo necessário um diagnóstico diferencial. (Deppe et al., 2015)

### **1.5.3. Erosão Dentária**

A erosão dentária é definida como a perda progressiva dos tecidos duros, devido à ação de agentes químicos. (Roesch-Ramos et al., 2014)

A ocorrência destas lesões pode ter origem na conjugação de fatores extrínsecos e intrínsecos. A ingestão frequente de alimentos e bebidas ácidas, como a toma de determinados fármacos, são alguns exemplos de erosão dentária de etiologia extrínseca. Os episódios de vômito recorrente, as manifestações de distúrbios alimentares, como a bulimia ou a regurgitação do conteúdo gastrointestinal são as principais causas de erosão dentária de etiologia intrínseca. (Moretto, Pupo, Bueno, & Araujo, 2016; Roesch-Ramos et al., 2014)

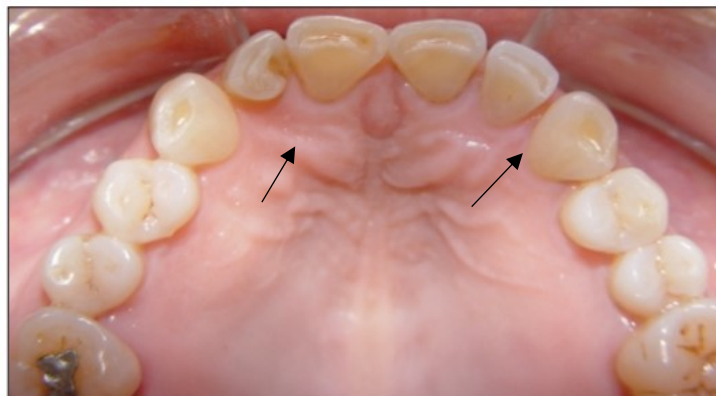
A erosão dentária está relacionada não só com a lesão propriamente dita, mas também com as consequências da perda prematura dos tecidos dentários nomeadamente: hipersensibilidade dentária, pulpíte, exposição pulpar, alterações estéticas e maior incidência de cárie dentária. (Loke, Lee, Sander, Mei, & Farella, 2016a; Ranjitkar, Smales, & Kaidonis, 2012)

Muitas das lesões de desgaste não resultam apenas da exposição ao ácido, mas também da existência de fatores predisponentes que agravam e atuam em simultâneo com o ácido, provocando alterações dentárias. O valor do pH intraoral é um dos fatores que contribui para a erosão dentária. Após a ingestão de certos alimentos ácidos, verifica-se uma diminuição do valor do pH intraoral o que contribui para a erosão dentária. O consumo de bebidas alcoólicas também contribui, para a erosão dentária. O pH considerado como limiar para o desenvolvimento da cárie dentária encontra-se entre os 5,5-5,7, logo todos os valores abaixo deste contribuem para a desmineralização do esmalte. (Loke, Lee, Sander, Mei, & Farella, 2016)

A saliva possui um papel crucial na proteção contra a erosão dentária, através da redução dos níveis ácidos na superfície do dente. (Ranjitkar, Kaidonis, & Smales, 2012; Roesch-ramos et al., 2014)

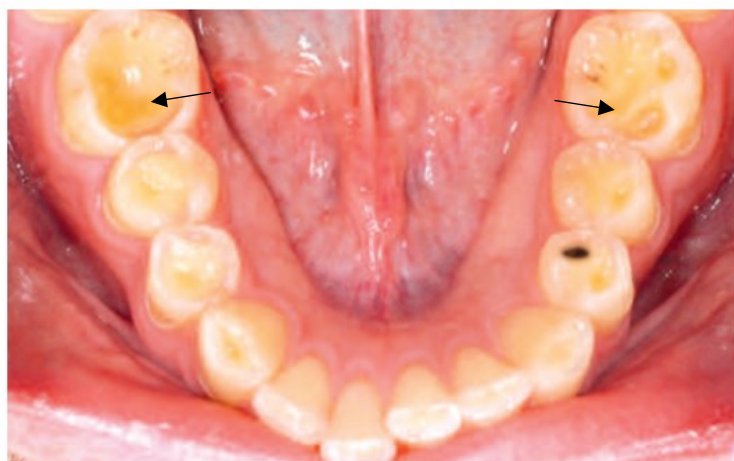
A erosão dentária pode agravar-se devido aos processos de desgaste mecânico, através de fontes de ácido exógeno. Assim sendo, a erosão acentua-se com a regurgitação do conteúdo gástrico. (Kontaxopoulou & Alam, 2015; Ranjitkar, Smales, et al., 2012)

As superfícies palatinas são as mais afetadas, visto que são as primeiras que contactam com o conteúdo regurgitado (Figura 4). (Kontaxopoulou & Alam, 2015)



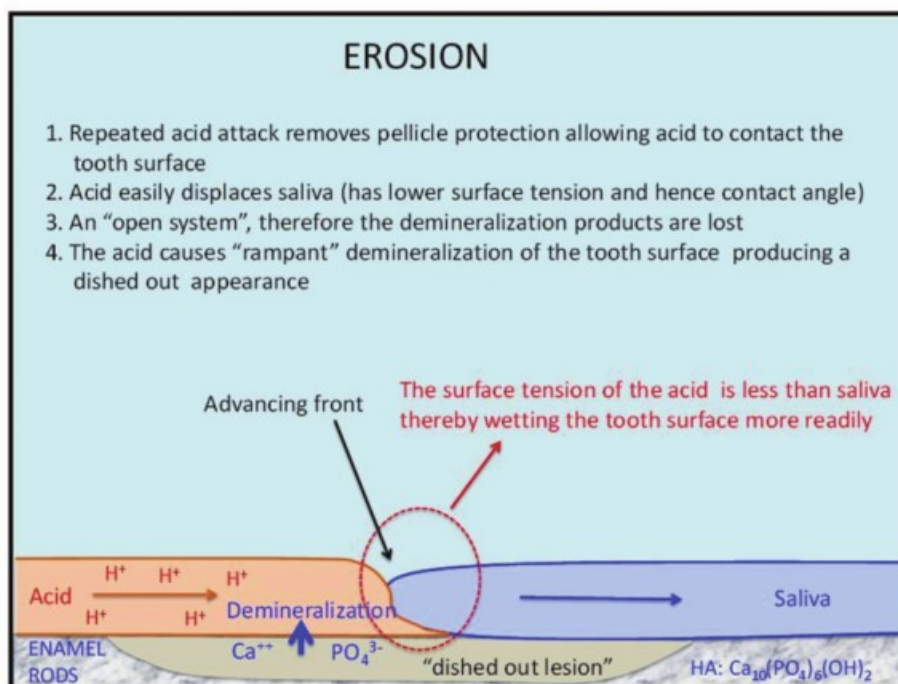
**Figura 5-** Resultado da erosão ao nível das superfícies palatinas no maxilar. (Kontaxopoulou & Alam, 2015)

Clinicamente, os dentes exibem um desgaste ao nível das superfícies oclusais verificando-se um aumento da translucidez incisal. (Kontaxopoulou & Alam, 2015; Ranjitkar, Smales, et al., 2012)



**Figura 6-** Erosão dentária prolongada provoca perda severa do esmalte e dentina nas superfícies oclusais dos molares inferiores. (Kontaxopoulou & Alam, 2015)

O diagnóstico das lesões de erosão baseia-se no exame clínico intraoral. Uma abordagem preventiva evita a formação de lesões irreversíveis. (Kontaxopoulou & Alam, 2015; Ranjitkar, Kaidonis, et al., 2012)



**Figura 7-**Desmineralização do esmalte causada pelo ataque ácido. (Ranjitkar, Smales, et al., 2012)

Outro fator relevante que contribui para o desenvolvimento da erosão é a integridade do esmalte: um dente onde previamente o esmalte foi afetado está mais suscetível à ação do ácido. O ácido irá enfraquecer a superfície dentária, promovendo o aumento da suscetibilidade a forças mecânicas. (Marsicano et al., 2013; Ranjitkar, Smales, et al., 2012)

#### **1.5.4. Halitose**

Apesar da existência de relatos que comprovam que a halitose é uma consequência direta do RGE, não existe evidência dessa mesma relação. A causa de insucesso nas investigações deve-se à falta de realização de um exame oral preciso ou de um meio objetivo de comprovar o RGE como causa. Existe também a necessidade de excluir outros fatores etiológicos, nomeadamente a doença periodontal. (Niklander et al., 2017)

O risco de halitose aumenta com a severidade do RGE, mas a halitose pode resultar de uma ação direta do ácido sobre as mucosas orofaríngeas. (H. J. Lee et al., 2014)

### **1.5.5. Disfagia**

A disfagia consiste na sensação de dificuldade em deglutir que podendo ser acompanhada por dor. Os indivíduos que apresentam esta sintomatologia referem uma sensação de obstrução à passagem dos alimentos, primeiro dos alimentos sólidos e, numa segunda fase, dos líquidos. (Caruso et al., 2016)

Em estudos que avaliaram a prevalência de disfagia em indivíduos com esofagite erosiva verificou-se a existência de uma correlação entre os níveis de disfagia e a severidade da pirose, sendo que estes dois sintomas ocorrem em simultâneo na maioria dos indivíduos. A presença de pirose e o relato de disfagia por parte do indivíduo pode indicar a presença de refluxo. (Caruso et al., 2016; Mikami & Murayama, 2015)

Não existem evidências de que a disfagia possa indicar a existência de uma lesão esofágica ou da severidade da mesma. (Mikami & Murayama, 2015)

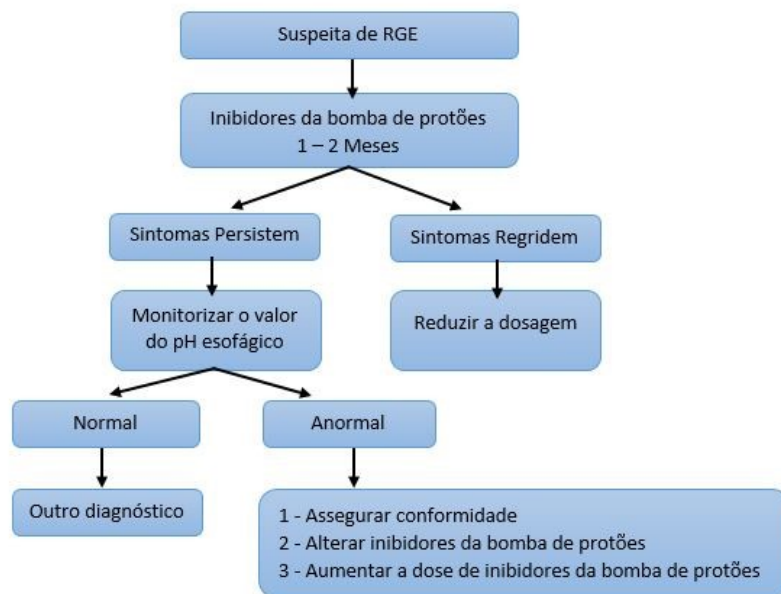
Existe uma relação entre as alterações do peristaltismo esofágico com a disfagia, pois este sintoma deriva da redução da capacidade de depuração esofágica. Os doentes que apresentam RGE referem que este é acompanhado por um aumento do fluxo salivar, associação que é explicada pelo facto de que a disfagia provoca a diminuição da deglutição e, conseqüentemente, o aumento da quantidade de saliva na cavidade oral. (Caruso et al., 2016; Mikami & Murayama, 2015)

## 1.6. Tratamento

Devido à complexidade que o RGE apresenta, é importante a instituição de um tratamento específico.

O tratamento do RGE consiste na administração de inibidores da bomba de prótons. Farmacologicamente, estes fármacos reduzem a acidez do suco gástrico, embora não previna o refluxo, mas proporciona melhorias significativas dos sintomas. Atualmente, o tipo de inibidor da bomba de prótons mais utilizado é o omeprazol, sendo o mais seguro e eficaz na redução dos sintomas. (Shirin, Matalon, Avidan, Broide, & Shirin, 2016; Slater & Rothenberg, 2017)

O tratamento com inibidores da bomba de prótons em indivíduos que apresentam sintomas persistentes de RGE é mais eficaz comparativamente com outros fármacos como, por exemplo, no caso dos antagonistas dos recetores de histamina (H<sub>2</sub>). (Slater & Rothenberg, 2017)



**Figura 8-** Tratamento do refluxo gastroesofágico com os inibidores da bomba de prótons. Adaptado de Naik & Vaezi, 2013

Os outros fármacos que auxiliam o tratamento do RGE são os antiácidos, devendo ser administrados de forma a neutralizar a acidez gástrica durante os episódios de refluxo, aliviando os sintomas. (López-Colombo et al., 2017; Shirin et al., 2016)

É recomendado evitar a utilização de medicamentos que provocam a redução da pressão do EEI e atuam como irritantes da mucosa do esôfago como alguns antibióticos, ou antidepressivos, as benzodiazepinas e os bloqueadores dos canais de cálcio. (López-Colombo et al., 2017; Shirin et al., 2016; Slater & Rothenberg, 2017)

A presença de sintomatologia severa e persistente, a ausência de resposta após a utilização da terapêutica farmacológica, a recorrência de episódios de refluxo, assim como situações mais complicadas podem requerer um tratamento cirúrgico. (Naik & Vaezi, 2013; Slater & Rothenberg, 2017)

A cirurgia anti-refluxo realizada por via laparoscópica é uma alternativa à terapêutica com inibidores da bomba de prótons, em indivíduos que apresentam graves episódios de refluxo e que não podem ser medicados durante um período prolongado, por apresentarem efeitos adversos. (Liu, Yang, Zheng, Dong, & Zheng, 2017).

Apesar do tratamento farmacológico e cirúrgico é importante a modificação do estilo de vida, como coadjuvante do tratamento farmacológico. Devem-se evitar os alimentos que reduzem a pressão do EEI, bem como a ingestão de alimentos ácidos e condimentados, de forma a minimizar o RGE. (Eusebi et al., 2017; López-Colombo et al., 2017)

Relativamente às manifestações observadas na cavidade oral, o Médico Dentista deve verificar as lesões de erosão, mas também deve prever uma grande variedade de complicações que podem levar à perda dos tecidos duros dentários, tais como a redução das coroas clínicas e alterações da morfologia anatômica. Tais mudanças podem gerar movimentações dentárias como extrusão, rotação, formação de diastemas ou até mesmo colapso da mordida. (Dunbar et al., 2016; Francavilla et al., 2015)

Deste modo, a alteração da oclusão verificada deve ser controlada, assim como o equilíbrio, a estabilização ou alterações dentárias estruturais de elevada severidade. (Kontaxopoulou & Alam, 2015)

As estratégias preventivas utilizadas, aquando da presença de erosão dentária, são consideradas como tratamento de eleição de forma a prevenir o aparecimento de novas lesões. O indivíduo deve proceder à toma da medicação antiácida, imediatamente após um episódio de refluxo ou de pirose. Também o uso de colutórios de pH neutro ou soluções neutras de fluoreto de sódio impedem a progressão das lesões existentes. Este deve ainda proceder a uma higiene cuidada e regular, utilizando mecanismos que possam estimular o fluxo salivar, evitando a progressão e o agravamento da erosão dentária. (Francavilla et al., 2015)

É importante referir que o tratamento do RGE deve ser feito previamente às restaurações dentárias, pois a contínua ação do conteúdo gástrico, irá afetar as restaurações com resina composta. Por esta razão, na maior parte das vezes, a reabilitação com uma prótese fixa é considerada como tratamento de eleição. (Hom & Vaezi, 2013; Kontaxopoulou & Alam, 2015)

Quando a lesão no dente resulta da associação entre erosão e abrasão, o doente deve ser instruído acerca dos métodos de escovagem, que devem ser mais frequentes e menos intensos. Relativamente à pasta dentífrica, esta deve ser a menos abrasiva possível, para que exista uma redução das forças abrasivas que agravam o efeito do ácido nas superfícies dentárias. (Kontaxopoulou & Alam, 2015)

Nos indivíduos que apresentem um fluxo salivar reduzido, verifica-se uma diminuição da capacidade tampão e do pH da saliva. Logo, existe a necessidade de estimular a produção de saliva, levando a melhorias na capacidade tampão da mesma. (Roesch-Ramos et al., 2014)

O tratamento do RGE é efetuado de forma gradual, iniciando-se pela modificação do estilo de vida do indivíduo, que deve ser complementado com a administração de medicamentos como os antiácidos que intensificam potenciais agentes farmacológicos e a cirurgia anti-refluxo. (Hunt et al., 2017; López-Colombo et al., 2017)

## **2. *Helicobacter Pylori* como fator de progressão do Refluxo Gastroesofágico**

O *helicobacter pylori* (*H. pylori*) é um bacilo gram-negativo sendo considerado um agente etiológico de patologias gastrointestinais, incluindo a gastrite crônica, as úlceras pépticas e o cancro gástrico. Porém, a relação entre a infecção por *H. pylori* e o RGE ainda provoca uma grande controvérsia. Não existe ainda evidência científica que sustente esta associação. (Franceschi, Tortora, Gasbarrini, & Gasbarrini, 2014)

A persistência da infecção por *H. pylori* atualmente ainda não se encontra bem definida, pois a maioria dos portadores desta bactéria são assintomáticos. A infecção por *H. pylori* contribui para 60% das doenças de etiologia gástrica. (Claire et al., 2017; Franceschi et al., 2014)

O ambiente ácido do estômago é considerado como o meio ideal para a colonização do *H. pylori*. O *H. pylori* não é um bacilo comensal do estômago, uma vez que provoca gastrite. O mecanismo de ação desta bactéria interfere com a secreção ácida pelo estômago, provocando assim dificuldades na absorção de nutrientes. (Franceschi et al., 2014; Silva, 2015)

Contudo, a existência de um possível efeito protetor por parte do *H. pylori* contra o RGE tem suscitado bastante interesse, uma vez que existem evidências que apontam para uma relação entre a prevalência e a incidência crescente da colonização de *H. pylori*. Na maioria dos estudos, a incidência de *H. Pylori* é maior em indivíduos que apresentam doenças esofágicas. (Hagymási & Tulassay, 2014)

## 2.1. Epidemiologia

O *H. pylori* encontra-se presente em 50% da população mundial, mas apesar da elevada prevalência, ainda não se conseguiu compreender, de uma forma clara, a sua transmissão. O único facto aceite é que o *H. pylori* só consegue atingir a mucosa gástrica por via oral, pois é considerado um microrganismo não-invasivo. (Franceschi et al., 2014; Payão, 2016)

A incidência de *H. pylori* entre os adultos é de aproximadamente 30% nos Estados Unidos e noutros países desenvolvidos. Esta percentagem aumenta exponencialmente na maioria dos países em desenvolvimento, onde a taxa de incidência é superior a 80%. Esta diferença justifica-se pela melhoria nas condições de higiene existentes nos países desenvolvidos. (Ford & Axon, 2010; Kyburz Andreas, 2017)

O *H. pylori* apresenta uma associação com a idade, pois geralmente este bacilo é adquirido na infância. É necessário ter em conta outros fatores de risco para a colonização de *H. pylori*. A baixa incidência constatada em crianças nos países desenvolvidos, atualmente, deve-se, pelo menos em parte, à redução da colonização materna e ao crescente uso de antibióticos. (Aksit Bıçak et al., 2017; Kyburz Andreas, 2017)

Não existe uma diferença na taxa de prevalência entre géneros, embora o sexo feminino apresente taxas de reinfeção superiores comparativamente com o sexo masculino. (Bor et al., 2017)

O ser humano é considerado o único reservatório de *H. pylori*. As crianças podem adquiri-lo através dos seus pais, sendo mais frequente a via de transmissão materna, ou até mesmo através de outras crianças. A transmissão tanto pode ocorrer através da via fecal-oral ou da via oral-oral, existindo ainda alguma controvérsia. (Bor et al., 2017)

A cavidade oral é considerada a região extragástrica de maior relevância para a epidemiologia do *H. pylori*, pois a regurgitação do suco gástrico pode contaminar a cavidade oral permitindo a colonização por este bacilo. Além disso, a terapêutica de

erradicação do *H. pylori* por via sistémica não procede à eliminação da placa bacteriana o que possibilita que a cavidade oral possa ser o reservatório deste bacilo. (Aksit Bıcak et al., 2017; Bor et al., 2017)

A mortalidade associada à infeção por *H. pylori* ainda não apresenta um valor exato, mas é relativamente baixa, aproximadamente 2.4%. Este valor deve-se às complicações associadas à infeção como a perfuração da úlcera gástrica, ao linfoma de MALT e o cancro gástrico. (Bor et al., 2017; Ford & Axon, 2010; Kyburz Andreas, 2017)

## 2.2. Associação com a doença do Refluxo Gastroesofágico

Os efeitos gerados pelo *H. pylori* no RGE são complexos. Quando a infecção por *H. pylori* ocorre no antro gástrico verifica-se um aumento na produção de ácido gástrico. Deste modo, a erradicação de *H. pylori* está correlacionada com uma melhoria significativa nos sintomas associados ao refluxo. (Campbell, Kilty, Hutton, & Bonaparte, 2017)

É possível que o *H. pylori* possa contribuir para a esofagite no RGE através de três mecanismos potenciais:

1. A infecção pelo *H. pylori* pode causar uma predisposição para o desenvolvimento do RGE, através do aumento da secreção de ácido gástrico;
2. O *H. pylori* pode provocar o aparecimento de uma lesão esofágica que afeta diretamente o epitélio do esôfago distal ou como parte do esôfago de Barrett;
3. O *H. pylori* pode conduzir à formação de lesões esofágicas, através da ação de substâncias nocivas, como o aumento secreção de gastrina e consequente diminuição de somatostatina presentes no suco gástrico. (Grande et al., 2014; Vasapolli, Malfertheiner, & Kandulski, 2016)

O tratamento da infecção por *H. pylori* incide maioritariamente na supressão da secreção de ácido gástrico, já que o *H. pylori* influencia a secreção do ácido gástrico, sendo este um mecanismo pelo qual a infecção contribui para a progressão do refluxo. (Claire et al., 2017)

A terapêutica de primeira linha na erradicação do *H. pylori* é a terapêutica sequencial, onde são utilizados os inibidores da bomba de prótons juntamente com amoxicilina nos primeiros cinco dias, seguido de inibidores da bomba de prótons, claritromicina, metranidazol ou tinidazol nos cinco dias seguintes. Comparativamente com outras terapêuticas convencionais, a terapêutica sequencial aparenta ser mais económica, apresenta uma elevada taxa de eficácia e não condiciona os efeitos adversos. Contudo, a resistência antibiótica é o principal fator de insucesso da terapêutica, sendo necessário implementar medidas que visam aumentar a adesão ao tratamento,

nomeadamente, fármacos que apresentem reduzidos efeitos secundários. (Shirin et al., 2016)

O efeito protetor do *H. pylori* no RGE encontra-se associado ao tipo de lesão gástrica existente. A infeção gástrica pelo *H. pylori* predominante antral pode provocar um aumento na acidez gástrica e o desenvolvimento de úlceras duodenais, enquanto a pangastrite ou gastrite com predominância no corpo apresenta uma secreção ácida reduzida. A diminuição do ácido gástrico e o conseqüente aumento da gastrina provocam o aumento de pressão do EEI. Esta condição pode explicar a relação inversa entre a infeção por *H. pylori* e o RGE. (Campbell et al., 2017; Waldum, Kleveland, & Sørdal, 2016)

O *H. pylori* limita a exposição direta ao ácido, movendo-se sobre a camada de muco que recobre as células epiteliais que segregam bicarbonato para criar um ambiente mais alcalino. O *H. pylori* apresenta uma elevada atividade de urease produzindo amónia. Esta produz um meio alcalino envolvendo o *H. pylori* protegendo-se contra a ação direta do ácido. Pelas razões mencionadas anteriormente, o *H. pylori* é uma bactéria que se encontra bem adaptada ao ambiente do estômago. (Talebi Bezzmin Abadi, 2017; Waldum et al., 2016)

### 3. Associação da doença periodontal com o *Helicobacter pylori*

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, que tem como etiologia a placa bacteriana, levando à perda dos tecidos de suporte do dente. As lesões do periodonto são, na sua maioria, causadas por uma resposta imuno-inflamatória como resposta a bactérias periodontopatogênicas existentes na placa bacteriana. (Winning & Linden, 2017)

O número de microrganismos aumenta com o desenvolvimento da periodontite, podendo-se detectar a presença de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Fusobacterium periodonticum*, congregados com linhagens de *H. pylori*. (Adler et al., 2014; Aksit Bıcak et al., 2017)

Os elevados índices de *H. pylori* entre os microrganismos isolados da cavidade oral, da saliva e da placa bacteriana faz com que este microrganismo seja considerado como um constituinte da microbiota oral. (Adler et al., 2014; Salehi, Aboei, Naghsh, Hajisadeghi, & Ajami, 2013)

A cavidade oral é considerada um reservatório para o *H. pylori*. A não eliminação deste microrganismo pode gerar a recolonização e, posteriormente, a reincidência no estômago. Deste modo, deve proceder-se à eliminação do *H. pylori*, com o intuito de evitar a futura recolonização gástrica. (Karczewska et al., 2004)

### 3.1. Etiopatogenia da doença periodontal

A doença periodontal (DP) e a infecção por *H. pylori* são consideradas as infecções mais comuns, afetando mais de metade da população mundial. As taxas de incidência de ambas são mais elevadas nos países em desenvolvimento do que nos países desenvolvidos. Este facto pode ser relacionado com a falta de informação sobre saúde oral, as condições de vida e os níveis de higiene oral, a contaminação da água de consumo e a sobrelotação. (Nisha, Nandakumar, Shenoy, & Janam, 2014)

A DP é uma patologia inflamatória que afeta os tecidos de suporte do dente devido à interação de bactérias patogénicas com componentes da resposta imunitária do hospedeiro associado a fatores de risco ambientais e genéticos. (Otomo-Corgel, Pucher, Rethman, & Reynolds, 2012)

O *H. Pylori* pode sobreviver em bolsas periodontais, o que permite a existência de um ambiente favorável para o crescimento de microrganismos micro-aerófilos e anaeróbios. A taxa de reinfeção, após o tratamento de erradicação do *H. pylori* na mucosa gástrica, sugere a importância da cavidade oral no processo de transmissão, uma vez que a placa bacteriana proporciona um ambiente inacessível à terapia utilizada na erradicação da infecção por *H. pylori*. Deste modo, a reinfeção gástrica ocorre devido à recolonização da placa bacteriana, que pode conter este microrganismo como resultado do RGE. (Sujatha, Jalihal, & Sharma, 2015)

De destacar que o *H. pylori* presente na placa bacteriana se encontra protegido contra a ação terapêutica de antibióticos sistémicos administrados no tratamento do distúrbio gástrico. (Sujatha et al., 2015; Zheng et al., 2014)

A microbiota periodontal é responsável pelo desenvolvimento de doenças periodontais, uma vez que é considerada altamente complexa devido à existência de espécies de microrganismos que promovem a colonização da cavidade oral. (Anand, Kamath, & Anil, 2014; Otomo-Corgel et al., 2012)

As espécies patogénicas podem aumentar significativamente em termos de frequência e número em indivíduos com periodontite, imunodeprimidos ou com défice de higiene oral. Deste modo, os microrganismos patogénicos presentes na microbiota associada à periodontite, apresentam um elevado risco para o desenvolvimento de

infecções em diferentes regiões do corpo, particularmente em indivíduos imunocomprometidos. (Anand et al., 2014; Nisha et al., 2014; Winning & Linden, 2017)

O controle mecânico do biofilme bacteriano, eliminando os microrganismos patogênicos periodontais da cavidade oral, impede assim a progressão da doença. No entanto, a eliminação de espécies como o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* das bolsas periodontais é por vezes difícil de se conseguir. (Hu et al., 2016; Vieira Colombo et al., 2015)

Ainda não é possível confirmar se a presença de microrganismos como *H. pylori* na cavidade oral está associada à colonização a longo prazo, ou se a sua presença é transitória devido ao RGE. (Vieira Colombo et al., 2015)

### 3.2. Progressão da doença periodontal

A evolução da DP é influenciada por vários fatores como por exemplo: os microrganismos patogênicos existentes no biofilme, a resposta do hospedeiro ou os antecedentes sistêmicos do indivíduo afetado. (Salehi et al., 2013)

A suscetibilidade do hospedeiro deve-se a um defeito na resposta inflamatória, imunitária ou reparadora-remodeladora. A resposta do hospedeiro como a inflamação e a reparação têm relevância no tratamento da doença periodontal, mas a falta de especificidade indica que estes são fatores de suscetibilidade secundários. (Salehi et al., 2013; Yucel-Lindberg & Båge, 2013)

A suscetibilidade do hospedeiro depende da capacidade de produzir anticorpos eficazes perante uma agressão microbiana específica. As bactérias responsáveis pela DP ativam células plasmáticas, presentes no tecido gengival, levando o sistema imune do hospedeiro a produzir imunoglobulinas específicas como a IgG1 e IgG2. O nível de anticorpos presentes num indivíduo com DP encontra-se elevado, no entanto a sua capacidade funcional é reduzida. (Fermin A. Carranza, Jr., 1993; Lindhe, 2015)

Fatores como o controlo da diabetes insulínica e os hábitos tabágicos são fundamentais na avaliação do risco da DP uma vez que apresentam uma tendência para o agravamento da mesma. Estes fatores podem não ser os determinantes principais da suscetibilidade num hospedeiro com uma resposta imunológica ineficaz, relativamente aos microrganismos da placa bacteriana. (Ellie T, Jenny, Gregory J, Clovis M, & Mary P, 2016)

O consumo de tabaco está associado ao aumento da perda óssea alveolar, ao desenvolvimento de bolsas periodontais e até mesmo à perda de dentes, pois é considerado um fator de risco para a progressão da DP. O tabaco possui um efeito cumulativo. Deste modo, quanto maior a duração da exposição ao fumo do tabaco, maior será a destruição periodontal. (Ellie T et al., 2016)

A Diabetes mellitus é também considerada um fator de risco para o desenvolvimento da DP, pois o baixo controlo glicémico contribui para uma elevada prevalência e severidade da DP. (Ellie T et al., 2016)

A resposta do hospedeiro, seja ela benéfica ou prejudicial, é fundamental na determinação da suscetibilidade para a DP podendo variar individualmente. A resposta imunitária é considerada a fonte mais provável de variação do hospedeiro, sendo o fator primordial na etiopatogenia da DP. (Fermin A. Carranza, Jr., 1993)

A resposta inflamatória do hospedeiro é regulada pelo aumento da concentração de prostaglandinas e citocinas inflamatórias, como a Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (Yucel-Lindberg & Båge, 2013)

### **3.3. Manifestações clínicas da doença periodontal**

As manifestações clínicas da DP dependem da ação dos microrganismos presentes na placa bacteriana e dos mecanismos de defesa do hospedeiro. (Otomo-Corgel et al., 2012)

Após a exposição a microrganismos presentes na placa bacteriana, verificam-se alterações ao nível do complexo vascular gengival, no tecido conjuntivo e no epitélio juncional. Este apresenta um infiltrado de polimorfonucleares. As alterações que ocorrem no epitélio juncional, associadas a alterações vasculares como a vasodilatação, o aumento do número de vasos e modificações na permeabilidade das paredes dos vasos, são responsáveis pela hemorragia. (Lopez R, 2017)

A hemorragia à sondagem é considerada um fator preditor da periodontite juntamente com os sinais de inflamação. (Botero & Bedoya, 2010; Lopez R, 2017)

A periodontite caracteriza-se pelo desenvolvimento das bolsas periodontais com perda de inserção clínica, rapidez na progressão da doença e a presença de inflamação dos tecidos periodontais. (Otomo-Corgel et al., 2012)

Radiograficamente, podemos verificar que existe perda do suporte ósseo em todos os casos de periodontite, aumentando com a severidade da doença. (Lyons & Darby, 2017)

A ausência de dor na doença periodontal é uma das razões pelas quais os pacientes não procuram tratamento, quer num estágio inicial quer num estágio mais avançado da doença, o que permite a sua progressão para uma fase irreversível. (Ferreira et al., 2017; Lyons & Darby, 2017)

Deste modo, o exame clínico periodontal possibilita a avaliação das condições dos tecidos gengivais e dos tecidos de suporte, facilitando o diagnóstico. (Lyons & Darby, 2017)

#### 4. A doença periodontal e o Refluxo Gastroesofágico

Um dos fatores que contribui para o desenvolvimento de periodontite crónica é o RGE, uma vez que provoca modificações na cavidade oral através da alteração da função da saliva. A saliva é um dos mecanismos de defesa do periodonto. No entanto, a saliva também atua como um antiácido endógeno contra o RGE. (Adachi et al., 2016)

A saliva possui proteínas necessárias para proteger os epitélios orais contra os microrganismos patogénicos e para a manutenção da homeostasia oral. Do mesmo modo, a redução do fluxo salivar resulta na diminuição dos mecanismos de autodefesa oral. Portanto, a xerostomina resultante do RGE influencia o desenvolvimento da periodontite bem como a proliferação de bactérias na cavidade oral. (Slater & Rothenberg, 2017; J Y Song, Kim, Cho, & Kim, 2014)

É importante referir que, nos indivíduos com RGE, o grau de atrofia da mucosa gástrica é significativamente maior em indivíduos com DP, comparativamente com aqueles que não possuem a doença. A principal causa de atrofia da mucosa gástrica é a infeção prolongada por *H. pylori*. (Adachi et al., 2016)

O *H. pylori* possui a capacidade de co-agregar microrganismos responsáveis pela colonização da cavidade oral como o *Fusobacterium nucleatum* e o *Fusobacterium periodonticum* em indivíduos com DP. Assim, confirma-se o facto de que a placa bacteriana é um reservatório para o *H. pylori*. A DP auxilia na colonização do *H. pylori* no biofilme subgingival, servindo como reservatório, ajudando a recolonização e favorecendo a reinfeção da mucosa gástrica. A presença de *H. pylori* na placa bacteriana apresenta variações, que podem ocorrer através do RGE. (Karczewska et al., 2004; Lauritano et al., 2015; Sujatha et al., 2015)

Uma das manifestações da DP é a perda de dentes. Esta apresenta uma associação com o RGE. A perda dentária leva à deterioração da função mastigatória, o que resulta num desequilíbrio na ingestão dietética e na redução da biodisponibilidade de nutrientes e consequentemente a distúrbios gastrointestinais. Os indivíduos

desdentados parciais e/ou totais, como apresentam uma redução na eficácia mastigatória, vêm afetada a ingestão de nutrientes, o que leva ao desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais. (Adachi et al., 2016)

O RGE apresenta várias manifestações a nível da cavidade oral. De acordo com a tabela 1, constata-se a existência de uma associação entre a periodontite e o RGE. (E, Vinesh et al., 2016)

**Tabela 2-** Manifestações orais em indivíduos com RGE. (E, Vinesh et al., 2016)

<b>Manifestações Oraís</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentagem de ocorrência</b>
<b>Erosão dentária</b>	63	44.6
<b>Periodontite</b>	36	25.5
<b>Gengivite</b>	14	9.9
<b>Eritema Gengival</b>	8	5.7

Song *et al* (2014), no seu estudo, determinou a existência de uma correlação patogénica entre a periodontite crónica e a presença de RGE, pois todos os indivíduos com DP associada ao RGE apresentaram um efeito terapêutico mais acentuado, em comparação com o tratamento isolado para a periodontite crónica. Assim, o RGE pode ser considerado como um fator de risco independente para a periodontite crónica. (Adachi et al., 2016; Song et al., 2014)

**Tabela 3-** Comparação de doenças gastrointestinais em indivíduos com e sem periodontite crónica. Adaptado de Song et al, 2014

<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b>Periodontite crónica</b>	<b>Sem periodontite crónica</b>
<b>RGE</b>	80	28
<b>Dispepsia</b>	51	37
<b>Síndrome do intestino irritável</b>	14	18

De acordo com a análise efetuada no estudo de Song *et al* (2014), a tabela 3 revela uma forte incidência de RGE, cerca de 80%, nos doentes com periodontite crónica. (Song et al., 2014)

Uma vez que a cavidade oral é considerada como o reservatório primário extragástrico para o *H. pylori*, tanto a placa bacteriana como a saliva estão relacionadas com os processos de recolonização e reinfeção por este bacilo. Portanto, todas as medidas implementadas no controlo e prevenção da placa bacteriana devem ser utilizadas como complemento do tratamento dos distúrbios gastroesofágicos associados à infeção por *H. pylori*. (Lauritano et al., 2015; Song et al., 2014)

### III - CONCLUSÃO

Embora não seja possível prevenir o Refluxo Gastroesofágico, os sinais e sintomas a ele associados podem ser evitados e minimizados.

Apesar da sua elevada prevalência, da complexidade fisiológica, da falta de especificidade dos sintomas aliados à controvérsia do diagnóstico e tratamento, verifica-se que estes requerem um maior número de evidência científica.

Assim, futuramente, devem ser realizados estudos longitudinais que demonstrem uma nova abordagem. É imprescindível esclarecer quais as medidas a tomar face à progressão do refluxo associado à infeção por *Helicobacter pylori*, uma vez que não existe um consenso nas vantagens e desvantagens das várias terapêuticas existentes.

A Doença Periodontal é considerada uma patologia que requer prevenção e tratamento adequado, pois as taxas de incidência e prevalência na população são cada vez mais elevadas, o que leva a um aumento nos custos médicos dos doentes diagnosticados com a mesma.

Numa era em que a prevenção é considerada uma premissa de extrema importância, os Médicos Dentistas, em conjunto com os Médicos Assistentes, devem despistar a existência de uma correlação entre o desenvolvimento de periodontite em doentes com Refluxo Gastroesofágico. Contudo, a presença de refluxo gastroesofágico pode ser considerado um fator de risco da periodontite crónica.

O facto de existir uma elevada prevalência de Refluxo Gastroesofágico em doentes com Doença Periodontal comparativamente com os indivíduos sem a doença, leva a que seja imperativo a realização de novos estudos clínicos capazes de reproduzir a prevalência desta associação.

Em suma, apesar de ser comprovada a existência da associação entre estas duas patologias, as medidas preventivas devem ser reforçadas, estabelecendo um tratamento eficaz do Refluxo Gastroesofágico, de forma a prevenir a progressão da Doença Periodontal.

#### IV – BIBLIOGRAFIA

- Adachi, K., Mishiro, T., Tanaka, S., Yoshikawa, H., & Kinoshita, Y. (2016). A Study on the Relationship between Reflux Esophagitis and Periodontitis. *Internal Medicine*, 55(18), 2523–2528. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6898>
- Adler, I., Muiño, A., Aguas, S., Harada, L., Diaz, M., Lence, A., Denninghoff, V. (2014). Helicobacter pylori and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World Journal of Gastroenterology*, 20(29), 9922–9935. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9922>
- Aksit Bicak, D., Akyuz, S., Kıratlı, B., Usta, M., Urganci, N., Alev, B., Sahin, F. (2017). The investigation of Helicobacter pylori in the dental biofilm and saliva samples of children with dyspeptic complaints. *BMC Oral Health*, 17(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0361-x>
- Anand, P. S., Kamath, K. P., & Anil, S. (2014). Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in Helicobacter pylori infection. *World Journal of Gastroenterology*, 20(19), 5639–5653. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5639>
- Boeckxstaens, G. E. (2014). Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 43(1), 15–25 <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.11.001>
- Boeckxstaens, G., El-Serag, H. B., Smout, A. J. P. M., & Kahrilas, P. J. (2014). Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*, 63(7), 1185–1193. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306393>
- Bor, S., Kitapcioglu, G., & Kasap, E. (2017). Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of Helicobacter pylori. *World Journal of Gastroenterology*, 23(3), 525–532. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.525>
- Botero, J. E., & Bedoya, E. (2010). Determinantes del Diagnóstico Periodontal. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología Y Rehabilitación Oral*, 3(2), 94–99. [https://doi.org/10.1016/S0718-5391\(10\)70049-5](https://doi.org/10.1016/S0718-5391(10)70049-5)
- Campbell, R., Kilty, S. J., Hutton, B., & Bonaparte, J. P. (2017). The Role of *Helicobacter pylori* in Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review and

- Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 156(2), 255–262.  
<https://doi.org/10.1177/0194599816676052>
- Caruso, A. A., Del Prete, S., Ferrara, L., Serra, R., Telesca, D. A., Ruggiero, S., Sivero, L. (2016). Relationship between gastroesophageal reflux disease and Ph nose and salivary: Proposal of a simple method outpatient in patients adults. *Open Medicine (Poland)*, 11(1), 381–386. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0069>
- Casale, M., Sabatino, L., Moffa, A., Capuano, F., Luccarelli, V., Vitali, M., Salvinelli, F. (2016). Breathing training on lower esophageal sphincter as a complementary treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(21), 4547–4552.
- Choung, R. S., Richard Locke, G., Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., & Talley, N. J. (2017). Multiple functional gastrointestinal disorders linked to gastroesophageal reflux and somatization: A population-based study. *Neurogastroenterology & Motility*, (June 2016), e13041. <https://doi.org/10.1111/nmo.13041>
- Ciorba, A., Bianchini, C., Zuolo, M., & Feo, C. V. (2015). Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World Journal of Clinical Cases*, 3(2), 102–11. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.102>
- Claire Alexandra Zhen Chew, Tong Fong Lye, Daphne Ang, T. L. A. (2017). The diagnosis and management of H . pylori infection in Singapore HOW RELEVANT IS THIS TO MY. *Singapore Med Journal*, 58(5), 234–240.  
<https://doi.org/10.11622/smedj.2017037>
- Deppe, H., Mücke, T., Wagenpfeil, S., Kesting, M., Rozej, A., Bajbouj, M., & Sculean, A. (2015). Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health*, 15(1), 84.  
<https://doi.org/10.1186/s12903-015-0069-8>
- Dunbar, K. B., Agoston, A. T., Odze, R. D., Huo, X., Pham, T. H., CIPHER, D. J., Spechler, S. J. (2016). Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *Jama*, 315(19), 2104–2112.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>

- E, Vinesh;KMK Masthan, M Sathish Kumar, S Marytresia Jeyapriya, Aravindha Babu, M. T. (2016). ORIGINAL RESEARCH A Clinicopathologic Study of Oral Changes in Gastroesophageal Reflux Disease , Gastritis , and Ulcerative Colitis. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 17(November), 943–947.
- El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63(6), 871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
- Ellie T, K., Jenny, L., Gregory J, S., Clovis M, F. J., & Mary P, C. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 71, 22–51.
- Eusebi, L. H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., & Ford, A. C. (2017). Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*, [gutjnl-2016-313589](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>
- Fermin A. Carranza, Jr., D. O. (1993). *Periodontologia clínica de Gilckman* (7ª Edición). México.
- Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., Martins, C. C., & Paiva, S. M. (2017). Impact of periodontal disease on quality of life: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, (10). <https://doi.org/10.1111/jre.12436>
- Ford, A. C., & Axon, A. T. R. (2010). Epidemiology of Helicobacter pylori infection and Public Health Implications. *Helicobacter*, 15(SUPPL. 1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x>
- Francavilla, R., Ciullo, C., & Cafagno, C. (2015). The most common errors in the management of gastroesophageal reflux. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(Suppl 2), A32. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-S2-A32>
- Franceschi, F., Tortora, A., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2014). Helicobacter pylori and Extragastric Diseases. *Journal of Gastroenterology*, 19, 52–58. <https://doi.org/10.1111/hel.12159>
- Grande, M., Lisi, G., De Sanctis, F., Grande, S., Esser, A., Campanelli, M., Villa, M. (2014). Does a relationship still exist between gastroesophageal reflux and

- Helicobacter pylori in patients with reflux symptoms? *World Journal of Surgical Oncology*, 12(1), 375. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-375>
- Gyawali, C. P., Roman, S., Bredenoord, A. J., Fox, M., Keller, J., Pandolfino, J. E., Savarino, E. (2017). Classification of esophageal motor findings in gastroesophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterology & Motility*, (April), e13104. <https://doi.org/10.1111/nmo.13104>
- Hagymási, K., & Tulassay, Z. (2014). Helicobacter pylori infection : New pathogenetic and clinical aspects. *World Journal of Gastroenterology*, 20(21), 6386–6399. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6386>
- Herregods, T. V. K., Bredenoord, A. J., & Smout, A. J. P. M. (2015). Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: New understanding in a new era. *Neurogastroenterology and Motility*, 27(9), 1202–1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>
- Hom, C., & Vaezi, M. F. (2013). Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 42(1), 71–91. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.11.004>
- Hu, Z., Zhang, Y., Li, Z., Yu, Y., Kang, W., & Han, Y. (2016). Effect of Helicobacter pylori infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Oncotarget*, 7(41), 66700–12. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11449>
- Hunt, R., Canada, U. K., Armstrong, D., Katelaris, P., Afihene, M., Bane, A., Khan, A. (2017). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease, 51(6), 467–478. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>
- Kang, J. H.-E., & Kang, J. Y. (2015). Lifestyle measures in the management of gastroesophageal reflux disease: clinical and pathophysiological considerations. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 6(2), 51–64. <https://doi.org/10.1177/2040622315569501>

- Karczewska, E., Guzik, T. J., Kapera, P., Targosz, A., Konturek, S. J., & Loster, B. (2004). Association of the Presence the Helicobacter Pylori in. *Journal of Phsyiology and Pharmacology*, 105–115.
- Kontaxopoulou, I., & Alam, S. (2015). Risk Assessment for Tooth Wear. *Primary Dental Journal*, 4(3), 25–29. <https://doi.org/10.1308/205016815815944641>
- Kyburz Andreas, M. A. (2017). Helicobacter pylori and Extragastric Diseases. *Springer International Publishing*, 325–347. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6>
- Lauritano, D., Cura, F., Candotto, V., Gaudio, R. M., Mucchi, D., & Carinci, F. (2015). Periodontal pockets as a reservoir of helicobacter pylori causing relapse of gastric ulcer: A review of the literature. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 29(3), 123–126.
- Lee, H. J., Kim, H. M., Kim, N., Oh, J. C., Jo, H. J., Lee, J. T., Lee, J. Y. (2014). Association between halitosis diagnosed by a questionnaire and halimeter and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 20(4), 483–490. <https://doi.org/10.5056/jnm14052>
- Lee Sub Hong, N. K. C. and L. J. K. (2017). The Effect of Acute Stress on Esophageal Motility and Gastroesophageal Reflux in Healthy Humans. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 23(1), 1–8.
- Lindhe, J. and L. P. N. (2015). *Clinical periodontology anda Implant Dentistry*. (J. W. & S. Ltd, Ed.) (6<sup>a</sup> Ed.).
- Liu, J., Yang, Y., Zheng, C., Dong, R., & Zheng, S. (2017). Surgical outcomes of different approaches to esophageal replacement in long-gap esophageal atresia. *Medicine*, 21(April).
- Loke, C., Lee, J., Sander, S., Mei, L., & Farella, M. (2016). Oral Rehabilitation Factors affecting intra-oral pH – a review. *Journal of Oral Rehabilitation*, (14). <https://doi.org/10.1111/joor.12429>
- López-Colombo, A., Pacio-Quiterio, M. S., Jesús-Mejenes, L. Y., Rodríguez-Aguilar, J. E. G., López-Guevara, M., Montiel-Jarquín, A. J., Ávila-Jiménez, L. (2017). Factores de riesgo asociados a recaída de enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes de primer nivel de atención exitosamente tratados con inhibidor de la

- bomba de protones. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*, 82(2), 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.09.001>
- Lopez R, B. V. (2017). Periodontal disease classifications revisited. *European Journal of Oral Sciences*, 385–389. <https://doi.org/10.1111/eos.12227>
- Lyons, K. M., & Darby, I. (2017). Interdisciplinary periodontics: the multidisciplinary approach to the planning and treatment of complex cases. *Periodontology 2000*, 74(1), 7–10. <https://doi.org/10.1111/prd.12187>
- Mantegazza, C., Angiero, F., & Zuccotti, G. V. (2016). Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 3: Ulcerative colitis and gastroesophageal reflux disease. *European Journal of Paediatric Dentistry: Official Journal of European Academy of Paediatric Dentistry*, 17(3), 248–250.
- Marsicano, J. a, de Moura-Grec, P. G., Bonato, R. C. S., Sales-Peres, M. D. C., Sales-Peres, A., & Sales-Peres, S. H. D. C. (2013). Gastroesophageal reflux, dental erosion, and halitosis in epidemiological surveys: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(2), 135–41. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835ae8f7>
- Menezes, M. A., & Herbella, F. A. M. (2017). Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *World Journal of Surgery*, 41(7), 1666–1671. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3952-4>
- Mikami, D. J., & Murayama, K. M. (2015). Physiology and Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgical Clinics of North America*, 95(3), 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.02.006>
- Moreira, A., Moraes-filho, J. P. P., Nasi, A., Eisig, J. N., Rodrigues, T. N., Barbutti, R. C., Chinzon, D. (2014). Influência do teste de esforço no Refluxo gastroesofágico em portadores de doença do Refluxo Gastro esofágico. *Brazilian Oral Research*, 27(1), 3–8.
- Moretto, G., Pupo, Y., Bueno, A., & Araujo, F. (2016). Prosthetic Rehabilitation of a Patient With Gastroesophageal Reflux Disease: Five-Year Follow-up. *Operative Dentistry*, 41(2), 132–137. <https://doi.org/10.2341/14-297-O>

- Naik, R. D., & Vaezi, M. F. (2013). Extra-esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? *Current Gastroenterology Reports*, 15(4), 318. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0318-4>
- Niklander, S., Veas, L., Barrera, C., Fuentes, F., CHIappini, G., & Marshall, M. (2017). Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Brazilian Oral Research*, 31, 1–9. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0014>
- Nisha, K. J., Nandakumar, K., Shenoy, K. T., & Janam, P. (2014). Periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection: a community-based study using serology and rapid urease test. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 7(1), 37–45. <https://doi.org/10.1111/jicd.12122>
- On, Z. X., Grant, J., Shi, Z., Taylor, A. W., Wittert, G. A., Tully, P. J., Martin, S. (2016). The association between gastroesophageal reflux disease (GERD) with sleep quality, depression and anxiety in a cohort study of Australian men. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. <https://doi.org/10.1111/jgh.13650>
- Otomo-Corgel, J., Pucher, J. J., Rethman, M. P., & Reynolds, M. A. (2012). State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3 SUPPL.), 20–28. [https://doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70006-4](https://doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70006-4)
- Palmiero, F. D. E. G. M., & Mosca, I. E. F. (2006). Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux. *Otorhinolaryngol Italy*, 241–246.
- Payão, S. L. M. (2016). *Helicobacter pylori* and its reservoirs: A correlation with the gastric infection. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 7(1), 126. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i1.126>
- Ranjitkar, S., Kaidonis, J. A., & Smales, R. J. (2012). Gastroesophageal reflux disease and tooth erosion. *International Journal of Dentistry*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/479850>

- Ranjitkar, S., Smales, R. J., & Kaidonis, J. A. (2012). Oral manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06945.x>
- Rebecchi, F., Allaix, M. E., Patti, M. G., Schlottmann, F., & Morino, M. (2017). Gastroesophageal reflux disease and morbid obesity: To sleeve or not to sleeve? *World Journal of Gastroenterology*, 23(13), 2269. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2269>
- Roesch-Ramos, L., Roesch-Dietlen, F., Remes-Troche, J. M., Romero-Sierra, G., Mata-Tovar Cde, J., Azamar-Jacome, A. A., & Barranca-Enriquez, A. (2014). Dental erosion, an extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux disease. The experience of a center for digestive physiology in Southeastern Mexico. *Rev Esp Enferm Dig*, 106(2), 92–97.
- Romano, C., & Cardile, S. (2014). Gastroesophageal reflux disease and oral manifestations. *Italian Journal of Pediatrics*, 40(Suppl 1), 2014. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0421.Epub>
- Salehi, M. R., Aboei, M. S., Naghsh, N., Hajisadeghi, S., & Ajami, E. (2013). A Comparison in Prevalence of Helicobacter pylori in the Gengival Crevicular Fluid from Subjects with Periodontitis and Healthy Individuals using Polymerase Chain Reaction. *Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 7(4), 238–243. <https://doi.org/10.5681/joddd.2013.038>
- Savarino, E., de Bortoli, N., De Cassan, C., Della Coletta, M., Bartolo, O., Furnari, M., Savarino, V. (2016). The natural history of gastro-esophageal reflux disease: A comprehensive review. *Diseases of the Esophagus*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/dote.12511>
- Sethi, S., & Richter, J. E. (2017). Diet and gastroesophageal reflux disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 1. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000337>
- Shirin, D., Matalon, S., Avidan, B., Broide, E., & Shirin, H. (2016). Real-world Helicobacter pylori diagnosis in patients referred for esophagoduodenoscopy: The gap between guidelines and clinical practice. *United European Gastroenterology Journal*. <https://doi.org/10.1177/2050640615626052>

- Sifrim, D. (2015). The role of salivary pepsin in the diagnosis of reflux. *Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 417–419.
- Silva, G. (2015). The importance of the presence of the *Helicobacter pylori* in the oral cavity. *Brazilian Society of Periodontology*, 25(3), 57–62.
- Slater, B. J., & Rothenberg, S. S. (2017). Gastroesophageal reflux. *Seminars in Pediatric Surgery*, 26, 56–60. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.02.007>
- Song, J. Y., Kim, H. H., Cho, E. J., & Kim, T. Y. (2014). The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut and Liver*, 8(1), 35–40. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.35>
- Sujatha, S., Jalihal, U. M., & Sharma, S. (2015). Association between periodontal disease and oral and gastric *Helicobacter pylori* infection. *Indian Journal of Gastroenterology*, 34(4), 343–344. <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0569-0>
- Talalwah, N. Al, & Woodward, S. (2013). smoking and alcohol reduction. *British Journal of Nursing*, 22(3).
- Talebi Bezmin Abadi, A. (2017). Strategies used by *helicobacter pylori* to establish persistent infection. *World Journal of Gastroenterology*, 23(16), 2870. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i16.2870>
- Vaishnav, B., Bamanikar, A., Maske, P., Reddy, A., & Dasgupta, S. (2017). Gastroesophageal Reflux Disease and its Association with Body Mass Index : Clinical and Endoscopic Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, (June 2016), 1–4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24151.9562>
- Vasapolli, R., Malfertheiner, P., & Kandulski, A. (2016). *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*, 21, 30–33. <https://doi.org/10.1111/hel.12337>
- Vieira Colombo, A. P., Magalhães, C. B., Hartenbach, F. A. R. R., Martins do Souto, R., & Maciel da Silva-Boghossian, C. (2015). Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microbial Pathogenesis*, 94, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.09.009>

- Waldum, H. L., Kleveland, P. M., & Sørdal, Ø. F. (2016). *Helicobacter pylori* and gastric acid: an intimate and reciprocal relationship. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(6), 836–844. <https://doi.org/10.1177/1756283X16663395>
- Winning, L., & Linden, G. J. (2017). Periodontitis and Systemic Disease: Association or Causality *Current Oral Health Reports*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s40496-017-0121-7>
- Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 15(August), e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>
- Zheng, Y., Liu, M., Shu, H., Chen, Z., Liu, G., & Zhang, Y. (2014). Relationship between oral problems and *Helicobacter pylori* infection. *Archives of Oral Biology*, 59(9), 938–943. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.05.020>