

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Dissertação

Associação entre doença periodontal e halitose

Manuela Ferrari da Silva

Pelotas, 2018

Manuela Ferrari da Silva

Associação entre doença periodontal e halitose

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Odontologia da Universidade Federal
de Pelotas como requisito para
obtenção do título de mestre em
Odontologia, área de concentração
em Dentística

Orientador: Flávio Fernando Demarco

Co-orientador: Gustavo Giacomelli Nascimento

2018

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586a Silva, Manuela Ferrari da

Associação entre doença periodontal e halitose /
Manuela Ferrari da Silva ; Flávio Fernando Demarco,
orientador ; Gustavo Giacomelli Nascimento, coorientador.
— Pelotas, 2018.

72 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação
em Dentística, Faculdade de Odontologia, Universidade
Federal de Pelotas, 2018.

1. Doença periodontal. 2. Halitose. 3. Estudo
populacional. 4. Revisão sistemática. I. Demarco, Flávio
Fernando, orient. II. Nascimento, Gustavo Giacomelli,
coorient. III. Título.

Black : D64

Manuela Ferrari da Silva

Associação entre doença periodontal e halitose

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia de Pelotas, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 26/02/2018

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Flávio Fernando Demarco
Doutor (a) em Dentística pela Universidade de São Paulo.

Prof. Dr. Natália Marcumini Pola
Doutor (a) em Odontologia com área de concentração em Periodontia pela Universidade Estadual Paulista – Julio Mesquita Filho.

Profa. Dra. Lucina de Ávila Quevedo
Doutor (a) em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas.

Dr. Kauê Farias Collares (suplente)
Doutor (a) em Clínica Odontológica com área de concentração em Dentística pela Universidade Federal de Pelotas.

Suplente Dr. Thiago Marchi Martins (suplente)
Doutor(a) em Odontologia com área de concentração em Periodontia pela Universidade Estadual Paulista – Julio Mesquita Filho.

Agradecimentos

Inicialmente, agradeço à Deus por ter me guiado nessa caminhada e me feito acreditar que percorrer esse caminho valeria a pena.

Aos meus pais, pelo incansável apoio e fonte de amor inesgotável. Da mesma forma, todos demais familiares que acompanharem essa caminhada.

Aos meus amigos, da vida, da faculdade e da pós graduação que sempre estiveram ao meu lado, tornando os momentos, bons ou ruins, mais simples, agradáveis e repletos de amor.

À Universidade Federal de Pelotas e a Faculdade de Odontologia por terem me acolhido durante a graduação e pós-graduação. Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPel por ter me proporcionado grande conhecimento profissional e pessoal.

À coorte de Pelotas do ano de 1982 pelos dados coletados e fornecidos para desenvolvimento do nosso estudo e a coorte de Pelotas do ano de 2015 por terem aberto portas para me receber e engrandecer meus conhecimentos sobre pesquisa.

Finalmente, agradeço as pessoas que tiveram papel fundamental para me conduzir:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Flávio Demarco, por ter me aberto portas e caminhos acadêmicos para desenvolver o trabalho que desejava. Agradeço pela confiança que depositaste em mim desde o início e por todas outras oportunidades, mesmo com a distância que se estabeleceu quando começaste a fazer parte da Pró-Reitoria de Pós Graduação. Muito obrigada!

Ao meu co-orientador, Prof. Gustavo Nascimento. Não tenho palavras para agradecer nosso encontro. Como um dia falaste, fostes uma ótima surpresa que a vida me deu. Além de tudo que me ensinaste, ganhei um amigo, que me acompanhou e me incentivou a cada passo dessa caminhada. A distância que também se estabeleceu entre nós, não foi nenhum impeditivo para nosso trabalho, nem para nossa relação. Te admiro muito e desejo sempre o teu sucesso, onde quer que estejas. És um exemplo de pessoa e pesquisador, muito obrigada obrigado por tudo!

Aos professores e pós-graduandos que também fizeram parte dessa caminhada, participando da elaboração dos estudos e também dividindo conhecimentos sobre pesquisa e clínica. Agradeço pelos conselhos e discussões, sem dúvida, farão parte da minha vida acadêmica.

Notas Preliminares

A presente dissertação foi redigida segundo o Manual de Normas para Dissertações, Teses e Trabalhos Científicos da Universidade Federal de Pelotas de 2013, adotando o Nível de Descrição 4 – estrutura em Artigos, descrita no Apêndice D do referido manual. Acesso em: 18/01/2018.

O projeto de pesquisa contido nesta dissertação é apresentado em sua forma final após qualificação realizada em 23 de agosto de 2016 e aprovado pela Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Flávio Fernando Demarco, Thiago Marchi Martins, Marília Leão Goettems e Fábio Renato Manzolli Leite (suplente).

Resumo

Da SILVA, Manuela Ferrari. **Associação entre doença periodontal e halitose**. 2018. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pelotas.

Halitose ou mau hálito são termos frequentemente utilizados para designar qualquer cheiro que resulte da cavidade oral através da fala ou da respiração. À medida que a etiologia da halitose é bastante complexa, não é incomum que os pacientes busquem uma variedade de disciplinas, médicas e odontológicas, visando solucionar o problema. No entanto, estudos recentes confirmaram que 80-90% das causas de mau hálito se originam na própria cavidade oral e os principais responsáveis são as bactérias anaeróbicas Gram-negativas; essas espécies de bactérias são capazes de degradar substratos contendo enxofre em diferentes superfícies da cavidade oral e são as mesmas espécies que tem sido associadas a doença periodontal. Neste contexto, o revestimento da língua e a doença periodontal podem ter um papel importante no estabelecimento e perpetuação da halitose. No entanto, não existem estudos de base populacional que investiguem a relação entre doença periodontal e halitose. Desta forma, o objetivo deste estudo será avaliar a associação entre doença periodontal e halitose autorreportada em adultos jovens da coorte de nascidos em 1982 da cidade de Pelotas. Será investigada uma amostra de 720 indivíduos da coorte de nascidos vivos de Pelotas, RS, Brasil. Estes indivíduos foram visitados para estudo de saúde bucal em 1997, 2006 e em 2013, onde foi realizado um exame bucal e foi aplicado um questionário contendo questões relativas a saúde bucal e acesso à serviços odontológicos. O desfecho deste estudo será a presença de halitose autorreportada aos 31 anos. Esta informação foi coletada por meio da seguinte pergunta: “Tu achas que tens mau-hálito (halitose)?”. As variáveis independentes incluirão variáveis socioeconômicas, comportamentais, de saúde bucal e clínicas. Será realizada análise descritiva para estimar as frequências relativas e absolutas da amostra de acordo com a variável desfecho. Posteriormente, será aplicado o teste de Qui-quadrado e Qui-quadrado de tendência linear para verificar a associação

das variáveis. Modelos de análise multivariável por Regressão de Poisson (variância robusta) serão utilizados para testar a associação entre halitose, doença periodontal e demais covariáveis.

Palavras chave: Doença Periodontal, Halitose, Estudo Populacional, Revisão Sistemática.

Abstract

Da SILVA, Manuela Ferrari. **Association between perioral disease and halitosis**. 2018. Dissertation (Master degree in Dentistry) – Graduate Program In Dentistry, Federal University of Pelotas.

Halitosis or bad breath are terms often used to describe any smell resulting from the oral cavity through speech or breathing. As the etiology of halitosis is quite complex, it is not uncommon for patients to seek a variety of disciplines, medical and dental, seeking to solve the problem. However, recent studies have confirmed that 80-90% of the cause of bad breath originating in the oral cavity itself and the main responsible are the Gram-negative anaerobic bacteria; these species of bacteria are able to degrade sulfur-containing substrates in different areas of the oral cavity and are the same species that has been associated with periodontal disease. In this context, the coating of the tongue and periodontal disease may have an important role in the establishment and continuation of halitosis. However, there are no population-based studies to investigate the relationship between periodontal disease and halitosis. Thus, the objective of this study is to evaluate the association between periodontal disease and halitosis self-reported in young adults from birth cohort in 1982 in the city of Pelotas. It will be investigated a sample of 720 individuals from birth cohort conducted in Pelotas, Brazil. These individuals were visited for oral health study in 1997, 2006 and 2013, where it was held an oral test and a questionnaire was applied with questions regarding oral health and access to dental services. The outcome of this study will be the presence of self-reported halitosis after 31 years. This information was collected through the following question: "Do you think you have bad breath (halitosis)?". Independent variables include socioeconomic, behavioral, and clinical oral health. It will be held descriptive analysis to estimate the absolute and relative frequencies of the sample according to the outcome variable. Subsequently, the Chi-square test and chi-square linear tendency to verify the association of variables is applied. Multivariate analysis models by Poisson regression with robust variance will be

used to test the association between halitosis, periodontal disease and other covariates.

Key words: Periodontal Disease, Halitosis, Population Studies, Systematic Review.

Sumário

1. Introdução	11
2. Projeto de pesquisa.....	16
3. Relatório do trabalho de campo.....	30
4. Artigo 1	33
5. Artigo 2	42
6. Artigo 3	49
7. Considerações finais	63
Referências	64
Apêndices.....	71

1 Introdução

1.1 Halitose

Halitose é o termo comumente utilizado para definir o mau odor que emana da cavidade oral. Esse odor pode ser originado tanto de fatores orais quanto não orais (AIMETTI et al., 2015, CHEN et al., 2016). Na maioria dos casos, o mau odor tem origem na própria cavidade oral e sendo os principais responsáveis bactérias anaeróbicas Gram-negativas (SCULLY e GREENMAN, 2012). Essas espécies de bactérias são capazes de degradar substratos contendo enxofre em diferentes superfícies da cavidade oral, gerando assim o mau odor (CHEN et al., 2016). Neste contexto, a saburra lingual e a doença periodontal podem ter um papel importante no estabelecimento e perpetuação da halitose (QUIRYNEN et al., 2009). Entre as fontes não orais de halitose, vale ressaltar os distúrbios do trato gastrointestinal e infecções respiratórias superiores (SCULLY e GREENMAN, 2012, STRUCH et al., 2008).

A halitose é geralmente classificada como: halitose genuína (fisiológica ou patológica) ou pseudo-halitose (YAEGAKI et al. 2000); o primeiro termo é utilizado quando existe realmente o mau odor oral e esse pode ser detectado por mensuração dos compostos responsáveis, de forma organoléptica ou por auto relato. Já o segundo termo é utilizado quando o mau odor oral não pode ser percebido, mas o paciente está convencido que o possui (CARRANZA, 2007) .

Pela manhã, ao acordar, é normal que indivíduos apresentem algum grau de mau hálito. Essa alteração é conhecida como halitose matinal e é atribuída a causas fisiológicas; essas causas podem ser: redução do fluxo salivar durante o sono ou acúmulo e putrefação de células epiteliais descamadas e alimentos (TARZIA, 2003). O ato de comer ou escovar os dentes pela manhã remove a halitose decorrente desses fatores (COSTA, 1987; TONZETICH, 1976). Enquanto essa halitose matinal é passageira e facilmente controlada, a halitose persistente pode indicar desordens orais, tais como doença periodontal, inflamação gengival, saburra lingual, ou desordens sistêmicas (ATTIA et al., 1882). A halitose, nessas situações, é mais intensa,

apresenta características específicas de cada patologia e é de difícil controle. Assim, a sua presença não deve ser subestimada, pois pode ser indicativo patologias subjacentes (CARRANZA, 2007).

Os três principais métodos de diagnóstico da halitose são através de medições organolépticas, monitoração dos compostos sulfurados voláteis (CSV) ou auto-relatada (YAEGAKI e COLI, 2000). As medições organolépticas são realizadas de forma padronizada, por clínicos experientes, que detectam a halitose através do exame clínico e a classificam de acordo com Rosenberg e McCulloch 1992 onde a classificação vai de 1-5; o 1 representa “sem odor” e o 5 “odor extremamente desagradável”. Além disso, Rosenberg e McCulloch recomendam alguns critérios para o diagnóstico de halitose: 1) melhora e simplificação da instrumentação para um melhor rendimento e confiabilidade dos resultados; 2) desenvolvimento e definição de padrões de referência para a avaliação do mau odor oral; 3) desenvolvimento de estudos clínicos com tamanho apropriado e bem definido da amostra; 4) desenvolvimento de sítios específicos para mensuração e 5) desenvolvimento de estudos de associação entre mau odor oral e doenças bucais importantes.(ROSENBERG e MCCULLOCH, 1992).

Já a monitoração de CSV é realizada com um cromatógrafo de gases, portátil e descartável, que é inserido na cavidade oral e assim fornece as concentrações dos gases por partes por bilhão (p.p.b) (AIMETTI et al. 2015). Dessa forma, mesmo que as medições organolépticas e CSV sejam métodos objetivos para avaliar o mau odor oral, eles exigem um examinador treinado e equipamento específico (YAEGAKI e COLI, 2000), assim o diagnóstico por autopercepção surge como uma alternativa rápida e de baixo custo, pois dispensa um profissional treinado além de reduzir o tempo clínico para realização de exames e diagnóstico de halitose. Estudos anteriores revelaram o impacto negativo da halitose na qualidade de vida dos indivíduos (DE GEEST et al., 2016). Relações sociais e interpessoais são as principais razões para que as pessoas procurem por tratamento profissional (QUIRYNEN et al., 2009). O mau hálito não é apenas um problema pessoal, ele também afeta o público, dentro de um contexto social e cultural, refletindo na imagem corporal e autoconfiança dos que o possuem (MCKEOWN, 2003). Alertar as pessoas sobre o mau hálito é muito constrangedor; é difícil abordar essa questão sem

ferir os sentimentos dos indivíduos. Por essa razão, os profissionais da Odontologia devem ser preparados e treinados para, de forma apropriada e sensível, fornecer os devidos cuidados de saúde oral e ótima higiene (RAYMAN et al. 2008).

Apesar das implicações sociais e clínicas da halitose, poucos estudos epidemiológicos disponíveis na literatura são baseados em amostras de conveniência e na autopercepção da halitose (AIMETTI et al., 2015). Dessa forma, a prevalência de halitose é incerta, variando de 2,4% a 78% em estudos epidemiológicos (SODER et al., 2000, HAMMAD et al., 2014). De acordo com a American Dental Association, cerca de 50% dos adultos americanos sofrem de halitose (SETTINERI et al., 2010). Um estudo epidemiológico do Japão, com base em medições de compostos de enxofre voláteis mostrou que entre 6% e 23% da população japonesa sofre de halitose (MIYAZAKI et al. 1995). Já um estudo semelhante realizado na China registrou uma prevalência entre 20% e 34% de halitose na população (LIU et al. 2006). Assim, é evidente a falta de consenso na literatura sobre a prevalência dessa condição, que pode variar de forma significativa de acordo com o estudo realizado. No estudo de Salas e colaboradores em 2015, a variabilidade nas taxas de prevalência obtidas para erosão dentárias pode ser explicada pela utilização de diferentes índices de diagnóstico, tipo dos dentes examinados, tamanho da amostra avaliada, idade dos indivíduos e fatores geográficos, evidenciando que aspectos metodológicos dos estudos influenciam de forma significativa na prevalências das condições bucais (SALAS et al., 2015). Mesmo com a falta de consenso na literatura científica sobre a real prevalência de halitose na população, nenhum estudo anterior estimou a prevalência de halitose na população em geral, nem investigou a influência da característica metodológica sobre a prevalência de halitose.

1.2 Doença Periodontal

As doenças periodontais são doenças crônicas, de origem inflamatória causadas essencialmente por microrganismos específicos (ARMITAGE, 1999). A progressão destas doenças está intimamente ligada à interação entre o

sistema imune do hospedeiro e a carga bacteriana presente nos sítios acometidos (LAINE et al., 2013). Seu diagnóstico baseia-se na gravidade da extensão de perda de inserção clínica e profundidade de sondagem.

Dentre as condições periodontais, destacam-se a gengivite e a periodontite crônica ambas induzidas por biofilme bacteriano, pela sua alta prevalência na população. A gengivite é caracterizada pela inflamação gengival causada pela presença do biofilme, com posterior crescimento do contorno gengival, coloração avermelhada acentuada e sangramento após estímulo; trata-se de uma condição reversível, possível de controlar com a instituição de uma boa higiene oral (MARIOTTI, 1999). Já a periodontite crônica, por sua vez, caracteriza-se pela perda da inserção gengival e do osso alveolar, frutos da inflamação gengival e da diminuição da resistência dos tecidos periodontais à sondagem (ANDRUKHOV et al., 2013); a progressão desta doença é contínua e com breves episódios de exacerbação localizada e regressão ocasional, apresentando, assim uma natureza cíclica que exige em grande parte dos casos, terapia de suporte periodontal periodicamente (GENCO; BORGNAKKE, 2013).

De acordo com a Academia Americana de Periodontia, a periodontite crônica pode ser clinicamente classificada de acordo com a severidade e a extensão dos sítios afetados. Para a extensão da doença, a forma localizada envolveria até 30% dos sítios presentes, já a forma generalizada, mais de 30% dos sítios. A severidade pode ser diferenciada de acordo com a perda de inserção clínica em leve (1-2mm), moderada (3-4mm) ou severa (≥ 5 mm) (ARMITAGE, 1999). A classificação desta doença é um instrumento útil para determinação do prognóstico e para o estabelecimento do plano de tratamento e de manutenção ao longo prazo.

Além do componente infeccioso, o estabelecimento e progressão da doença dependem também da qualidade da resposta imune do hospedeiro; essa pode ser afetada por hábitos pouco saudáveis e condições sistêmicas estabelecidas como, por exemplo, diabetes e obesidade (VAN DYKE et al., 2013, CEKICI et al., 2013). Tendo origem em uma condição inflamatória crônica dos tecidos de suporte dos dentes, a periodontite é causada por microorganismos anaeróbicos gram negativos específicos (ARMITAGE, 1999). Assim, lipopolissacarídeos e outros produtos bacterianos, após terem acesso

aos tecidos gengivais, iniciam e perpetuam a resposta inflamatória do hospedeiro resultando na elevada produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, e futuramente para a possível perda do elemento dentário (PUSSINEN et al., 2004).

1.3 Relação entre doença periodontal e halitose

Estudos mostraram que a etiologia da halitose, na maioria dos casos, resulta de alterações na cavidade bucal tais como doença periodontal, má higiene e saburra lingual (ROSENBERG et al., 1992). O dorso da língua e o ambiente subgengival são os dois principais reservatórios de microorganismos responsáveis pela produção de compostos sulfurados voláteis (CSV); esses compostos produzem o odor desagradável que emana da cavidade oral (SPRINGFIELD et al., 2001).

O mau hálito é causado principalmente pela degradação microbiana que libera gases mal-cheirosos. As bactérias comumente envolvidas são Gram-negativas anaeróbicas do complexo vermelho de Socransky (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*), as mesmas espécies que têm sido associadas à doença periodontal. Por essa razão é comum associar o mau odor oral com a periodontite. Além disso, a morfologia das bolsas periodontais é um ambiente ideal para que bactérias produtoras de enxofre se mantenham e se reproduzam. Adicionalmente, alguns compostos orgânicos voláteis podem tornar os pacientes mais suscetíveis a periodontite e isso sustenta a ligação halitose/periodontite (DE GEEST et al., 2016). Para quebrar esse ciclo, é necessário estabelecer um regime de higiene, seguido de tratamento periodontal, quando necessário. O revestimento da língua também tem sido encontrado como um dos fatores dominantes para a presença de mau odor oral; sua superfície irregular propicia um ambiente favorável para as bactérias se instalarem e proliferarem. (DE GEEST et al., 2016).

Porém, é importante ressaltar que, embora existam associações significativas entre doença periodontal e halitose, a literatura se mantém inconclusiva sobre o assunto. Como foi evidenciado por Rosenberg et al. em

2001, “a relação entre mau odor e doença periodontal é confusa” (ROSENBERG, 2001). Entretanto, poucos estudos têm considerado este fator associado à halitose. Também, grande parte dos estudos sobre o tópico foram desenvolvidos em clínicas especializadas para o tratamento da halitose com uma amostra de conveniência explícita, evidenciando a ausência de estudos populacionais sobre o assunto.

2 Projeto de pesquisa

2.1 Hipótese

A presença de doença periodontal estará associada à presença de halitose autorreportada em adultos jovens da coorte de nascidos vivos de 1982 da cidade de Pelotas.

2.2 Objetivos

2.2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre doença periodontal e halitose autorreportada em adultos jovens da coorte de nascidos vivos de 1982 da cidade de Pelotas.

2.2.2 Objetivos Específicos

- Revisar sistematicamente a literatura para determinar a prevalência de halitose na população geral;
- Analisar a influência de aspectos metodológicos sobre a prevalência de halitose na população geral;
- Determinar a prevalência de halitose nos indivíduos da coorte de 1982 da cidade de Pelotas aos 31 anos;

- Determinar a prevalência de doença periodontal nos indivíduos da coorte de 1982 da cidade de Pelotas aos 31 anos;
- Avaliar a associação entre doença periodontal e a presença de halitose autorreportada na coorte de nascidos de 1982 na cidade de Pelotas.

3 Artigos propostos

Artigo 1

Prevalência de halitose: Revisão Sistemática e Meta-análise.

Artigo 2

Associação entre doença periodontal e halitose: estudo na coorte de 1982 da cidade de Pelotas.

4 Metodologia

4.1 Metodologia Artigo 1

4.1.1 Questão de revisão

Qual a prevalência estimada de halitose na população em geral?

4.1.2 Critérios de Inclusão e de Exclusão

Serão incluídos estudos observacionais que apresentem a prevalência de halitose ou de dados que permitam calcular esse valor em adolescentes e adultos. Serão considerados apenas estudos com amostras representativas. Estudos em animais, estudos in vitro, cartas ao editor, revisões de literatura e estudos que apresentem a prevalência de halitose apenas em crianças serão excluídos dessa revisão. Ainda, serão excluídos os estudos cujos dados não permitiam o cálculo da prevalência, apresentem amostra de conveniência explícita ou estejam em outro idioma além do inglês, espanhol, francês e português.

4.1.3 Estratégia de busca

Serão realizadas buscas eletrônicas em quatro diferentes bases de dados, visando a responder a pergunta de revisão.

As bases de dados selecionadas foram: PubMed via Medline, Web of Science, Scopus e Scielo onde uma busca inicial será realizada com a seguinte chave de busca: ("Halitosis" [Mesh] OR "Halitosis"[all] OR "Oral Malodor"[all] OR "Foetor Ex Ore"[all] OR "Bad Breath"[all]) AND ("Epidemiological Studies" OR "Cross-sectional Studies" OR "Cross-sectional study" OR "Studies, Cross-sectional" OR "Prevalence Studies" OR "Prevalence Study" OR "Studies, Prevalence" OR "Study, Prevalence" OR "Cohort Study" OR "Cohort Studies" OR "Studies, Cohort" OR "Study, Cohort" OR "Longitudinal Study" OR "Longitudinal Studies" OR "Studies, Longitudinal" OR "Study, Longitudinal" OR "Incidence Study" OR "Studies, Incidence" OR "Study, Incidence" OR "Follow up Studies" OR "Follow-up Study" OR "Prevalence" OR "Incidence" OR "Surveys" OR "Questionnaires"). As referências serão gerenciadas utilizando o software Endnote X7 (Thomson Reuters, New York, NY, EUA). Serão excluídas as referências duplicadas. Títulos e resumos serão selecionados com base nos critérios acima referidos de forma independente por dois revisores (MFS e LBF). As listas serão comparadas e em caso de desacordo, um consenso será alcançado por discussão. Além da busca eletrônica, os revisores também realizarão uma pesquisa manual na lista de referências de todos os artigos incluídos. Esta revisão sistemática seguirá o "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA) (MOHER et al., 2009).

4.1.4 Extração de dados

Planilhas de coletas de dados serão pré definidas para cada publicação selecionada. Serão extraídos os seguintes dados de cada publicação incluída: nome do autor e ano de publicação, país, características da amostra (tipo de estudo e indivíduos pertencentes), métodos de detecção de halitose utilizados, total da amostra avaliada, total de casos de halitose e prevalência de halitose.

4.1.5 Abordagem Analítica

Será realizado cálculo da prevalência global de halitose por meio de meta-análise em modelos de efeitos fixo e randômico. Na presença de heterogeneidade ($I^2 > 50\%$ ou qui-quadrado $P < 0.05$), será preferido o modelo de efeitos randômicos. Será realizado teste de Egger e análise de funil para avaliar a presença de viés de publicação. Ainda, serão feitas análises de subgrupo e meta-regressão na busca por variáveis que sejam potenciais fontes de heterogeneidade entre os estudos. Análise de sensibilidade serão realizadas para verificar a influência de cada estudo na estimativa global da prevalência de halitose. As análises serão realizadas no software STATA 13.1 (StataCorp.; College Station, TX, US).

4.2 Metodologia do Artigo 2

4.2.1 Coorte dos nascidos em 1982 na cidade de Pelotas/RS.

Em 1982, as três maternidades de Pelotas foram visitadas diariamente. As crianças de famílias residentes na zona urbana da cidade ($N=5.914$) foram examinadas e suas mães entrevistadas. Desde então, esses indivíduos têm sido acompanhados inúmeras vezes durante sua vida. Maiores detalhes sobre a metodologia desta coorte pode ser encontrada em publicações específicas (HORTA et al., 2015).

Em 1997, quando os participantes tinham 15 anos de idade, 900 indivíduos foram aleatoriamente selecionados para o Estudo de Saúde Bucal de 1997 (ESB-97), sendo 888 indivíduos clinicamente examinados. Em 2006, aos 24 anos, 888 indivíduos investigados no ESB-97 (98,7%) foram contatados para nova avaliação composta de entrevistas e exames de saúde bucal; desses, 720 foram examinados clinicamente (ESB-06). Em 2013 (ESB-13), os mesmos 888 indivíduos investigados no ESB-97 foram contatados para nova avaliação

clínica e aplicação de questionários com informações socioeconômicas, assim como hábitos e condições de saúde bucal.

4.2.3 Desfecho

O desfecho deste estudo será a presença de halitose autorreportada aos 31 anos. Esta informação foi coletada por meio da seguinte pergunta: “Tu achas que tens mau-hálito (halitose)?”. As opções de resposta foram: “Sim”; “Não” e “Não sei”. Para fins de análise, os indivíduos que responderam “Não sei” não serão considerados.

4.2.4 Exposição

A principal variável independente será a presença de doença periodontal. Para verificar esta condição, foram examinados seis sítios de todos os dentes para a presença de sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, e nível gengival. O nível de inserção clínico foi determinado a partir da soma da profundidade de sondagem com o nível gengival. Foi adotado o critério da Academia Americana de Periodontia para classificação dos indivíduos com relação à doença periodontal em: periodontite leve, moderada ou severa (EKE et al., 2012).

Seis dentistas, previamente calibrados, realizaram o exame oral na casa dos participantes. Os examinadores foram submetidos a treinamento teórico e prático em 20 indivíduos não pertencentes à coorte. O menor coeficiente de correlação intra-classe para profundidade de sondagem e margem gengival foi de 0,85. A fim de assegurar a qualidade do estudo, 15% de todas as entrevistas foram repetidas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pelotas. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2.5 Covariáveis

As seguintes covariáveis serão incluídas no modelo analítico: a)variáveis sociodemográficas: renda familiar(1982), escolaridade do participante (2012), cor da pele (1982), e sexo (1982); b)variáveis comportamentais (2012/2013): tabagismo, frequência de escovação dentária, e uso de fio dental; c)doenças sistêmicas e bucais (2012/2013): diabetes mellitus, obesidade, e cárie dentária (Tabela 1). Estas variáveis serão buscadas em levantamentos prévios realizados nesta coorte de nascimentos.

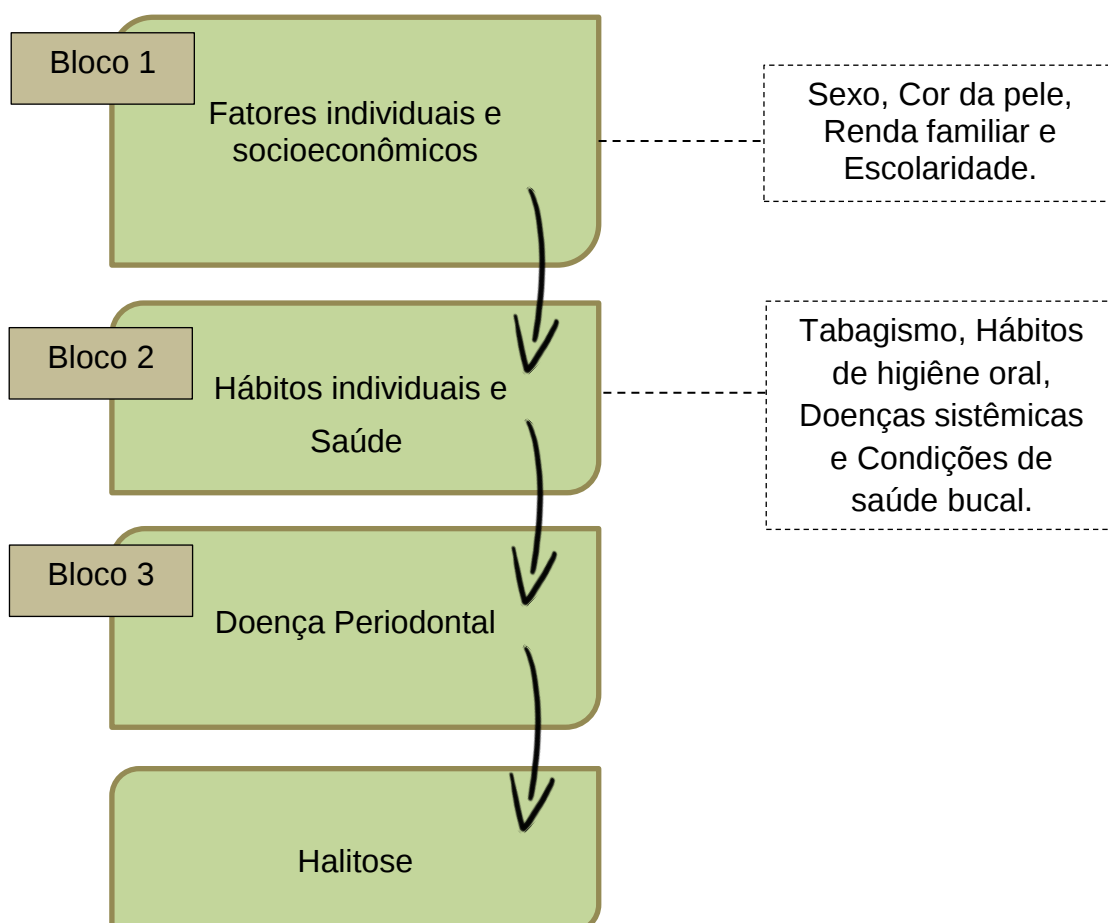
Tabela 1. Lista de variáveis presentes no estudo.

Variável	Categorias	
Características Socioeconômicas e Demográficas	- Variável categórica em tercís(1982)	“Não pobres” (2 tercís com maior renda) e “Pobre” (tercil com menor renda).
	- Escolaridade (2012)	>de 12, de 11 a 9, de 5 a 8, >4,
	- Cor da pele (1982)	Brancos/Amarelos, Pardos, Negros
	- Sexo (1982)	Masculino ou Feminino
Hábitos Individuais	- Tabagismo (2012)	Fumante ou Não fumante
	- Hábitos de higiene bucal (2013)	Escovação dental e Uso de fio dental
Saúde Geral	- Doenças sistêmicas (2012)	Obesidade e Diabetes
Saúde Bucal	- Condições de saúde bucal (2013)	Cárie dental e Saburra lingual

4.2.6 Abordagem Analítica

Será realizada análise descritiva para estimar as frequências relativas e absolutas da amostra de acordo com a variável desfecho. Posteriormente, será aplicado o teste de Qui-quadrado e Qui-quadrado de tendência linear para verificar a associação das variáveis. Modelos de análise multivariável por Regressão de Poisson com variância robusta serão utilizados para testar a associação entre halitose, doença periodontal e demais covariáveis. A inclusão das variáveis será orientada pelo modelo teórico acima apresentado. Somente as variáveis com $P < 0,20$ na análise bruta serão incluídas no modelo multivariável, entretanto, a variável de exposição principal será incluída no modelo multivariável independente do seu valor de P na análise bruta. Serão estimadas medidas de Razão de Prevalência (RP) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Figura 1 – Demonstração esquemática do modelo teórico-hierárquico a ser utilizado na análise de dados multinível.



6 Referências

- AIMETTI, M., PEROTTO, S., CASTIGLIONE, A., ERCOLI, E. & ROMANO, F. Prevalence estimation of halitosis and its association with oral health-related parameters in an adult population of a city in North Italy. ***Journal of Clinical Periodontology***, v. 42, p. 1105-1114, 2015.
- ATTIA, EL, MARSHAL, KG. Halitosis. **Canadian Medical Association Journal**. v.35 p.126-128, 1882.
- CARRANZA, FA, NEWMAN, MG, TAKEI, HH, KLOKKEVOLD, PR. ***Periodontologia Clínica***. Guanabara Koogan. 10 edição, 2007.
- CHEN, X., ZHANG, Y., LU, H. X. & FENG, X. P. Factors Associated with Halitosis in White-Collar Employees in Shanghai, China. ***PloS One***, v.11, e0155592, 2016.
- COSTA, IM. Patologia das halitoses. ***Odontologia Moderna***. v.14 p. 7-16, 1887.
- DE GEEST, S., LALEMAN, I., TEUGHEL, W., DEKEYSER, C. & QUIRYNEN, M. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists. ***Periodontology 2000***. v.71, p. 213-227, 2016.
- EKE, P. I., THORNTON-EVANS, G. O., WEI, L., BORGNACKE, W. S., DYE, B. A. Accuracy of NHANES periodontal examination protocols. ***Journal of Dental Research***. v.71, p. 213-227, 2016.
- HORTA, BL, GIGANTE, DP, GONÇALVES, H, MOTTA, JVS, MOLA, CL, OLIVEIRA, IO, BARROS, FC, VICTORIA, CG. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. ***International Journal of Epidemiology***. p.1-6, 2015.

- LIU, X. N., SHINADA, K., CHEN, X. C., ZHANG, B. X., YAEAGAKI K. & KAWAGUCHI, Y. Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. ***Journal of Clinical Periodontology***, v.33, p. 31-36, 2006.
- MIYAZAKI, H., SAKAO, S., KATOH, Y. & TAKEHARA, T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. ***Journal of Periodontology***, v.66, p.679-684, 1995.
- MOHAMMAD, M, HAMMAD, AZMI, MG, DARWAZEH, HAIDER, AL WAELI, BASSEL T, TEEB, T. ***Journal International Society Prevent Community Dentistry***. v.4 p.178-186, 2014.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF J., ALTMAN, D. G. & GROUP, P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. ***PLoS Medicine***, v.6, e1000097, 2009.
- QUIRYNEN, M., DADAMIO, J., VAN DEN VELDE, S., DE SMIT, M., DEKEYSER, C., VAN TORNOUT, M. & VANDEKERCKHOVE, B. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. ***Journal of Clinical Periodontology***, v. 36, p.970-975, 2009.
- ROSENBERG, M., MCCULLOCH C. A., Measurement of oral malodor: current methods and future prospects. ***Journal of Periodontology***. v.63, p.776-82, 1992.
- SCULLY, C. & GREENMAN, J. Halitology (breath odour: aetiopathogenesis and management). ***Oral Diseases***, v.18, p.333-345, 2012.
- SETTINERI, S, MENTO, C, GUGLIOTTA, SC, SAITTA, A, TERRANOVA, A. Self-reported halitosis and emotional state: impact on oral conditions and treatments . ***Health and Quality of Life Outcomes***. v. 8 p.34, 2010.

- SPRINGFIEL, J, SUAREZ, FL, MAJERUS, GJ, LENTON, PA, FURNE, JK, LEVITT, MD. Spontaneous fluctuations in the concentrations of oral sulfur-containing gases. J Dent Res. **Journal Dental Research**. v.80, p.1441-4, 2001.
- TARZIA, O. Halitose: um desafio que tem cura. **Editora de Publicações Biomédicas**. 2003.
- VAN DYKE, TE, VAN WINKELHOLF, AJ. Infection and inflammatory mechanisms. **Journal of Clinical Periodontology**. v.40 p.14:S1-7, 2013.
- YAEGAKI, K. & COIL, J. M. Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: classification, diagnosis, and treatment. **Compendium of Continuing Education in Dentistry**, v.21, p.880-886, p.888-889; quiz 890, 2000.
- SALAS, MMS, NASCIMENTO, GG, HUYSMANS, MC, DEMARCO, FF. Estimated prevalence of erosive tooth wear in permanent teeth of children and adolescents: An epidemiological systematic review and metaregression analysis. **Journal of Dentistry**. v.43, p.42-50, 2015.

8 Orçamento

O projeto apresentado contará com o seguinte financiamento:

1) Edital MCT-CNPq/MS-SCTIE-DECIT/MS-SAS-DAB Nº10/2012 Saúde Bucal

Processo: 402357/2012-3

Condições de saúde geral, socioeconômicas, comportamentais, clínicas e de acesso a serviços ao longo do ciclo vital: associação com saúde bucal em uma coorte de nascidos vivos no Sul do Brasil.

Proponente: Flávio Fernando Demarco

Co-proponentes: Bernardo Horta; Denise Gigante; Marco Peres; Karen Peres;

Sandra Tarquínio; Marcos Britto Corrêa

Valor Aprovado: R\$ 59.021,30

8.1 Orçamento Detalhado

Item	Quantidade	Valor (Reais)
Material de Consumo		
Espátulas de madeira	6 pacotes	10,80
Gaze	1pacote	25,00
Caixas de metal	4 unidades	216,98
Material para autoclavagem	400 peças	720,00
Lanternas portáteis para exame	4 unidades	60,00
Pilhas	20 unidades	80,00
Luvas	8 caixas	106,40
Toucas	60 unidades	75,00
Toalhas de papel	10 rolos	20,00
Jalecos	8 unidades	160,00
Sacos de lixo	90 unidades	20,00
Total		1.496,00
Material Permanente		
Sondas Periodontal CPI	100 unidades	3.000,00
Odontoscópio n. 5	100 unidades	1.000,00
Computador notebook Dell Novo Inspiron 14	10 unidades	26.990,00
Software Stata 12.0	1 unidade	3.200,00
Software Stat Transfer	1 unidade	460,00
Total		34.650,00
Pessoa Física		
Digitador	1	754,00
Examinadores/entrevistadores de	8	18.025,00 (valor base R\$25,00 por

campo		visita domiciliar por dupla incluindo transporte)
Secretaria	1	2.898,12
Revisão de inglês	1	300,00
Total		21.777,12
Pessoa Jurídica		
Inscrição em congressos	2	250,00
Transporte e hospedagem para congressos	2	650,00
Total		900,00
TOTAL		59.021,30

3. Relatório do trabalho de campo

Este relatório está dividido em duas partes correspondendo às etapas do trabalho desenvolvido pela mestranda. A primeira parte traz explicações sobre inclusão de um novo artigo a este volume. E a segunda parte traz as funções da mestranda no trabalho de campo do Estudo de Saúde Bucal junto à coorte de Pelotas de 1982.

Inclusão de um novo artigo a dissertação

O projeto de pesquisa apresentado no capítulo anterior deste volume, descreve apenas as questões metodológicas de dois artigos: Revisão sistemática e meta-análise da prevalência mundial de halitose e Estudo da relação entre halitose e doença periodontal na coorte de Pelotas de 1982. Entretanto, ao longo do período de mestrado, optamos por desenvolver outra revisão sistemática que abordasse a relação entre halitose e doença periodontal e não apenas sua prevalência.

O primeiro artigo incluído neste volume, representa o primeiro contato da mestranda com o tema da dissertação. Neste, explorou-se a prevalência mundial de halitose, apresentando a importância do tema, uma vez que encontramos alta taxa de prevalência de uma condição que implica na qualidade de vida dos indivíduos. A mestranda participou como avaliador independente dos artigos da revisão e realizou análise da qualidade dos mesmos.

Ao longo do segundo semestre de mestrado, optamos por desenvolver um terceiro artigo, outra revisão sistemática, que explorasse a relação entre halitose e doença periodontal, uma vez que não havia nada disponível na literatura sobre o tema. É importante ressaltar que este artigo, mesmo não planejado previamente, tem a temática comum aos demais artigos propostos e desenvolvidos. A mestranda também participou como avaliador independente da seleção dos artigos incluídos na revisão e também, fez análise da qualidade dos estudos.

Já o segundo artigo proposto no projeto, foi o último a ser realizado. Foram utilizados dados obtidos pela coorte de Pelotas de 1982. Neste artigo, o objetivo central foi verificar uma associação potencial entre a presença de halitose e doença periodontal nos pacientes incluídos no estudo. Acreditamos que a inclusão deste estudo seja de suma importância, uma vez que, apresenta dados longitudinais que nos permitem analisar a cronicidade da doença periodontal e da condição de halitose.

É importante apontar que os dados já haviam sido coletados (exames clínicos e entrevistas) nos anos de 2004, 2006 e 2012 pela coorte e realizamos apenas a análise dos dados. Dessa forma, a mestrandu participou no campo da coorte de 2015 durante o segundo semestre de 2017, adquirindo conhecimentos sobre a complexidade do trabalho de campo de um levantamento epidemiológico.

Além disso, o desenvolvimento dos três artigos evidencia a trajetória percorrida pela mestrandu durante os dois anos, com aumento da complexidade das abordagens analíticas adotadas e trabalho de campo.

Participação na coorte de 1982

Como citado no parágrafo acima, os dados de saúde bucal da coorte de 1982, já haviam sido coletados nos anos de 2004, 2006 e 2012 e apenas rodamos as análises. Desta forma, a mestrandu trabalhou durante o último semestre de mestrado (2017/2) na coorte de 2015 para ter experiência neste tipo de estudo. Trabalhou na marcação de exames clínicos do segundo acompanhamento dessa coorte e também participou da organização dos dados já coletados no primeiro acompanhamento.

4. Artigo 1

Artigo de revisão publicado no periódico Clinical Oral Investigations.

Author's personal copy

Clin Oral Invest (2018) 22:47–55
DOI 10.1007/s00784-017-2164-5



REVIEW

Estimated prevalence of halitosis: a systematic review and meta-regression analysis

Manuela F. Silva¹ · Fábio R. M. Leite^{1,2} · Larissa B. Ferreira¹ · Natália M. Pola¹ · Frank A. Scannapieco³ · Flávio F. Demarco^{1,4} · Gustavo G. Nascimento^{1,2}

Received: 7 November 2016 / Accepted: 23 June 2017 / Published online: 4 July 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract

Objective This study aims to conduct a systematic review to determine the prevalence of halitosis in adolescents and adults.

Methods Electronic searches were performed using four different databases without restrictions: PubMed, Scopus, Web of Science, and Scielo. Population-based observational studies that provided data about the prevalence of halitosis in adolescents and adults were included. Additionally, meta-analyses, meta-regression, and sensitivity analyses were conducted to synthesize the evidence.

Results A total of 584 articles were initially found and considered for title and abstract evaluation. Thirteen articles met inclusion criteria. The combined prevalence of halitosis was found to be 31.8% (95% CI 24.6–39.0%). Methodological aspects such as the year of publication and the socioeconomic status of the country where the study was conducted seemed to influence the prevalence of halitosis.

Conclusions Our results demonstrated that the estimated prevalence of halitosis was 31.8%, with high heterogeneity between studies. The results suggest a worldwide trend towards a rise in halitosis prevalence.

Clinical relevance Given the high prevalence of halitosis and its complex etiology, dental professionals should be aware of their roles in halitosis prevention and treatment.

Keywords Oral malodor · Bad breath · *Foetor ex ore* · Prevalence · Meta-analysis

Introduction

Halitosis is a general term used to define an unpleasant or offensive odor emanating from the mouth, which originates from oral or non-oral sources [1, 2]. It is also referred as bad breath, oral malodor, or *foetor ex ore*. In most individuals with persistent malodor, the odor is caused by an oral source, mainly from Gram-negative anaerobic bacterial species [3]. Those species degrade sulfur-containing substrates on different surfaces of oral cavity [2]. In this context, tongue coatings and periodontal biofilm might play an important role in halitosis establishment and perpetuation [4]. Among non-oral sources of oral malodor, it is worth emphasizing upper respiratory infection, gastrointestinal tract disturbances, and rarely diabetic ketoacidosis [3, 5].

Usually, halitosis can be defined as genuine halitosis (physiologic or pathologic), or as pseudo-halitosis, which cannot be verified objectively [6], i.e., individuals believe that they have malodor, but there is no evidence of it [3]. The three main methods for diagnosis of halitosis are self-reported halitosis, organoleptic assessment, and volatile sulfur compound (VSC) level measurement [6]. Even though the organoleptic and VSC measurement are objective methods for assessing oral

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00784-017-2164-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Gustavo G. Nascimento
ggn@dent.au.dk

¹ Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, 457 Gonçalves Chaves St., Pelotas, RS, Brazil

² Section of Periodontology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Vennelyst Boulevard 9, 8000 Aarhus, Denmark

³ School of Dental Medicine, University at Buffalo - The State University of New York, Foster Hall, Buffalo 14214, NY, USA

⁴ Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, 1160 Mal. Deodoro St., Pelotas, Brazil

malodor, they demand a trained examiner and specific equipment [6]. On the other hand, self-reported assessment reduces costs and time-consuming clinical examination [7].

Previous studies have revealed the negative impact of halitosis on quality of life, especially on interpersonal relationship [8]. Social and personal embarrassment are the main reasons for individuals to seek halitosis treatment by a professional [4]. Despite the social and clinical implications of halitosis, few epidemiological studies have investigated its prevalence in the general population. Available epidemiological data are based on convenience samples and on self-reported oral malodor [1]. Thus, the reported prevalence of halitosis is variable. Epidemiological studies report the prevalence rates of halitosis to range from 2.4 to 78% [9, 10]. According to the American Dental Association, about 50% of American adults suffer from oral malodor [11]. Many factors might influence the large variability between studies, such as the method used for halitosis assessment, the geographic region where the study was conducted, and the year when the study was developed. However, no previous study has estimated the worldwide prevalence of halitosis in the general population, nor has any study reported the influence of methodological characteristic on the prevalence of halitosis.

Given the aforementioned, the aim of this study is to systematically review the literature on the prevalence of halitosis to (1) calculate a worldwide pooled prevalence estimate and (2) determine factors implicated in the variability of estimates.

Methods

Review question

1. What is the estimated prevalence of halitosis in adolescents and adults?

Inclusion and exclusion criteria

Original observational studies which reported the prevalence or data that allowed the calculation of prevalence of halitosis in adolescents and adults were included. The case definition for halitosis was accepted as declared by the authors. Only population-based studies with representative sample were considered. Thus, the characteristics of study population needed to be clearly described in the paper to guarantee representativeness of the sample.

Animal studies, in vitro studies, letters to the editor, reviews, studies that reported the prevalence of halitosis only in children, and studies with explicit convenience sample were excluded. Studies whose prevalence data could not be obtained were excluded. Studies in languages other than English, Spanish, French, and Portuguese were also excluded.

Search strategy

Literature was searched to identify articles published up to June 2015 in PubMed via Medline, Web of Science, Scopus, and Scielo. An initial search was conducted on PubMed with the following MeSH and free terms: ("Halitosis" [Mesh] OR "Halitosis"[all] OR "Oral Malodor"[all] OR "Foeor Ex Ore"[all] OR "Bad Breath"[all]) AND ("Epidemiological Studies" OR "Cross-sectional Studies" OR "Cross-sectional study" OR "Studies, Cross-sectional" OR "Prevalence Studies" OR "Prevalence Study" OR "Studies, Prevalence" OR "Study, Prevalence" OR "Cohort Study" OR "Cohort Studies" OR "Studies, Cohort" OR "Study, Cohort" OR "Longitudinal Study" OR "Longitudinal Studies" OR "Studies, Longitudinal" OR "Study, Longitudinal" OR "Incidence Study" OR "Studies, Incidence" OR "Study, Incidence" OR "Follow up Studies" OR "Follow-up Study" OR "Prevalence" OR "Incidence" OR "Surveys" OR "Questionnaires"). No language or date restrictions were applied within the search.

References were managed using the software Endnote X7 (Thomson Reuters, New York, NY, USA). Duplicate references were excluded. Titles and abstracts were screened based on the aforementioned criteria independently by two reviewers (MFS and LBF). Lists were compared, and in case of disagreement, a consensus was reached by discussion. Full-text assessment was performed independently by the same two reviewers. Grey literature (documents produced on all levels of government, academics, business, and organization in electronic and print formats not controlled by commercial publishing) was investigated by analyzing the first 100 hits of a Google Scholar search. In addition to the electronic search, the reviewers also performed a hand search in the reference list of all included articles. Predefined data collection worksheets were used for data extraction of each selected publication. This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statements [12].

Critical appraisal

The critical appraisal checklist for prevalence and incidence studies recommended by the Joanna Briggs Institute was employed for the quality assessment of the studies included in the review [13]. Reviewers should answer "Yes," "No," or "Unclear" for each of the 10 items of the instrument. Studies were categorized according to quality based on an overall score calculated from the number of Yes answers. Thus, scores could range from 0 to 10. Finally, studies were categorized into the median according to their scores: high risk of bias [total sum between 0 and 5] and low risk of bias [6, 10]. The same two reviewers conducted quality assessment, and

disagreements were resolved by reaching consensus through discussion.

Data extraction and data analysis

Relevant data were extracted from the selected articles independently by the same two reviewers: under the categories of study description (setting, sample, and design) and halitosis assessment (self-reported, organoleptic test, VSC test). Prevalence rates of halitosis were collected or calculated, if necessary. When more than one method for halitosis detection was employed; the clinical measure was preferred than the self-reported. In case two clinical measures were available, the organoleptic assessment was preferred, since it is considered the gold standard method for halitosis diagnosis [14, 15].

The estimated global prevalence of halitosis was calculated using fixed- and random-effect models. In the presence of heterogeneity ($I^2 > 50\%$ or chi-square $p < 0.05$), the random-effect model was employed [16]. Additionally, meta-regression and subgroup analyses were performed to investigate if study characteristics influenced between-study variability. Methodological characteristics were included in a multivariable meta-regression model. Backward stepwise approach was used for variable selection. Variables with a $p < 0.20$ remained in the final model; however, only those with a $p < 0.05$ were considered significant in the final model. Additionally, subgroup analysis was performed for each methodological variable included in the final meta-regression model. We also performed meta-regression and subgroup analyses for halitosis detection method, independently of its p value. Sensitivity analyses were conducted to estimate the influence of each study on the pooled results. Funnel plot and the Egger test were used to test for any potential publication bias [17]. All analyses were performed using the software Stata 13.1 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Electronic searches revealed 940 studies. From those, 356 were duplicate and excluded. A total of 584 articles were submitted to title and abstract evaluation. Figure 1 displays the flowchart of studies selection. Twenty-three articles were included for full-text evaluation, and from those, 10 were excluded after appraisal (Table S1). Subsequently, 13 satisfied the inclusion criteria, comprising a population of 384,830 individuals. Table 1 presents the main characteristic of all included studies. Based on the quality assessment of the 13 studies included in the review, 9 presented low risk of bias; whereas, 4 presented high risk of bias (Table 1).

The estimated prevalence halitosis in the general population was 31.8% (95% CI 24.6–39.0%) (Fig. 2). Analysis revealed high between-study variability (I^2 99.8%). In the final

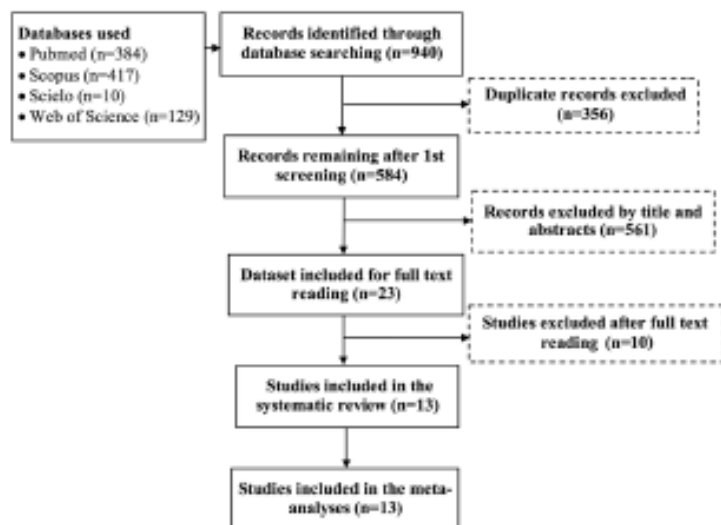
meta-regression model, year of publication ($p = 0.027$) and the socioeconomic status of the country where the study was conducted ($p = 0.021$) explained about 60% of the heterogeneity (adjusted R^2 60.3%). Table 2 shows the subgroup analysis according to the variables included in the adjusted model. A greater prevalence of halitosis was noted in studies published after 2007, and in studies conducted in middle-low-income countries (Table 2). When comparing self-reported and clinical methods for halitosis detection, the method employed did not explain the variability between studies (Fig. 3). We also performed subgroup analysis comparing all three methods for halitosis detection in separate, and no relevant differences in prevalence rates were noted: organoleptic measure 30.7% (95% CI 10.7–50.6), VSC levels 28.0% (95% CI 21.4–34.6), and self-reported 33.9% (24.4–43.4). Metafunnel and Egger test ($p < 0.001$) revealed the presence of publication bias (Fig. 4). Sensitivity analysis demonstrated that the omission of any study would not significantly modify the prevalence of halitosis (Fig. S1).

Discussion

Halitosis is a term frequently used to define unpleasant or noxious smell arising from the oral cavity. Its etiology is complex, and oral and non-oral sources are usually investigated. However, studies have attributed 80–90% of the causes of halitosis to conditions of the oral cavity [8]. Our findings revealed an estimated prevalence of halitosis in the general population of 31.8% ranging from 2.4 to 55%. Additionally, the findings from the performed sensitivity analyses reinforce the robustness of our findings. Even though previous epidemiological reports have estimated the prevalence of halitosis, their findings might suffer from methodological issues, such as convenience sample. For this reason, this review aimed to estimate the prevalence of oral malodor only in population-based studies with representative sample. To the best of the authors' knowledge, this is the first systematic review with meta-analysis informing this topic. Despite its great prevalence, information about incidence of oral malodor remains undefined.

The adjusted meta-regression analysis revealed that studies published in low-middle-income countries presented higher prevalence of halitosis ($p = 0.021$), compared to high-income countries. While in developed countries the prevalence of halitosis was 29.0% (95% CI 21.2–36.8), it was 39.8% (95% CI 21.1–54.9) in low-middle income countries (Table 2). Greater prevalence of periodontitis is noted in middle-low-income countries, as poor periodontal status is closely related to socioeconomic conditions [28]. Since periodontal disease is one of the main causes of oral malodor, we hypothesize the high prevalence of periodontitis in middle-low-income countries might have impacted on the greater

Fig. 1 Flowchart of study selection for the systematic review according to inclusion and exclusion criteria



prevalence of halitosis [28]. It is worth emphasizing that since inequalities are quite different between these two distinct groups of countries, prevalence rates and disease distribution may vary significantly [29, 30]. Future studies should address the role played by socioeconomic status on the prevalence of halitosis.

Another methodological aspect that influenced the prevalence of halitosis was the year of the publication of the study. Studies published after 2007 presented twice the prevalence of oral malodor than studies published before then (Table 2). One possible cause is the worldwide change in dietary patterns, with an increase in the consumption of alcohol and in the use of spices as flavorings in foods since 2006 [31–33]. Volatile foods such as spices and garlic may lead to change in breath odor, and consequently halitosis [34]. These changes affect the social awareness of halitosis, e.g., a young adult may consciously avoid to consume spices and garlic before or during dates [34]. The increased prevalence of alcohol consumption may also explain partially our findings. Acetaldehyde, the first metabolite of ethanol produced by oral bacteria, may contribute to oral malodor [35]. Furthermore, the dryness of the mouth induced by alcohol plays an important role in the formation and perpetuation of halitosis [35]. An increase in the social awareness of halitosis and in the number of dry mouth cases are among the causes for the raise in mouthwash agent sold, which denotes the population raised concern about their breath smell [36, 37]. In addition, after the decline in the prevalence of the most prevalent oral diseases, oral health professionals have given closer attention to halitosis and bringing the patients' attention to the topic [38]. According to Loesche and Kazar (2002), halitosis is one of the main causes for individuals to seek for oral health professionals [39].

Another fact is that, historically, most epidemiological studies about periodontal diseases have been conducted in high-income countries. Conversely, surveys on the impact of social aspects in periodontal health have been conducted in low-middle-income countries only more recently, which may be a connection to the findings observed in the meta-regression analysis [28]. Given the aforementioned aspects, it is not surprising that higher prevalence of halitosis is observed in studies published more recently.

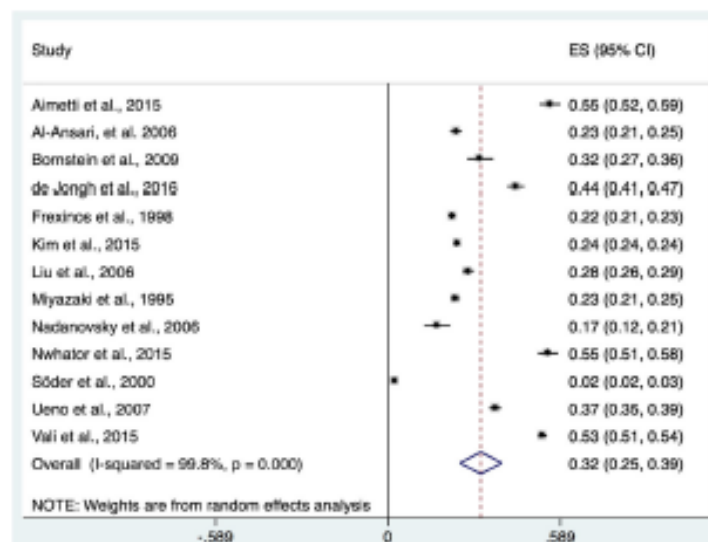
Organoleptic and VSC level measurements are considered valid instruments for halitosis detection [6]. The organoleptic test relies on clinical evaluation performed by a trained and calibrated clinician, who might previously avoid the use of odoriferous substances and foods which interfere with the test. Basically, the examiner sniffs the air exhaled from the mouth and nose and subjectively defines the presence or absence of oral malodor [40]. Despite its subjective nature, organoleptic test remains as the "gold standard" method [41]. The VSC level measurement is an objective method of recording odor compounds whenever possible [4]. However, studies have demonstrated that the measurement of VSC levels presents high specificity, but low sensitivity, and recommend the test as an adjunct instead of a substitute to the organoleptic assessment [42]. Studies comparing both methods have demonstrated non-significant correlation [43]. However, both methods demand specific equipment as well as a trained examiner to perform the examination. Thus, clinical examinations are costly and time-consuming, especially for large epidemiological studies. Alternatively, self-reported oral health status could be a useful instrument for assessing prevalence of oral conditions especially in population-based epidemiological studies [44]. Nevertheless, it has been suggested that self-reported halitosis tends to underestimate the prevalence of this condition,

Table 1 Main findings of the studies included in the systematic review

Author and year	Country	Study design	Sample	Method of halitosis assessment	Cases of halitosis	Total sample	Prevalence (%)	Risk of bias
Aimetti et al. 2015 [1]	Italy	Cross-sectional	Individuals from Turin aged 20–75 years old	Organoleptic test Self-reported	412 individuals 179 individuals	744 individuals	55.38% ^a 24.06%	Low
Al-Ansari et al. 2006 [18]	Kuwait	Cross-sectional	Individuals aged 14–74 years old	Self-reported	361 individuals	1551 individuals	23.30%	Low
Bornstein et al. 2009 [19]	Switzerland	Cross-sectional	Individuals from Bern aged 18 years old or more	Organoleptic test VSC measurement Self-reported	132 individuals 117 individuals 114 individuals	419 individuals	31.5% ^a 28% 27.2%	Low
de Jongh et al. 2016 [20]	Holland	Cross-sectional	Individuals from Holland aged 16 years old or more	Self-reported	473 individuals	1083 individuals	43.70%	Low
Ferriños et al. 1998 [21]	France	Cross-sectional	Individuals aged 15 years old or more	Self-reported	1059 individuals	4815 individuals	22.00%	Low
Kim et al. 2015 [22]	Korea	Cross-sectional	Individuals aged 12–18 years old	Self-reported	84,959 individuals	359,263 individuals	23.60%	Low
Liu et al. 2006 [23]	China	Cross-sectional	Individuals from Beijing aged 15–74 years old	Organoleptic test VSC measurement	550 individuals 708 individuals	2000 individuals	27.5% ^a 35.40%	Low
Miyazaki et al. 1995 [24]	Japan	Cross-sectional	Individuals aged 18–74 years old	VSC measurement	614 individuals	2672 individuals	23%	High
Nshator et al. 2015 [25]	Nigeria	Cross-sectional	Individuals aged 18–65 years old	Self-reported	440 individuals	804 individuals	54.70%	High
Söder et al. 2000 [9]	Sweden	Cross-sectional	Individuals aged 30–40 years old	Organoleptic test	40 individuals	1681 individuals	2.40%	High
Struch et al. 2008 [5]	Germany	Cross-sectional	Individuals aged 20–81 years old	Self-reported	603 individuals	3005 individuals	20.00%	Low
Ueno et al. 2007 [26]	Japan	Cross-sectional	Individuals from Yokohama aged 40–75 years old	Organoleptic test	785 individuals	2141 individuals	36.70%	High
Valli et al. 2015 [27]	Iran	Cross-sectional	Individuals from Isfahan aged 19–70 years old	Self-reported	2458 individuals	4652 individuals	52.80%	Low

^aData included in the meta-analysis

Fig. 2 Pooled prevalence of halitosis. Data are presented as prevalence for each study (boxes), 95% CIs (horizontal lines), and summary as prevalence with 95% CI (diamond)



mainly because individuals are not able to detect their own odor or they are embarrassed to report it in interviews [19]. However, weak but statistically significant correlations have been found between self-reported oral malodor assessment and organoleptic method [43]. In our study, the meta-regression analysis demonstrated that the method used for halitosis assessment seemed not to influence the heterogeneity between studies (Fig. 3). Thus, self-reported assessment may be a useful instrument for estimating the prevalence of halitosis, mostly in large epidemiological studies when it is not possible to employ organoleptic measurements.

Our findings should be considered in the context of some limitations. First, few reports met the inclusion criteria, since many studies analyzed a convenience sample. Second, even though the socioeconomic status of the country brings information about the country's development as a whole, it does not provide specific information regarding social inequality. It has been demonstrated that social inequality has greater

impact on health conditions than economic development [45]. In addition, only one measure from studies reporting more than one method for halitosis assessment could be included in the meta-estimate. This methodological choice was based on previous articles, which recommend the inclusion of the most reliable measure [15]. For this reason, in studies presenting both self-reported and clinical assessment, only the clinical estimate was included in the pooled analysis, since the inclusion of both measures could duplicate individuals in the analysis.

Regardless of the limitations, several strengths of our study should be highlighted. First, the inclusion of population-based studies only decreased the chance of biased prevalence rates of halitosis. Additionally, the analytical approach used to combine estimates across studies provided a worldwide prevalence of halitosis in adolescents and adults. Moreover, the variables included in the meta-regression analysis explained to a great extent the variability found between studies.

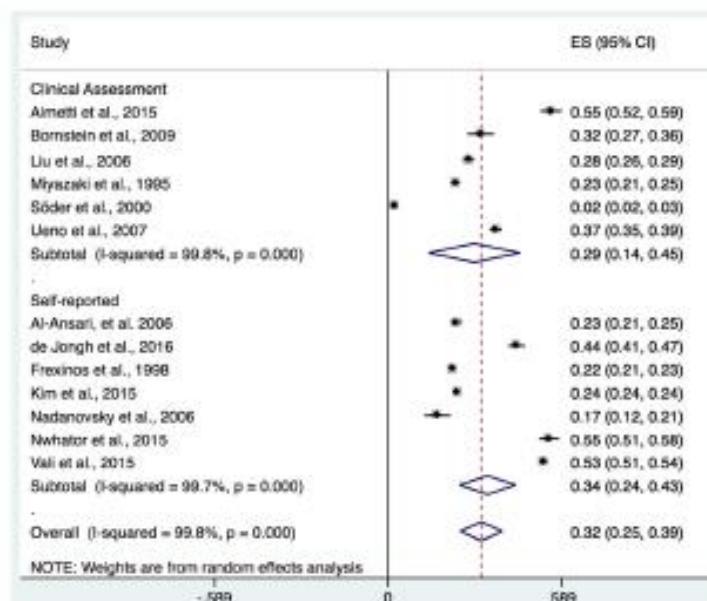
Table 2 Meta-regression and subgroup analysis according to methodological variables

Methodological covariates	Number	Prevalence % (95% CI)	p value ^a
Socioeconomic status ^b			0.021
High income	10	29.0 (21.2–36.8)	
Middle-low income	6	39.8 (21.1–54.9)	
Year of publication			0.027
2007–2016	8	42.6 (29.5–46.3)	
1995–2006	5	19.2 (8.8–29.5)	
Heterogeneity explained (R^2): 60.3%			

^ap value of the variable in the final meta-regression model

^bAccording to the World Bank List of Economies (2016)

Fig. 3 Pooled prevalence of halitosis according to the method for halitosis assessment. Data are presented as prevalence for each study (boxes), 95% CIs (horizontal lines), and summary as prevalence with 95% CI (diamond)



Furthermore, subgroup analysis according to the variables included in the final meta-regression model clarified how these methodological characteristics influenced the prevalence of halitosis. Finally, the large sample enrolled in the meta-analysis reinforces the robustness of our findings.

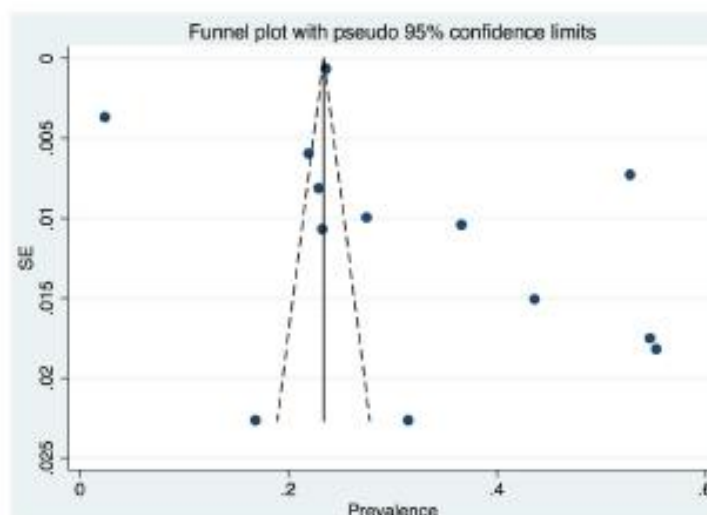
The results of our systematic review and meta-analysis provide a worldwide prevalence of halitosis in adolescents and adults. We also found a great variability in the prevalence rates among studies. We found that the method used for halitosis assessment does not impact on its prevalence. However, the year of publication and the socioeconomic status of the

country where the study was conducted seemed to influence this variability. Given the high prevalence of halitosis, its complex etiology, and its impact on the individuals' social life, dental professionals should be aware of their role in halitosis prevention and treatment since halitosis prevalence tends to increase in the upcoming years.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Fig. 4 Funnel plot evidencing prevalence of halitosis (standard error (SE))



Funding The work was not supported by any funding.

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Informed consent For this type of study, formal consent is not required.

References

- Aimetti M, Perotto S, Castiglione A, Enoli E, Romano F (2015) Prevalence estimation of halitosis and its association with oral health-related parameters in an adult population of a city in North Italy. *J Clin Periodontol* 42:1105–1114. doi:10.1111/jcpe.12474
- Chen X, Zhang Y, Lu HX, Feng XP (2016) Factors associated with halitosis in white-collar employees in Shanghai, China. *PLoS One* 11:e0155592. doi:10.1371/journal.pone.0155592
- Scully C, Greenman J (2012) Halitology (breath odour: aetiology, pathogenesis and management). *Oral Dis* 18:333–345. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01890.x
- Quirynen M, Dadario J, Van den Velde S, De Smit M, Dekeyser C, Van Tomout M, Vandekerckhove B (2009) Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *J Clin Periodontol* 36:970–975. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01478.x
- Struch F, Schwahn C, Wallaschofski H, Graben HJ, Volzke H, Lerch MM, Meisel P, Kocher T (2008) Self-reported halitosis and gastroesophageal reflux disease in the general population. *J Gen Intern Med* 23:260–266. doi:10.1007/s11606-007-0486-8
- Yaezaki K, Coil JM (2000) Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: classification, diagnosis, and treatment. *Compend Contin Educ Dent* 21(880–886):888–889 quiz 890
- Miller K, Eke PI, Schoua-Glusberg A (2007) Cognitive evaluation of self-report questions for surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78:1455–1462. doi:10.1902/jop.2007.060384
- De Geest S, Laleman I, Teughels W, Dekeyser C, Quirynen M (2016) Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists. *Periodontol* 71:213–227. doi:10.1111/prd.12111
- Soder B, Johansson B, Soder PO (2000) The relation between factor ex ore, oral hygiene and periodontal disease. *Swed Dent J* 24:73–82
- Hammad MM, Darwazeh AM, Al-Waeli H, Tanjaji B, Alhadithy TT (2014) Prevalence and awareness of halitosis in a sample of Jordanian population. *J Int Soc Prev Commun Dent* 4:S178–S186. doi:10.4103/2231-0762.149033
- Settinieri S, Mento C, Gugliotta SC, Saita A, Terranova A, Trimarchi G, Mallamace D (2010) Self-reported halitosis and emotional state: impact on oral conditions and treatments. *Health Qual Life Outcomes* 8:34. doi:10.1186/1477-7525-8-34
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
- JB1 (2014) Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition/supplement. The Joanna Briggs Institute, Adelaide
- Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, Victora CG (2015) Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 104:54–61. doi:10.1111/apa.13103
- Wang T, Liu K, Li Z, Xu Y, Liu Y, Shi W, Chen L (2017) Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 17:32. doi:10.1186/s12888-016-1187-9
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177–188
- Egger M, Smith GD (1998) Bias in location and selection of studies. *BMJ* 316:61–66
- Al-Ansari JM, Boodai H, Al-Sumait N, Al-Khabbaz AK, Al-Shammari KF, Salako N (2006) Factors associated with self-reported halitosis in Kuwaiti patients. *J Dent* 34:444–449. doi:10.1016/j.jdent.2005.10.002
- Bomstein MM, Kislig K, Hoti BB, Seemann R, Lussi A (2009) Prevalence of halitosis in the population of the city of Bern, Switzerland: a study comparing self-reported and clinical data. *Eur J Oral Sci* 117:261–267. doi:10.1111/j.1600-0722.2009.00630.x
- de Jongh A, van Wijk AJ, Houtman M, de Baat C (2016) Self-perceived halitosis influences social interactions. *BMC Oral Health* 16:31. doi:10.1186/s12903-016-0189-9
- Frexinos J, Denis P, Allemand H, Allouche S, Los F, Bonny G (1998) Descriptive study of digestive functional symptoms in the French general population. *Gastroenterol Clin Biol* 22:785–791
- Kim SY, Sim S, Kim SG, Park B, Choi HG (2015) Prevalence and associated factors of subjective halitosis in Korean adolescents. *PLoS One* 10:e0140214. doi:10.1371/journal.pone.0140214
- Liu XN, Shinada K, Chen XC, Zhang BX, Yaezaki K, Kawaguchi Y (2006) Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. *J Clin Periodontol* 33:31–36. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00862.x
- Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T (1995) Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. *J Periodontol* 66:679–684. doi:10.1902/jop.1995.66.8.679
- Nwhator SO, Ikilewe GI, Soroye MO, Aghaje MO (2015) Bad-breath: perceptions and misconceptions of Nigerian adults. *Niger J Clin Pract* 18:670–675. doi:10.4103/1119-3077.158974
- Ueno M, Yanagisawa T, Shinada K, Oham S, Kawaguchi Y (2007) Prevalence of oral malodor and related factors among adults in Akita Prefecture. *J Med Dent Sci* 54:159–165
- Vali A, Roohafza H, Kesheli AH, Afghari P, Javad Shirani M, Afshar H, Savabi O, Adibi P (2015) Relationship between subjective halitosis and psychological factors. *Int Dent J* 65:120–126. doi:10.1111/idj.12153
- Petersen PE, Ogawa H (2012) The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. *Periodontol* 60:15–39
- Thomson WM, Shaheen A, Spencer AJ (2012) Sociobehavioral aspects of periodontal disease. *Periodontol* 60:54–63. doi:10.1111/j.1600-0757.2011.00405.x
- Nascimento GG, Leite FR, Do LG, Peres KG, Correa MB, Demarco FF, Peres MA (2015) Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 42:495–505. doi:10.1111/jcpe.12417
- Li J, Qi L, Yu C, Yang L, Gao Y, Chen Y, Bian Z, Sun D, Du J, Ge P, Tang Z, Hou W, Li Y, Chen J, Chen Z, Li L, China Kadoorie Biobank Collaborative Group (2015) Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ* 351:h3942. doi:10.1136/bmj.h3942
- Tapsell LC, Hemphill I, Cobiac L et al (2006) Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med J Aust* 185(4 Suppl):S4–24
- World Health Organization (2014) Global status report on alcohol and health, 2014th edn. World Health Organization, Geneva
- Porter SR (2011) Diet and halitosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14:463–468. doi:10.1097/MCO.0b013e3182348d54
- Suzuki N, Yoneda M, Naito T, Iwamoto T, Yamada K, Hisama K, Okada I, Hirofuchi T (2009) The relationship between alcohol consumption and oral malodour. *Int Dent J* 59:31–34

36. Scherer W, Gultz J, Lee SS, Kaim J (1998) The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. *J Clin Dent* 9:97–100
37. Freires IA, Rosalen PL (2016) How natural product research has contributed to oral care product development? A critical view. *Pharm Res* 33:1311
38. Rösing CK, Loesche W (2011) Halitosis: an overview of epidemiology, etiology and clinical management. *Braz Oral Res* 25:466–471
39. Loesche WJ, Kazar C (2002) Microbiology and treatment of halitosis. *Periodontol* 28:256–279
40. Donaldson AC, Riggio MP, Rolph HJ, Bagg J, Hodge PJ (2007) Clinical examination of subjects with halitosis. *Oral Dis* 13:63–70
41. Dadamio J, Laleman I, De Geest S, Vancouwenberghe F, Dekeyser C, Coucke W, Quirynen M (2013) Usefulness of a new malodour-compound detection portable device in oral malodour diagnosis. *J Breath Res* 7:046005
42. Vandekerckhove B, Van den Velde S, De Smit M, Dadamio J, Teughels W, Van Tomcat M, Quirynen M (2009) Clinical reliability of non-organoleptic oral malodour measurements. *J Clin Periodontol* 36:964–969
43. Bornstein MM, Stocker BL, Seemann R, Bürgin WB, Lussi A (2009) Prevalence of halitosis in young male adults: a study in Swiss army recruits comparing self-reported and clinical data. *J Periodontol* 80:24–31. doi:10.1902/jop.2009.080310
44. Cascaes AM, Peres KG, Peres MA, Demarco FF, Santos I, Matijasevich A, Barros AJ (2011) Validity of 5-year-old children's oral hygiene pattern referred by mothers. *Rev Saude Publica* 45: 668–675
45. Mamot M (2006) Health in an unequal world: social circumstances, biology and disease. *Clin Med* 6:559–572

5. Artigo

Artigo de revisão publicado no periódico Journal of Clinical Periodontology.

Accepted: 23 July 2017
DOI: 10.1111/jcpe.12786

SYSTEMATIC REVIEW

WILEY *Journal of Clinical Periodontology*

Is periodontitis associated with halitosis? A systematic review and meta-regression analysis

Manuela F. Silva¹ | Mariana G. Cademartori¹ | Fábio R. M. Leite^{1,2} |
Rodrigo López² | Flávio F. Demarco^{1,3} | Gustavo G. Nascimento^{1,2}

¹Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

²Section of Periodontology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark

³Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

Correspondence

Gustavo G. Nascimento, Section of Periodontology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Aarhus C, Denmark.
Email: ggn@dent.au.dk

Funding information

The study was self-funded by the authors and their institution.

Abstract

Aim: To systematically review the literature in order to investigate a potential association between periodontitis and halitosis.

Methods: Electronic searches were performed in four different databases: PubMed, Scopus, Web of Science and Scielo. Population-based observational studies that tested the association between periodontitis and halitosis were included. Additionally, meta-analysis, meta-regression and subgroup analyses were performed to synthesize the evidence.

Results: A total of 1,107 articles were identified in electronic searches; out of which, five were included within the meta-analysis. Pooled estimates revealed that individuals with periodontitis presented 3.16 times higher odds (OR 3.16; 95% CI: 1.12–8.95) of having halitosis. Meta-regression and subgroups analyses showed that criteria used for halitosis and periodontitis assessment explained nearly 45% and 24% of heterogeneity between studies, respectively.

Conclusions: Positive association between periodontitis and halitosis was found in pooled results of population-based observational studies. However, this evidence is derived from cross-sectional studies.

KEYWORDS

bad breath, Foetor ex ore, meta-analysis, oral malodour, periodontal diseases

1 | INTRODUCTION

Periodontitis is a chronic destructive inflammatory condition affecting the supporting tissues of the teeth that may lead to tooth loss (Van Dyke & van Winkelhoff, 2013). The severe degree of periodontitis was ranked as the 6th most prevalent chronic disease, affecting more than 700 million people worldwide (Kassebaum et al., 2014). Periodontitis extension and severity are expected to increase in the future due to the combination of reduction in tooth loss caused by dental caries, and greater life expectancy.

Periodontitis impacts on oral health-related quality of life with the psychological domain being one of the most negatively affected (Durham et al., 2013), especially due to halitosis. Halitosis is a term used to define unpleasant odour emanating from the oral cavity (Scully

& Greenman, 2012), also known as oral malodour or bad breath. This condition seems to negatively impact on oral health-quality of life, especially on interpersonal relationship. Oral malodour is related to social and personal embarrassment, main reasons for individuals to seek for halitosis treatment by a dental professional (De Geest, Laleman, Teughels, Dekeyser, & Quirynen, 2016). Despite its clinical and social relevance, there are few population-based epidemiological studies that assess the prevalence of halitosis, which range from 2.4% to 45%. Persistent oral malodour frequently has an oral source, such as tongue coating and periodontitis (Scully & Greenman, 2012). Subgingival periodontal biofilm is mainly composed of Gram-negative anaerobic bacterial species, which present a proteolytic nature (Scully & Greenman, 2012). Those species are able to degrade sulphur-containing substrates on different surfaces of oral cavity, including

the periodontal pockets, releasing volatile sulphur compounds (VSC). Three methods have been more commonly used for halitosis detection: self-reported, organoleptic and VSC level measurement (Yaegaki & Coil, 2000).

Despite the biological plausibility linking periodontitis to halitosis, there are several ways in which the knowledge about this association can be improved. Available epidemiological data are frequently based on convenience samples and on self-reported assessment of periodontal conditions and halitosis. Thus, there are inconclusive results regarding this association in the literature. Given the aforementioned, this study aimed to systematically review the literature in order to investigate the association between periodontitis and halitosis in individuals from population-based epidemiological studies.

2 | METHODS

The current review followed the four-phase flow set defined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement. We based the report of this systematic review on the PRISMA statements (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009).

2.1 | Review question

Is periodontitis associated with halitosis?

2.2 | Inclusion and exclusion criteria

Types of studies: We included original population-based observational studies with representative sample. The study should present details regarding sample selection (e.g. use of cluster random sampling method, use of two-stage probability sampling method) and sample size calculation that allowed us to assume the representativeness of the sample; or the study should clearly assure the representativeness of the sample (e.g. representative subsample of a national survey). Letters to the editor, animal studies, in vitro studies, reviews and studies with convenience sample (specialized clinics for halitosis or periodontitis treatment, sample selection performed according to the researcher interest) were excluded.

Types of Participants: Individuals aged 15 or older.

Comparison: We included observational studies that tested the association between periodontitis and halitosis. Studies should have a clear description of periodontitis and halitosis assessments (clinical examination or self-reported). The case definitions for periodontitis and halitosis were accepted as declared by the authors.

2.3 | Search strategy

Electronic searches were performed in the following databases: PubMed via Medline, Web of Science, Scopus and Scielo. Studies published up to and including October 2016 were considered. An initial search was conducted on PubMed with the following MeSH and free terms: ("Periodontal diseases"[Mesh] OR "Periodontitis"[Mesh]

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Available epidemiological data about the association between periodontitis and halitosis are based on convenience samples and on self-reported assessment of both conditions. Thus, there are inconclusive results regarding such association within the literature.

Principal findings: Periodontitis increased the odds of halitosis. Criteria used for assessing periodontitis and halitosis influenced the pooled estimate.

Practical implications: Considering the positive association between periodontitis and halitosis, and the negative impact of halitosis on social aspects of life, treatment of halitosis may be used by clinicians as a motivational instrument for periodontal therapy.

OR "Chronic Periodontitis"[Mesh] OR "Periodontal diseases"[all] OR "Periodontitis"[all] OR "Chronic Periodontitis"[all]) AND ("Halitosis"[Mesh] OR "Halitosis"[all] OR "Oral malodor"[all] OR "Foeftor Ex Ore"[all] OR "Bad breath"[all]). No language or date restrictions were applied within the search. References were hand searched for all articles included in order to identify any study with potential to be included in our review. Grey literature was investigated by analysing the first 200 hits on a Google Scholar search.

2.4 | Study selection procedure

Studies were selected by two reviewers (M.F.S. and M.G.C.) following the eligibility criteria aforementioned. Both reviewers were calibrated previously to the review process. The calibration process comprised two stages: firstly, reviewers independently analysed 10 manuscripts not included in the study followed by a discussion round. Secondly, reviewers repeated the search, and the title and abstract screening of a previous published systematic review from our group. Reliability within the reviewers was assessed using kappa (κ) test. A kappa equal to .83 was obtained.

All references were managed in the software EndNote X7.4 (Thomson Reuters, New York, NY, USA), and duplicates were excluded. Titles and abstracts were independently evaluated by two reviewers (M.F.S. and M.G.C.). The lists were compared, and a consensus was reached through discussion. Full text of articles included after title and abstract evaluation were assessed by the same two reviewers. In case of disagreement, the opinion of a third reviewer (G.G.N.) was taken into consideration.

2.5 | Data extraction

The following information was gathered from the included articles:

Publication details: authors, year of publication.

Characteristics of the study: country where the study was conducted, sample characteristics, study design, analytical approach

employed, crude and adjusted results and potential confounders included in the analysis.

Characteristics of exposure and outcome: Definition (clinical/self-reported) and criteria used to assess periodontitis (e.g. clinical attachment level (CAL)/probing depth (PD)/Community Periodontal Index (CPI)/American Academy of Periodontology–Center for Disease Control and Prevention (AAP–CDC) criteria) and halitosis (e.g. VSC measurement/organoleptic test).

Authors were contacted if further details regarding the study methods or results were necessary. Data were independently extracted by the same two reviewers, compared, and in case of disagreement, discussions were held to reach a consensus. A researcher with expertise in systematic review methodology (G.G.N.) monitored all the stages of the process.

2.6 | Critical appraisal

The "Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies" recommended by the National Health Institute (NIH, USA) (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiometabolic-risk-reduction/tools/cohort>) was used for the critical appraisal of the studies. The potential risk of bias such as selection, information, measurement or confounding was identified. Each item was independently evaluated, and high risk of bias was translated to a rating of poor quality ("–") and low risk of bias translated to a rating of good quality ("+"). Instead of presenting an overall score to define the quality of the study, critical appraisal of each aspect was reported separately.

2.7 | Data analysis

Pooled Odds Ratio (OR) was estimated using both the fixed- and the random-effects model. Heterogeneity was assessed, and when detected (χ^2 $p < .05$; $I^2 > 50\%$) the random-effects model was

preferred (DerSimonian & Laird, 1986). When more than one category of periodontitis severity was reported only the most severe was included in the meta-analysis. In addition, funnel plot and Egger test were used to identify potential publication bias by detecting small-study effects (Egger & Smith, 1998). Meta-regression and subgroup analyses were performed with the intention of identifying possible sources of variability between studies. We included study characteristics as covariates in the meta-regression model individually. This approach allows the identification of study characteristics that were sources of variability between studies. The percentage of heterogeneity explained by each covariate was obtained by the adjusted R^2 of the model. Meta-regression analysis with random-effects model using aggregate-level data was chosen based on the possibility of "residual heterogeneity" even when all variability in the model is explained (Thompson & Higgins, 2002). The software Stata 14.0 (StataCorp., College Station, TX, USA) was used for all analyses.

3 | RESULTS

3.1 | Literature searches

Electronic searches yielded 1,107 hits. From those, 430 articles were duplicates, and therefore excluded. A total of 677 articles were included for title and abstract screening. Twenty-one articles were included for full-text appraisal, and from those only five studies fulfilled the eligibility criteria. The flow chart for the studies selection process is displayed in Figure 1. Main reasons for articles exclusion are presented in Table S1.

3.2 | Study characteristics

The main characteristics of the included studies are presented in Table 1. Collective sample size was of 7,184 individuals aged 15 years and above. All studies included in this review presented

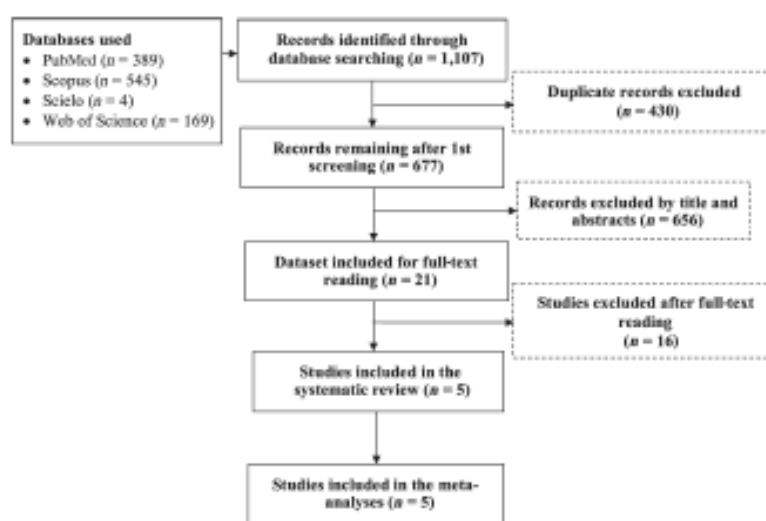


FIGURE 1 Flow chart of studies selection

TABLE 1 Main characteristics of studies included in this systematic review

Author and Year	Country	Sample	Study design	Periodontal disease assessment	Periodontal disease criteria
Aimetti et al. (2015)	Turin, Italy	744 individuals (434 women and 310 men) aged 20–75 years	Cross-sectional	Clinical examination: probing depth, recession of the gingival margin and clinical attachment level	CDC/AAP: no, mild, moderate, severe periodontitis
Chen et al. (2016)	Shanghai, China	720 individuals (347 men and 373 women) aged 22–70 years (mean age: 30.4)	Cross-sectional	Clinical examination: probing depth	Periodontitis ≥ 3.5 mm
Liu et al. (2006)	Beijing, China	2,000 individuals (1,000 men and 1,000 women) aged 15–64 years	Cross-sectional	Clinical examination: probing depth	CPI/WHO
Soder et al. (2000)	Stockholm, Sweden	1,681 individuals (840 men and 841 women) aged 30–40 years	Cross-sectional	Clinical examination: probing depth	PD ≥ 5 mm
Ueno et al. (2007)	Akita, Japan	2,039 individuals (877 males and 1,112 females) aged 40–75 years	Cross-sectional	Clinical examination: probing depth	PD ≥ 6 mm

CDC/AAP, Center for Disease Control and Prevention/American Academy of Periodontology; CI, Confidence interval; CPI, Community periodontal index; OLT, Organoleptic test; OR, Odds ratio; PD, Probing depth; VSC, Volatile sulphur compounds; WHO: World Health Organization.

TABLE 2 Critical appraisal of the studies included in the systematic review according to the "Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies" (NIH/USA)

Study	NIH criteria													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Aimetti (2015)	+	+	+	+	+	+	–	NA	+	–	+	–	NA	+
Chen (2016)	+	+	+	+	+	+	–	NA	+	–	+	–	NA	+
Liu (2006)	+	+	+	+	+	+	–	NA	+	–	+	–	NA	+
Soder (2000)	+	+	+	NR	+	–	–	NA	–	–	–	–	NA	–
Ueno (2007)	+	+	+	–	+	+	–	NA	+	–	+	–	NA	+

+, Yes; –, No; NR, Not reported; NA, Not applicable.

cross-sectional design. Three studies were conducted in Asia (Chen, Zhang, Lu, & Feng, 2016; Liu et al., 2006; Ueno, Yanagisawa, Shinada, Ohara, & Kawaguchi, 2007), while two were conducted in Europe (Aimetti, Perotto, Castiglione, Ercoli, & Romano, 2015; Soder, Johansson, & Soder, 2000). Regarding the diagnosis of periodontitis, one study (Aimetti et al., 2015) used the classification proposed by the American Academy of Periodontology and the Center for Disease Control and Prevention (AAP/CDC) (Eke, Page, Wei, Thomson-Evans, & Genco, 2012), while the others used different criteria based on PD. The organoleptic test was used by three studies (Aimetti et al., 2015; Soder et al., 2000; Ueno et al., 2007), while the measurement of volatile sulphur components (VSC) was used by two (Chen et al., 2016; Liu et al., 2006). Quality assessment of studies included in the review is presented in Table 2.

3.3 | Pooled estimate and sources of heterogeneity

Meta-analysis for the association between periodontitis and halitosis revealed that individuals with periodontitis presented 3.2

times higher odds of oral malodour (OR 3.16; 95% CI: 1.12–8.95) (Figure 2). Meta-regression analysis showed that the criteria used for halitosis diagnosis explained nearly 45% of the heterogeneity, whereas periodontitis criteria explained 24% of the variability between studies (Table 3). No association was noted in studies that used the VSC test for oral malodour diagnosis. Additionally, when PD was used for periodontitis diagnosis, magnitude of the association was smaller when compared to clinical attachment level (Table 3).

4 | DISCUSSION

Our results showed that periodontitis is positively associated with oral malodour in population-based studies. Meta-estimates of observational studies should be carefully considered, due to high heterogeneity between studies. Despite its limitations, pooled results of observational studies may be considered similar as those of randomized clinical trials (Anglemyer, Horvath, & Bero, 2014). It is

Halitosis assessment	Halitosis criteria	Analytical approach	Crude association with 95% CI	Adjusted association with 95% CI	Adjustment variables
Clinical examination: OLT 0–5 Rosenberg point scale	OLT score ≥ 2	Logistic regression	Moderate Periodontitis- OR 1.85 (95% CI: 1.24, 2.76); Severe Periodontitis-OR 9.09 (95% CI: 5.85, 14.11)	Not reported	Not applicable
Clinical examination: VSC with a portable sulphide monitor (Halimeter)	VSC values ≥ 110 ppb	Logistic regression	Not reported	OR 2.90 (95% CI: 1.45–5.80)	Tongue coating and food consumption
Clinical examination: VSC with a portable sulphide monitor (Halimeter)	VSC values ≥ 75 ppb	Logistic regression	OR 0.81 (95% CI: 0.66, 1.00)	Not performed	Not applicable
Clinical examination: OLT 0–5 Rosenberg point scale	Not specified	Linear regression	OR 5.66 (95% CI: 3.00–10.68)	Not performed	Not applicable
Clinical examination: OLT 0–5 Rosenberg point scale	OLT score ≥ 2	Logistic regression	PD 1–5 mm: OR 1.098 (95% CI: 0.870–1.387); PD ≥ 6 mm: OR 2.780 (95% CI: 1.879–4.113)	Not performed	Not applicable

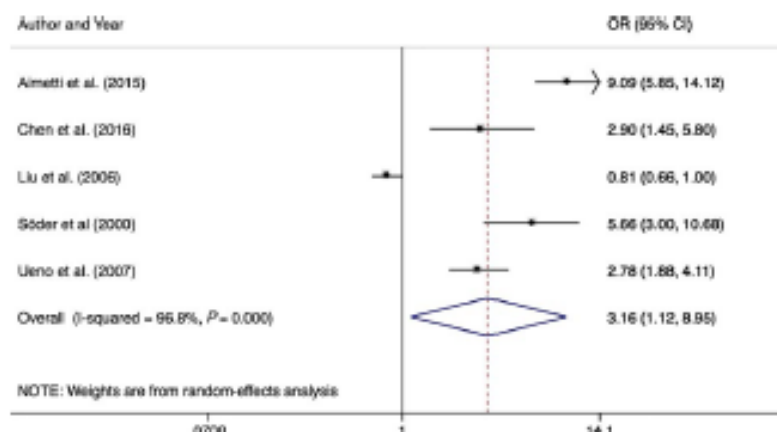
noteworthy that our findings originate from cross-sectional studies, which precludes the establishment of temporal relationships. Even though, it is not possible to determine such relationship from our findings, knowledge about the etiopathology of periodontitis provides biological plausibility for this association. Thus, our results are of relevance for patients and oral health professionals in the clinical context.

According to our findings, individuals with periodontitis presented higher odds of having oral malodour. The odoriferous products responsible for halitosis seem to arise from the complex interaction between bacterial biofilm and specific substrates (Scully & Greenman, 2012). Essentially, proteins and peptides are hydrolysed by proteolytic and peptidolytic activities of microbiomes, resulting in VSC. Periodontal pathogens, especially those from the Red Complex (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*), putrefy glycoproteins and proteins in the oral cavity, including periodontal pockets and the tongue dorsal surface (Persson, Edlund, Claesson, & Carlsson, 1990). Previous studies have

demonstrated that VSC levels increase with the severity of periodontitis, as periodontal pockets tends to increase in quantity and in depth in severe cases of periodontitis (Yaegaki & Sanada, 1992). Even though positive association between periodontitis and halitosis has been observed within the literature, results are inconclusive regarding this association. Small sample size, differences in periodontitis and halitosis measurement have been pointed as factors that might influence this association (Takeuchi et al., 2010). For this reason, meta-analyses are considered robust sources of evidence as they amplify the statistical power, especially in population-based studies.

Meta-regression analysis revealed that the method used for halitosis diagnosis explained the nearly 45% of the variability between studies. The magnitude of the association was greater in studies which used the organoleptic test for halitosis detection, while the association was vanished in those that used VSC test (Table 3). The organoleptic test relies on clinical evaluation performed by trained

FIGURE 2 Pooled effect of periodontitis on halitosis. Data are presented as odds ratio for each study (boxes), 95% CIs (horizontal lines) and summary as odds ratio with 95% CI (diamond)



	Number of studies	Odds ratio	95% CI	Adjusted R ² (%) ^a
Halitosis diagnosis				
Organoleptic test	3	5.19	2.4–11.3	44.68%
VSC test	2	1.47	0.4–5.1	
Periodontitis diagnosis				
Clinical attachment level	1	9.09	5.8–14.1	23.47%
Probing depth	4	2.40	1.0–6.2	

^aPercentage of heterogeneity explained by each characteristic.

TABLE 3 Subgroup and meta-regression analyses of the association between periodontitis and halitosis

and calibrated dentists. Basically, the clinician sniffs the air exhaled from the mouth and nose and subjectively defines the presence or absence of oral malodour (Donaldson, Riggio, Rolph, Bagg, & Hodge, 2007). Despite its subjective nature, organoleptic test remains as the "gold standard" diagnostic method (Dadamio et al., 2013). The VSC levels measurement is an objective method of recording odour compounds whenever possible (Quirynen et al., 2009). However, studies have demonstrated that the measurement of VSC levels presents high specificity, but low sensitivity, recommended as an adjunct instead of a substitute to the organoleptic assessment (Vandekerckhove et al., 2009). This fact may explain our results, as the diagnosis of halitosis might have been underestimated in studies using solely this method for halitosis detection.

Criteria used for periodontitis diagnosis also influenced the heterogeneity between studies. In studies using the PD for periodontitis assessment, the pooled odds ratio was 2.4, whereas in the study using clinical attachment level, the magnitude of the association was higher (OR 9.1). Clinical attachment level is a more valid measure to diagnose periodontitis, because the clinical attachment loss shows the history of periodontal tissue lost during disease progression (Mdala et al., 2014). However, only one study used the attachment level for periodontitis assessment. Thus, future studies investigating the association between periodontitis and halitosis ought to employ clinical attachment level measurements.

It is relevant to emphasize some methodological aspects of this review. Studies used different criteria for periodontitis assessment. While three studies presented data about the presence or absence of disease (Chen et al., 2016; Liu et al., 2006; Soder et al., 2000), two presented also data considering the severity of periodontitis (Aimetti et al., 2015; Ueno et al., 2007). In the last cases, only the most severe category of periodontitis was included in the meta-analysis, as the inclusion of both categories would duplicate individuals from the reference category in the analysis (Nascimento et al., 2016). The small number of studies included in this review precluded the statistical and the visual assessments for publication bias. The Egger's test has low statistical power when sample size is lower than 20 studies (Egger & Smith, 1998); additionally, the interpretation of a funnel plot with a small number of studies could misrepresent the actual findings. Only one study presented adjusted estimates; hence, pooled results are mainly from crude estimates. In this context, results should be carefully interpreted, due to the presence of confounding in the

association between periodontitis and halitosis. Special attention is required to the potential role of poor oral hygiene underlying this association. Although several studies have raised this point, little attention was given to this aspect. To the best of authors' knowledge, only one study considered periodontitis and poor oral hygiene in analytical models when halitosis was the outcome of interest. To note, in our study, the pooled association between periodontitis and halitosis remained even after adjustment for tongue coating, a potential proxy for poor oral hygiene (OR 3.23; 95% CI: 1.00–10.97) (data not shown). Thus, future studies should focus on addressing the oral hygiene role in halitosis by employing appropriate analytical approaches to deal with confounding.

This study is not free of limitations. Firstly, only a few number of studies fulfilled the eligibility criteria of this review. Also, almost all of them presented positive results. As no statistical test could be performed to investigate publication bias, it is not possible to identify whether population-based observational studies exploring this association have not been conducted, or whether studies with negative results have not been published. Secondly, there is a lack of evidence from low- to middle-income countries, as the informed results are mainly from high-income countries. Considering that patterns of social inequalities are different between these two distinct groups of countries; the burden of periodontitis and halitosis may vary significantly across countries. Therefore, population-based studies exploring this association are encouraged in low- to middle-income countries. Additionally, the inclusion of adolescents, adults and older adults in the same analysis might have influenced our results, as periodontitis is positively associated with ageing. To circumvent this caveat, meta-regression and subgroup analyses were performed. The results demonstrated no relevant influence of the age of participants as a potential source of variability (data not shown). Finally, the percentage of heterogeneity explained by periodontitis in meta-regression analysis should be cautiously interpreted, as only one selected study used clinical attachment loss for periodontitis assessment (Aimetti et al., 2015).

Regardless of the limitations, our study also presents strengths that should be emphasized. Meta-analysis enrolled 7,000 individuals. Hence, a large sample size reinforces the robustness of our findings. Additionally, limiting the inclusion of only population-based studies reduces selection bias, as studies with explicit convenience samples were excluded. Furthermore, the use of subgroup and meta-regression

analysis further confirms the strength of our findings and provides useful information for future studies.

The results of our systematic review and meta-analysis demonstrated an association between periodontitis and halitosis. Nevertheless, this evidence is derived from cross-sectional studies; hence, prospective longitudinal studies are needed to assess the temporality of the events. Considering the positive association between periodontitis and halitosis, and the negative impact of halitosis on social aspects of life, treatment of halitosis may be used by clinicians as a motivational instrument for periodontal therapy.

CONFLICT OF INTEREST

The authors state that there are no potential conflict of interests.

REFERENCES

- Aimetti, M., Perotto, S., Castiglione, A., Ercoli, E., & Romano, F. (2015). Prevalence estimation of halitosis and its association with oral health-related parameters in an adult population of a city in North Italy. *Journal of Clinical Periodontology*, 42, 1105–1114.
- Anglemeyer, A., Horvath, H. T., & Bero, L. (2014). Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, MR000034.
- Chen, X., Zhang, Y., Lu, H. X., & Feng, X. P. (2016). Factors associated with halitosis in white-collar employees in Shanghai, China. *PloS One*, 11, e0155592.
- Dadamio, J., Laleman, I., De Geest, S., Vancanwenbergh, F., Dekeyser, C., Coucke, W., & Quirynen, M. (2013). Usefulness of a new malodour-compound detection portable device in oral malodour diagnosis. *Journal of Breath Research*, 7, 046005.
- De Geest, S., Laleman, I., Teughels, W., Dekeyser, C., & Quirynen, M. (2016). Periodontal diseases as a source of halitosis: A review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists. *Periodontology 2000*, 71, 213–227.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 177–188.
- Donaldson, A. C., Riggio, M. P., Rolph, H. J., Bagg, J., & Hodge, P. J. (2007). Clinical examination of subjects with halitosis. *Oral Diseases*, 13, 63–70.
- Durham, J., Fraser, H. M., McCracken, G. I., Stone, K. M., John, M. T., & Preshaw, P. M. (2013). Impact of periodontitis on oral health-related quality of life. *Journal of Dentistry*, 41, 370–376.
- Egger, M., & Smith, G. D. (1998). Bias in location and selection of studies. *BMJ*, 316, 61–66.
- Eke, P. I., Page, R. C., Wei, L., Thornton-Evans, G., & Genovese, R. J. (2012). Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, 83, 1449–1454.
- Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research*, 93, 1045–1053.
- Liu, X. N., Shinada, K., Chen, X. C., Zhang, B. X., Yaegaki, K., & Kawaguchi, Y. (2006). Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. *Journal of Clinical Periodontology*, 33, 31–36.
- Mdala, I., Olsen, I., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Thoresen, M., & de Blasio, B. F. (2014). Comparing clinical attachment level and pocket depth for predicting periodontal disease progression in healthy sites of patients with chronic periodontitis using multi-state Markov models. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 837–845.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PloS Medicine*, 6, e1000097.
- Nascimento, G. G., Leite, F. R., Conceicao, D. A., Ferrua, C. P., Singh, A., & Demarco, F. F. (2016). Is there a relationship between obesity and tooth loss and edentulism? A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 17, 587–598.
- Persson, S., Edlund, M. B., Claesson, R., & Carlsson, J. (1990). The formation of hydrogen sulfide and methyl mercaptan by oral bacteria. *Oral Microbiology and Immunology*, 5, 195–201.
- Quirynen, M., Dadamio, J., Van den Velde, S., De Smit, M., Dekeyser, C., Van Tornout, M., & Vandekerckhove, B. (2009). Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 970–975.
- Scully, C., & Greenman, J. (2012). Halitology (breath odour: Aetiopathogenesis and management). *Oral Diseases*, 18, 333–345.
- Soder, B., Johansson, B., & Soder, P. O. (2000). The relation between foetor ex ore, oral hygiene and periodontal disease. *Swedish Dental Journal*, 24, 73–82.
- Takeuchi, H., Machigashira, M., Yamashita, D., Kozono, S., Nakajima, Y., Miyamoto, M., ... Noguchi, K. (2010). The association of periodontal disease with oral malodour in a Japanese population. *Oral Diseases*, 16, 702–706.
- Thompson, S. G., & Higgins, J. P. (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine*, 21, 1559–1573.
- Ueno, M., Yanagisawa, T., Shinada, K., Ohara, S., & Kawaguchi, Y. (2007). Prevalence of oral malodor and related factors among adults in Akita Prefecture. *Journal of Medical and Dental Sciences*, 54, 159–165.
- Van Dyke, T. E., & van Winkelhoff, A. J. (2013). Infection and inflammatory mechanisms. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl 14), S1–S7.
- Vandekerckhove, B., Van den Velde, S., De Smit, M., Dadamio, J., Teughels, W., Van Tornout, M., & Quirynen, M. (2009). Clinical reliability of non-organoleptic oral malodour measurements. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 964–969.
- Yaegaki, K., & Coil, J. M. (2000). Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: Classification, diagnosis, and treatment. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 21(880–886), 888–889.
- Yaegaki, K., & Sanada, K. (1992). Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patients with periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 27, 233–238.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Silva MF, Cademartori MG, Leite FRM, López R, Demarco FF, Nascimento GG. Is periodontitis associated with halitosis? A systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Periodontol*. 2017;44:1003–1009. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12786>

6. Artigo 3

Artigo original a ser submetido ao periódico Revista em Saúde Pública.

Título: Associação entre doença periodontal e halitose: estudo em uma coorte de nascidos vivos no Sul do Brasil

Autores

Manuela F. da Silva¹, Gustavo G. Nascimento^{1,2}, Fábio R. M. Leite^{1,2}, Cesar Victora,³ Fernando Barros,³ Bernardo L. Horta,³ Helen Gonçalves,³ Flávio F. Demarco^{1,3}

1 Post-Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

2 Section of Periodontology, Department of Dentistry and Oral Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark.

3 Post-Graduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

Resumo

Objetivo: avaliar a associação entre doença periodontal e halitose autorreportada em adultos jovens pertencentes a coorte de nascidos em 1982 na cidade de Pelotas, RS, Brasil.

Metodologia: Foi investigada uma amostra de 539 indivíduos da coorte de nascidos vivos em Pelotas. Estes indivíduos foram visitados para estudo de saúde bucal nos anos de 1997, 2006 e em 2013, onde foi realizado exame bucal e aplicado um questionário contendo questões relativas à saúde bucal, acesso a serviços odontológicos e questões socioeconômicas. A presença de periodontite aos 24 anos foi estimada, e usada como exposição principal desse estudo. A presença de halitose aos 31 anos foi reportada por meio da seguinte pergunta: “Tu achas que tens mau hálito (halitose)?”. Língua saburrosa foi clinicamente identificada no ano de 2013. Modelos marginais estruturais foram usados para determinar o efeito direto da periodontite e da língua saburrosa sobre a halitose. Interação entre periodontite e presença de saburra lingual foi testada nos modelos analíticos.

Resultados: Indivíduos com periodontite, independente da severidade, apresentaram duas vezes maior risco de relatar halitose que indivíduos saudáveis [Razão de Risco (RR) 2.0]. Quando foram considerados os

diferentes graus de severidade de periodontite na análise bruta, indivíduos com forma leve de periodontite apresentaram cerca de duas vezes maior risco de relatar mau odor oral (RR 2.27), enquanto o risco foi 70% maior (RR 1.70) naqueles indivíduos com periodontite severa em comparação com indivíduos sem periodontite.

Conclusão: Embora nosso estudo tenha encontrado associação positiva entre doença periodontal e halitose, outros estudos com uso de medidas objetivas são necessários para esclarecer essa relação. O que fica evidente, é que como a halitose impacta de forma negativa na vida dos indivíduos, nossos achados provenientes de exames de autorrelato podem servir de instrumento motivacional no tratamento da doença periodontal.

Introdução

O ar com cheiro desagradável exalado da cavidade oral é referido como halitose, independentemente de sua origem ser intra ou extraoral¹. Existem basicamente três tipos de halitose: verdadeira ou genuína (fisiológica ou patológica), pseudohalitose e halitofobia. A halitose verdadeira é caracterizada por um odor além do socialmente aceitável, e está, na maioria dos casos, associada a causas de origem intraoral, como língua saburrosa e periodontite¹. A halitose pode prejudicar as relações interpessoais e a qualidade de vida dos indivíduos² e embora nos últimos anos o tópico tenha sido abordado de forma mais frequente, ele ainda é colocado como um tabu na sociedade³.

A literatura relata três métodos principais métodos de diagnóstico da halitose são através de medições organolépticas, monitoração dos compostos sulfurados voláteis (CSVs) ou autorrelato¹. Embora os dois primeiros métodos apresentem medidas objetivas do mal odor, eles demandam um examinador treinado e equipamento específico¹. Nesse contexto, a halitose autorrelatada surge como uma alternativa rápida e de baixo custo em estudos epidemiológicos, quando não é possível empregar os métodos objetivos⁴.

Estudos de base populacional conduzidos em países de alta renda mostraram que entre 20 e 43% da população pelo menos temporariamente é afetada por halitose^{5,6,7}. Uma recente revisão sistemática realizada por Silva e

colaboradores, demonstrou que a prevalência mundial desta condição é em torno de 32% e os fatores socioeconômicos estão diretamente envolvidos com essa alta taxa⁴, sendo a prevalência de halitose mais alta naqueles países de baixa renda.

A doença periodontal é a segunda condição de saúde bucal mais prevalente no mundo e sua ocorrência tende a aumentar com o avanço da idade dos indivíduos⁸. Embora a associação entre periodontite e halitose tenha sido demonstrada por Silva e colaboradores (2017) em uma meta-análise de estudos de base populacional, os achados provêm de estudos transversais. Estudos longitudinais que permitam a inferência de relações causais e temporais são ausentes na literatura. De acordo com os autores, indivíduos com periodontite têm três vezes maior chance de apresentar halitose. Entretanto, os autores encontraram limitada evidência sobre o assunto, e ausência de estudos em países do continente americano. Além disso, nenhum dos estudos incluídos apresentou análises ajustadas nem por hábitos de escovação, nem pela presença de saburra lingual. Assim sendo, existem diversas lacunas sobre a associação entre periodontite e halitose que necessitam ser fechadas.

Considerando o acima exposto, esse estudo tem como objetivo investigar a associação entre periodontite e halitose em indivíduos de uma coorte de nascimentos no Sul do Brasil.

Metodologia

Em 1982, as três maternidades de Pelotas foram visitadas diariamente. As crianças de famílias residentes na zona urbana da cidade (N=5.914) foram examinadas e suas mães entrevistadas. Desde então, esses indivíduos têm sido acompanhados inúmeras vezes durante sua vida. Maiores detalhes sobre a metodologia desta coorte pode ser encontrada em publicações específicas⁹.

Em 1997, quando os participantes tinham 15 anos de idade, 900 indivíduos foram aleatoriamente selecionados para o Estudo de Saúde Bucal de 1997 (ESB-97), sendo 888 indivíduos clinicamente examinados. Em 2006,

aos 24 anos, 888 indivíduos investigados no ESB-97 (98,7%) foram contatados para nova avaliação composta de entrevistas e exames de saúde bucal; desses, 720 foram examinados clinicamente (ESB-06). Em 2013 (ESB-13), os mesmos 888 indivíduos investigados no OHS-97 foram contatados para nova avaliação clínica e aplicação de questionários com informações socioeconômicas, assim como hábitos e condições de saúde bucal.

Em todos Estudos de Saúde Bucal, os dados clínicos foram coletados por cirurgiões-dentistas previamente treinados e calibrados para cada uma das especialidades e condições examinadas. Mais informações sobre os aspectos metodológicos dos estudos de saúde bucal realizados na coorte de 1982 de Pelotas podem ser encontrados no estudo de Peres e colaboradores¹⁰.

Desfecho

O desfecho deste estudo será a presença de halitose autorreportada aos 31 anos. Esta informação foi coletada por meio da seguinte pergunta: “Tu achas que tens mau-hálito (halitose)?”. As opções de resposta foram: “Sim”; “Não” e “Não sei”. Para fins de análise, os indivíduos que responderam “Não sei” não serão considerados.

Exposição

Para esse estudo, foi utilizada a informação sobre periodontite observada no ESB-06. Embora o exame aos 24 anos tenha coletado informação somente sobre presença de bolsa, sangramento à sondagem e cálculo, a partir do estudo realizado por Leite et al., 2017, foi possível utilizar o critério da Academia Americana de Periodontia (AAP) e do Centro para Diagnóstico e Controle de Doenças (CDC) para classificar os indivíduos com relação à saúde periodontal. Assim, foram utilizadas as informações coletadas no ano de 2006 para estimar a associação entre periodontite e halitose. Embora a classificação da AAP-CDC seja constituído de três categorias de doença (leve, moderada e severa), para fins analíticos foram criadas duas variáveis, as quais foram testadas de forma independente nos modelos de análise: 1) indivíduos saudáveis *versus* indivíduos com qualquer forma de periodontite; 2) indivíduos

saudáveis *versus* indivíduos com periodontite leve *versus* indivíduos com periodontite moderada e severa. Essa abordagem já foi utilizada em outros estudos nessa população.

Considerando o papel da saburra lingual no desenvolvimento de halitose, informação sobre presença abundante de saburra lingual diagnóstica clinicamente aos 30 anos de idade também foi utilizada de forma independente (presença de saburra *versus* ausência de saburra).

Os dados de halitose autorreportada foram observados no ESB-13, quando os indivíduos pertencentes a coorte de Pelotas de 1982 tinham e 30 anos. Foram contatados 888 indivíduos examinados no EBS-97 e desses, 720 indivíduos entrevistados. Os questionários incluíram informações socioeconômicas, assim como hábitos e condições de saúde bucal.

Covariáveis

As seguintes covariáveis foram identificadas a partir do modelo teórico proposto para explicar a relação entre periodontite e halitose, sendo assim, devidamente incluídas nos modelos analíticos: sexo; escolaridade materna ao nascimento (> 8 anos / ≥ 8 anos); renda familiar aos 24 e aos 30 anos (categorizado em tercís e convertido em uma variável dicotômica na qual o segundo e o terceiro tercís foram agrupados); fumo aos 24 e aos 30 anos (fumante / ex-fumante / nunca fumante); diabetes tipo 2 aos 24 e aos 30 anos (nível de glicose ≥ 126 mg/dL); obesidade aos 24 e aos 30 anos (índice de massa corporal < 25 kg/m² / ≥ 25 kg/m²); frequência de escovação aos 30 anos (< 2 vezes ao dia / ≥ 2 vezes ao dia) e uso de fio dental aos 30 anos (< 3 vezes por semana / ≥ 3 vezes por semana).

Análise Estatística

Para estimar a associação entre periodontite e halitose, pesos estabilizados de probabilidade inversa foram estimados e levados em consideração em Modelos Estruturais Marginais (Marginal Structural Model –

MSM). Termos de interação entre ambas as variáveis de periodontite e a variável de saburra lingual foram incluídos nos modelos analíticos sem os pesos estabilizados. Devido à falta de significância dos termos de interação, estes não foram incluídos nos modelos finais. Os pesos estabilizados foram estimados a partir de probabilidades preditivas do numerador (regressão multinomial somente da variável de exposição), e do denominador (regressão multinomial da variável de exposição condicional às covariáveis), seguidas pela divisão de ambas as probabilidades. Essa abordagem permite uma interpretação contrafactual dos resultados sem a necessidade de duplicação do banco de dados, gerando intervalos de confiança robustos. O efeito controlado direto da periodontite sobre a halitose foi estimado em regressões log-binomiais incluindo os devidos pesos estabilizados. Os resultados são apresentados em razões de risco (RR) e intervalo de confiança de 95%.

Resultados

Dos 888 indivíduos entrevistados durante o ESB-97, 539 indivíduos foram examinados em 2013 (61% da ESB-97). Na figura 1 é possível observar o diagrama de fluxo da coorte de 1982. A prevalência de periodontite aos 24 anos foi de 21%, sendo 14% periodontite leve, 6% periodontite moderada, e 1% periodontite severa. Cerca de 5% dos indivíduos apresentou língua saburrosa aos 30 anos de idade. A tabela 1 traz informações sobre a distribuição da amostra de acordo com as variáveis de exposição e de desfecho.

Na tabela 2 é possível observar os resultados brutos e dos modelos estruturais marginais sobre a associação entre periodontite e halitose, assim como, entre língua saburrosa e halitose. Indivíduos com periodontite, independente da severidade, apresentaram duas vezes maior risco de relataram halitose que indivíduos saudáveis (RR 2.0). A associação foi levemente atenuada no modelo estrutural marginal (RR 1.85). Quando foram consideradas os diferentes graus de severidade de periodontite na análise bruta, indivíduos com a forma leve de periodontite apresentaram cerca de duas vezes maior risco de relatar mau odor bucal (RR 2.27), enquanto o risco foi

70% maior (RR 1.70) naqueles indivíduos com periodontite severa em comparação com os indivíduos sem periodontite. Entretanto, resultados do modelo estrutural marginal mantiveram-se somente associados na relação entre periodontite leve (RR 2.23) e autorrelato de halitose. A presença de saburra lingual esteve associada com halitose autorreportada somente no modelo bruto (RR 2.97). No modelo estrutural marginal houve redução da magnitude da medida de associação (RR 2.20). As medidas de ajuste dos modelos estruturais marginais para cada exposição são apresentadas no rodapé da Tabela 2.

Tabela 1 – Distribuição da amostra nos Estudos de Saúde Bucal ESB-06 e ESB-13.

	ESB-06 (2006)	ESB-13 (2013)
<i>Informação Sociodemográfica</i>		
Sexo (1982)		
Masculino	52.6	53.0
Feminino	47.4	47.0
Renda Familiar (1982)		
1 e 2 tercís	70.2	69.4
3 tercís	29.8	30.6
Educação Materna (1982)		
0-8 anos	77.3	75.1
9 anos e mais	22.7	24.9
<i>Doença Periodontal (2006)</i>		
Periodontite (dicotômico)		
Sim	7.2	14.3
Não	92.8	85.7
Periodontite (categórico)		
Ausência	78.6	65.7
Leve	14.2	20.0
Moderada/Severa	7.2	14.3
<i>Halitose (2013)</i>		
Sim	-	61.3
Não	-	38.7

Tabela 2. Resultados da análise bivariada e dos modelos estruturais marginais sobre

Exposição	Análise Bruta	IC95%	Estimativa marginal modelo estrutural	IC 95%
Periodontite¹				
Saudável	1.00	-	1.00	-
Periodontite	2.00	1.40-2.90	1.85	1.24-2.76
Grau Periodontite²				
Saudável	1.00	-	1.00	-
Leve	2.27	1.48-3.48	2.23	1.40-3.58
Moderada/Severa	1.70	1.00-2.73	1.22	0.70-2.15
Saburra lingual³				
Não	1.00	-	1.00	-
Sim	2.97	1.29-6.87	2.20	0.77-6.19

a presumida associação entre halitose e doença periodontal (n=539).

¹Stabilized Weight: Mean: 1.00; IQR: 0.91-1.06; Range: 0.64-1.66.

²Stabilized Weight: Mean: 1.00; IQR: 0.89-1.07; Range: 0.46-1.82.

³Stabilized Weight: Mean: 1.00; IQR: 0.98-1.03; Range: 0.22-3.47.

Discussão

Os resultados deste estudo revelaram uma associação positiva entre halitose e doença periodontal. Em suma, indivíduos com periodontite apresentaram duas vezes maior risco de relatarem halitose do que indivíduos saudáveis. Entretanto, contrapondo-se à maioria dos estudos sobre o tema, periodontite moderada ou severa não teve associação com esta condição.

Inúmeros estudos já demonstraram que a etiologia da halitose, na maioria dos casos, resulta de alterações na própria cavidade bucal tais como doença periodontal, má higiene e saburra lingual^{11,12}. O mau hálito é causado principalmente pela degradação microbiana que libera gases mal-cheirosos. As bactérias comumente envolvidas são Gram-negativas anaeróbicas do complexo vermelho de Socransky (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*), as mesmas espécies que têm sido associadas à doença periodontal. Por essa razão é comum associar o mau odor oral com a periodontite¹².

Embora estudos tenham encontrado uma relação dose-resposta entre severidade de periodontite e halitose¹³, similar relação não foi encontrada no nosso estudo. Algumas hipóteses podem ser formuladas para explicarmos tal resultado. Devido à cronicidade da periodontite, especialmente das formas moderada e severa, indivíduos que possuem graus mais severos de periodontite possivelmente acostumam-se com a cronicidade da doença e da presença de halitose no dia a dia e dessa forma, quando são questionados como no exame autorreportado, negam possuí-la. Os pacientes acostumam-se com a condição e não mais a percebem como um problema. Além disso, o fato da avaliação de halitose no nosso estudo ter se limitado apenas à presença, e não à severidade de halitose, ajudam a reforçar nossa hipótese.

É importante destacar que o exame de autorrelato foi realizado quando os indivíduos tinham 30 anos. Nessa idade, relativamente jovem, a prevalência de periodontite moderada ou severa ainda é baixa e pode explicar sua baixa prevalência associada à halitose. Como se trata de um estudo longitudinal, esses indivíduos continuarão sendo acompanhados à longo prazo e como a

prevalência da doença periodontal, bem como a severidade tendem a aumentar com os anos, estudos futuros nesta coorte serão de suma importância para elucidar essa associação.

Indivíduos com presença de língua saburrosa ao exame clínico apresentaram duas vezes maior risco de apresentarem halitose (RR 2.2), embora a associação não tenha sido significativa no modelo estrutural marginal. Entretanto, é preciso salientar que a prevalência de língua saburrosa diagnosticada clinicamente foi de apenas 5% em nosso estudo. Assim, é possível especular que a falta de significância observada no nosso estudo foi devida à falta de poder amostral, especialmente no modelo contrafactual, e não à falta de uma real associação entre essas condições.

Nosso estudo apresenta como maior limitação o método de diagnóstico da halitose. O exame de autorrelato utilizado pela coorte de 1982 não é o padrão-ouro, entretanto, como apresentado no estudo de Silva e colaboradores, trata-se de uma limitação, mas não de um prejuízo, uma vez que a prevalência de halitose não foi alterada pelo método de diagnóstico. Além disso, o método autorreportado não exige a presença de um clínico treinado para realização do mesmo, reduzindo tempo e custos em exames de base populacional⁴. Entretanto, é importante salientar que quando a associação entre periodontite e halitose foi investigada em uma revisão sistemática realizada pelo nosso grupo⁴, houve diferença nessa associação de acordo com o método utilizado para o diagnóstico de halitose. Ao passo que associação foi significativa em estudos que utilizaram o teste organoléptico para identificação de halitose, não houve associação quando os níveis de VSC foram utilizados. Como não há estudos de base populacional que tenham utilizado o método autorreportado, não foi possível a realização de análises que pudessem testar a influência nesse método na associação. Todavia, nossos resultados sugerem que esse método pode ser utilizado em estudos investigando a relação entre periodontite e halitose.

Positivamente, nosso estudo foi o primeiro que utilizou dados de um estudo com desenho experimental prospectivo (coorte), isso nos permitiu avaliar a cronicidade da doença periodontal. A coorte de nascidos vivos em

Pelotas de 1982 é a mais longa e mais numerosa em países em desenvolvimento e tem produzido dados relevantes em termos de saúde geral e de saúde bucal. Todos os levantamentos são realizados por profissionais treinados e calibrados, o que garante a qualidade dos dados. A maioria dos estudos disponíveis na literatura, utilizou dados de estudos transversais, não permitindo uma avaliação precisa do impacto dessa condição ao longo do tempo na vida dos indivíduos. Além disso, de acordo com o nosso conhecimento, nosso estudo é o primeiro na literatura a considerar medidas de higiene bucal na relação entre periodontite e halitose. Nenhum dos estudos de base populacional disponíveis na literatura investigando essas condições havia incluído medidas de higiene oral como confundidores na associação entre periodontite e halitose. Assim, não é possível determinar a magnitude de confusão residual nos estudos já publicados sobre o tema. Finalmente, o modelo analítico utilizado também deve ser destacada, uma vez que leva em consideração o desenho longitudinal do estudo, ao propor uma abordagem contrfactual sobre a relação entre periodontite e halitose.

Embora este estudo tenha encontrado associação positiva entre doença periodontal e halitose, outros estudos com uso de medidas objetivas são necessários para esclarecer essa relação. O que fica evidente, é que como a halitose vêm impactando de forma negativa na vida dos indivíduos, nossos achados provenientes de exames de autorrelato podem ser utilizados como instrumento motivacional no tratamento da doença periodontal, especialmente considerando a prevalência da doença, seu impacto sobre a qualidade de vida do indivíduo e sua associação com condições de saúde geral. Esses dados podem estimular os indivíduos a tratar a doença e amenizar ou mesmo eliminar a condição de mau odor oral.

Referências

1. YAEGAKI, K. & COIL, J. M. Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: classification, diagnosis, and treatment. ***Compendium of Continuing Education in Dentistry***, 2000; v.21, p.880-886, p.888-889.
2. DE GEEST, S., LALEMAN, I., TEUGHEL, W., DEKEYSER, C. & QUIRYNEN, M. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists. ***Periodontology*** 2000, 2016; v.71, p. 213-227.
3. ZURCHER, A., SCHUMACHER, MG., FILIPPI, A. Evaluation of a halitosis clinic over a period of eleven years. ***Swiss Dental Journal***, 2017; v.127, p.846-851.
4. SILVA, MF., LEITE, F., FERREIRA, L., POLA, NATALIA., SCANNAPIECO, FRANK., DEMARCO, FLÁVIO., NASCIMENTO, GUSTAVO. Estimated prevalence of halitosis: a systematic review and meta-regression analysis. ***Clinical Oral Investigations***, 2018; v.22, p 47-55.
5. MIYAZAKI, H., SAKAO, S., KATOH, Y. & TAKEHARA, T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. ***Journal of Periodontology***, 1995; v.66, p.679-684.
6. LOESCHE, WJ., KAZOR, C. Microbiology and treatment of halitosis. ***Periodontol*** 2000, 2009; v.28, p. 56-79.
7. BORNSTEIN, MM., STOCKER BL., SEEMANN, R., BURGİN, WB., LUSSI, A. Prevalence of halitosis in young male adults: a study in swiss army recruits comparing self-reported and clinical data. ***Journal Periodontol***, 2009; v.80, p. 24-31.
8. KASSEBAUM, NJ., BERNABÉ, E., DAHIYA, M. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. ***Journal Dental Research***, 2014; v. 93(11), p.1045-1053.
9. HORTA, BL, GIGANTE, DP, GONÇALVES, H, MOTTA, JVS, MOLA, CL, OLIVEIRA, IO, BARROS, FC, VICTORIA, CG. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. ***International Journal of Epidemiology***, 2015; p.1-6.

10. PERES, KG., PERES, MA., DEMARCO, FF. Oral Health studies in the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort: methodology and principal results at 15 and 24 years of age. **Caderno de Saúde Pública**, 2011; v.27(8), p.1569-1580.
11. ROSENBERG, M., MCCULLOCH C. A., Measurement of oral malodor: current methods and future prospects. **Journal Periodontol**, 1992; v.63, p.776-782.
12. SPRINGFIELD, J, SUAREZ, FL, MAJERUS, GJ, LENTON, PA, FURNE, JK, LEVITT, MD. Spontaneous fluctuations in the concentrations of oral sulfur-containing gases. J Dent Res. **Journal Dental Research**, 2001; v.80, p.1441-4.

7. Considerações finais

Os resultados deste estudo demonstraram alta prevalência de halitose na população em geral, influenciada principalmente por fatores socioeconômicos. A presença dessa condição afeta diretamente as relações interpessoais e precisa ser tratada como um assunto de saúde pública. Além disso, encontramos uma associação positiva entre halitose e doença periodontal, o que pode servir de instrumento motivacional para os clínicos durante a terapia periodontal.

Referências

- AIMETTI, M., PEROTTO, S., CASTIGLIONE, A., ERCOLI, E. & ROMANO, F. Prevalence estimation of halitosis and its association with oral health-related parameters in an adult population of a city in North Italy. ***Journal of Clinical Periodontology***, v. 42, p. 1105-1114, 2015.
- AL-ANSARI, JM., BOODAI, H., AL-SUMAIT, N., AL-KHABBAZ, AK., AL-SHAMMARI, KF., SALAKO, N. Factors associated with self-reported halitosis in Kuwaiti patients. ***Journal Dental Research***. v.34, p.444-449, 2006.
- ATTIA, EL, MARSHAL, KG. Halitosis. ***Canadian Medical Association Journal***. v.35 p.126-128, 1882.
- BORNSTEIN, MM., STOCKER BL., SEEMANN, R., BURGIN, WB., LUSSI, A. Prevalence of halitosis in young male adults: a study in swiss army recruits comparing self-reported and clinical data. ***Journal of Periodontology***. v.80, p. 24-31, 2009.
- CAESCAES, AM., PERES, KG., PERES, MA., DEMARCO, FF., SANTOS, I., MATIJASEVICH, A., BARROS, AJ. Validity of 5-years-old children's oral hygiene pattern referred by mothers. ***Revista de Saúde Pública***. v.45, p.668-675, 2011.
- CARRANZA, FA, NEWMAN, MG, TAKEI, HH, KLOKKEVOLD, PR. ***Periodontologia Clínica***. Guanabara Koogan. 10 edição, 2007.
- CHEN, X., ZHANG, Y., LU, H. X. & FENG, X. P. Factors Associated with Halitosis in White-Collar Employees in Shanghai, China. ***PloS One***, v.11, e0155592, 2016.
- COSTA, IM. Patologia das halitoses. ***Odontologia Moderna***. v.14 p. 7-16, 1887.
- DE GEEST, S., LALEMAN, I., TEUGHEL, W., DEKEYSER, C. & QUIRYNEN, M. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists. ***Periodontology 2000***. v.71, p. 213-227, 2016.

- DADAMIO, J., LALEMAN, I., DE GEEST, S., VANCAUWENBERG, F., DEKEYSER, C., COUCKE, W., QUIRYNEN, M. Usefulness of a new malodourcompound detection portable device in oral malodour diagnosis. **Journal Breath Research**. v.7, 2013.
- DONALDSON, AC., RIGGIO, MP., ROLPH, HJ., BAGG, J., HODGE, PJ. Clinical examination of subjects with halitosis. **Oral Diseases**. v.13, p.63-70, 2007.
- De JONGH, AD., van Wijk, A., HORSTMAN, M., BAAT, C. Self-perceived halitosis influences social interactions. **BMC Oral Health**, v.16:31, p.3-7, 2016.
- Der SIMONIAN, R., LAIRD, N. Meta analysis in clinical trials. **Control Clinical Trials**. v.7, p.177-188, 1986.
- EGGER, M., SMITH, GD. Bias in location and selection of studies. **British Medical Journal**. v.316, p61-66, 1998.
- EKE, P. I., THORNTON-EVANS, G. O., WEI, L., BORGNACKE, W. S., DYE, B. A. Accuracy of NHANES periodontal examination protocols. **Journal of Dental Research**. v.71, p. 213-227, 2016.
- FREIRES, IA., ROSALEN, PL. How natural product research has contributed to oral care product development? A critical view. **Pharm Research**. v.33, p.1311, 2016.
- FREXINOS, J., DENIS, P., ALLEMAD, H., ALLOUCHE, S., LOS, F., BONNELYE, G. Descriptive study of digestive funtional symptoms in the French general population. **Gastroenterol Clinical Biology**. v.22, p.785-791, 1998.
- HAMMAD, MM., DARWAZEH, AM., AL-WAELI, H., TARALJI, B., ALHADITHY, TT. Prevalence and awareness of halitosis in a sample of Jordanuan population. **Journal of Internacional Society Preventive Commum Dentistry**. v.4, p.178-186,2014.
- HORTA, BL, GIGANTE, DP, GONÇALVES, H, MOTTA, JVS, MOLA, CL, OLIVEIRA, IO, BARROS, FC, VICTORIA, CG. Cohort Profile Update: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**. p.1-6, 2015.

- JB.I. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition/supplement. The Joanna Briggs Institute, Adelaide, 2014.
- LIU, X. N., SHINADA, K., CHEN, X. C., ZHANG, B. X., YAEGAKI K. & KAWAGUCHI, Y. Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. **Journal of Clinical Periodontology**, v.33, p. 31-36, 2006.
- KASSEBAUM, NJ., BERNABÉ, E., DAHIYA, M. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. **Journal Dental Research**. v. 93(11), p.1045-1053, 2014.
- KIM, SY., SIM, S., KIM, SG., PARK, B., CHOI, HG. Prevalence and associated factors of subjective halitosis in Korean adolescents. **PLoS One**. v.10, 2015.
- LOESCHE, WJ., KAZOR, C. Microbiology and treatment of halitosis. **Journal of Periodontology**. v.28, p.256-279, 2002.
- LOESCHE, WJ., KAZOR, C. Microbiology and treatment of halitosis. **Periodontol 2000**. v.28, p. 56-79, 2009.
- LV, J., QI, L., YU, C., YANG, L., GUO, Y., CHEN, Y., BIAN, Z., SUN, D., DU, J., GE, P., TANG, Z., HOU, W., LI, Y., CHEN, J., CHEN, Z., LI, L. Consumption of spicy foods and total and causes specific mortality: population based cohort study. **British Medical Journal**. China Kadoorie Biobank Collaborative Group.
- MARMOT, M. Health in an unequal world: social circumstances, biology and disease. **Clinical Medicine**. v.6, p.559-572.
- MILLER, K., EKE, PI., SCHOUA-GLUSBER, A. Cognitive evaluation of self-report questions for surveillance of periodontitis. **Journal of Periodontology**. v.78, p.1455-1462, 2007.
- MIYAZAKI, H., SAKAO, S., KATOH, Y. & TAKEHARA, T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. **Journal of Periodontology**, v.66, p.679-684, 1995.
- MOHAMMAD, M, HAMMAD, AZMI, MG, DARWAZEH, HAIDER, AL WAELI, BASSEL T, TEEB, T. **Journal of Internacional Society of Preventive Community Dentistry**. v.4 p.178-186, 2014.

- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF J., ALTMAN, D. G. & GROUP, P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v.6, e1000097, 2009.
- NASCIMENTO, GG., LEITE, FR., Do, Ig., PERES, KG., CORREA, MB., DEMARCO, FF., PERES, MA. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A sistematyc review and meta-analisys. **Journal Clinical Periodontology**. v.42, p.495-505, 2015.
- NWHATOR, SO., ISIEKWE, GI., SOROYE, MO., AGBAJE, MO. Badbreath: perceptions and misconceptions of Nigerian adults. **Niger Journal Clinical Practices**. v.18, p.670-675, 2015.
- PERES, KG., PERES, MA., DEMARCO, FF. Oral Health studies in the 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort: methodology and principal results at 15 and 24 years of age. **Caderno de Saúde Pública**. v.27(8), p.1569-1580, 2011.
- PETERSEN, PE., OGAWA, H. The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. **Journal of Periodontology**. v.60, p.15-39, 2012.
- PORTER, SR. Diet and halitosis. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**. v.14, p. 463-468, 2011.
- QUIRYNEN, M., DADAMIO, J., VAN DEN VELDE, S., DE SMIT, M., DEKEYSER, C., VAN TORNOUT, M. & VANDEKERCKHOVE, B. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 36, p.970-975, 2009.
- ROSING, CK., LOESCHE, W. Halitosis: an overview of epidemiology etiology and clinical management. **Brazilian Oral Research**. v.25, p.466-471, 2011.
- ROSENBERG, M., MCCULLOCH C. A., Measurement of oral malodor: current methods and future prospects. **Journal of Periodontology**. v.63, p.776-82, 1992.
- SALAS, MMS, NASCIMENTO, GG, HUYSMANS, MC, DEMARCO, FF. Estimated prevalence of erosive tooth wear in permanent teeth of children and adolescents: An epidemiological systematic review and metaregression analysis. **Journal of Dentistry**. v.43, p.42-50, 2015.

- SCHERER, W., GULTZ, J., LEE, SS., KAIM, J. The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. **Journal Clinical Dentistry**. v.9, p.97-100, 1998.
- SCULLY, C. & GREENMAN, J. Halitology (breath odour: aetiopathogenesis and management). **Oral Diseases**, v.18, p.333-345, 2012.
- SETTINERI, S, MENTO, C, GUGLIOTTA, SC, SAITTA, A, TERRANOVA, A. Self-reported halitosis and emotional state: impact on oral conditions and treatments. **Health and Quality of Life Outcomes**. v. 8 p.34, 2010.
- SILVA, MF., LEITE, F., FERREIRA, L., POLA, NATALIA., SCANNAPIECO, FRANK., DEMARCO, FLÁVIO., NASCIMENTO, GUSTAVO. Estimated prevalence of halitosis: a systematic review and meta-regression analysis. **Clinical Oral Investigations**, v.22, p 47-55, 2018.
- SODER, B., JOHANSSON, B., SODER, PO. The relation between foetor ex ore, oral hygiene and periodontal disease. **Swedish Dental Journal**. v.24, p.73-82, 2000.
- SPRINGFIELD, J, SUAREZ, FL, MAJERUS, GJ, LENTON, PA, FURNE, JK, LEVITT, MD. Spontaneous fluctuations in the concentrations of oral sulfur-containing gases. J Dent Res. **Journal Dental Research**. v.80, p.1441-4, 2001.
- STRUCH, F., SCHWAHN, C., WALLASCHOFSKI, H., GRABE, HJ., VOLZKE, H., LERCH, MM., MEISEL, P., KOCHER, T. Self-reported halitosis and gastroesophageal reflux disease in the general population. **Journal of General Internal Medicine**. v.23, p.206-266, 2008.
- SUZUKI, N., YONEDA, M., NAITO, T., IWAMOTO, T., YAMADA, K., HISAMA, K., OKADA, I., HIROFUJU, T. The relationship between alcohol consumption and oral malodour. **Internacional Dental Journal**. v.59, p.31-41, 2009.
- TAKEUCHI, H., MACHIGASHIRA, M., YAMASHITA, D., KOZONO, S., NAKAJIMA, Y., TAKEUCHI, N., SETOGUCHI, T., NOGUCHI, K. The association of periodontal disease with oral malodour in Japanese population. **Oral diseases**. v.16, p. 702-706, 2010.

- TAKEUCHI, H., MACHIGASHIRA, M., TAKEUCHI, N., NAKURA, T., NOGUCHI, K. The association of periodontopathic bacteria levels in saliva and tongue coating with oral malodor in periodontitis patients. ***Oral Health Prevent Dentistry***. v.3, p.285-291, 2017.
- TAPSELL, LC., HEMPHILL, I., COBIAC, L. Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. ***The Medical Journal of Australia***. v.185, p.4-24, 2006.
- TARZIA, O. Halitose: um desafio que tem cura. ***Editora de Publicações Biomédicas***. 2003.
- THOMSON, WM., SHEIHAM, A., SPENCER, AJ. Sociobehavioral aspects of periodontal disease. ***Journal of Periodontology***. v.60, p.54-63, 2012.
- UENO, M., YANAGISAWA, T., SHINADA, K., OHARA, S., KAWAGUCHI, Y. Prevalence of oral malodor and related factors among adults in Akita Prefecture. ***Journal Medical Dentistry***. v.54, p.159-165, 2007.
- VALI, A., ROOHAFAZA, H., KESHTALI, AH., AFGARI, P., JAVAD SHIRAMI, M., AFSHAR, H., SAVABI, O., ADIBI, P. Relationship between subjective halitosis and psychological factors. ***Internacional Dental Journal***. v.65, p.120-126, 2015.
- VAN DYKE, TE, VAN WINKELHOLF, AJ. Infection and inflammatory mechanisms. ***Journal Clinical Periodontology***. v.40 p.14:S1-7, 2013.
- VANDEKERCKHOVE, B., VAN DEN VELDE, S., DE SMIT, M., DADAMIO, J., TEUGHEL, W., VAN TORNOUT, M., QUIRYNEN, M. Clinical reliability of non-organoleptic oral malodour measurements. ***Journal Clinical Periodontology***. v.36, p.964-969, 2009.
- YAEGAKI, K. & COIL, J. M. Genuine halitosis, pseudo-halitosis, and halitophobia: classification, diagnosis, and treatment. ***Compendium of Continuing Education in Dentistry***, v.21, p.880-886, p.888-889; quiz 890, 2000.
- WANG, T., LIU, K., LI, Z., XU, Y., LIU, Y., SHI, W., CHEN, L. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis. ***BMC Psychiatry***. v.17, p.23, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, ***Global status report on alcohol and health***. World Health Organization, Geneve, 2012.

ZURCHER, A., SCHUMACHER, MG., FILIPPI,A. Evaluation of a halitosis clinic over a period of eleven years. ***Swiss Dental Journal***. v.127, p.846-851, 2017.

Apêndices

Apêndice A – Súmula do currículo do candidato

Súmula do currículo

Manuela Ferrari da Silva nasceu em 18 de novembro de 1993, em Pelotas, Rio Grande do Sul. Completou o ensino fundamental e médio na Escola Mario Quintana, localizada na mesma cidade. No ano de 2011 ingressou na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas (UFPe). Durante o período de graduação, desempenhou desde o quarto semestre até o fim, atividades de iniciação científica sob orientação do Prof. Dr. Rafael Ratto de Moraes. Em 2016, foi graduada Cirurgiã-dentista pela UFPe e no ano seguinte ingressou no Mestrado do Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFPe, área de concentração Dentística, sob orientação do Prof^a. Dr^a. Flávio Fernando Demarco. Durante o período de mestrado foi bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e desenvolveu trabalhos na área de epidemiologia da saúde bucal e periodontia. Consecutivamente, realizou especialização em Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Publicações

Artigos completos publicados em periódicos:

1. Silva, Manuela F.; Leite, Fábio R. M.; Ferreira, Larissa B.; Pola, Natália M.; Scannapieco, Frank A.; Demarco, Flávio F.; Nascimento, Gustavo G. Estimated prevalence of halitosis: a systematic review and meta-regression analysis. **Clinical Oral Investigations**. v.22, p.22:47-55, 2017.
2. Silva, Manuela F.; Cademartori, Mariana G.; Leite, Fábio R. M.; López, Rodrigo; Demarco, Flávio F.; Nascimento, Gustavo G. Is periodontitis associated with halitosis? A systematic review and meta-analysis regression analysis. **Journal of Clinical Periodontology**. v.44, p. 1003-1009, 2017.
3. Valente, Lisia L.; Silva, Manuela F.; Munchow, Eliseu A.; Isolan, Cristina P.; Moraes, Rafael R. Effect of Diamond bur grit size on composite repair. **Journal Adhesive Dentistry**. v.17, p.63-, 2015.

4. Valente, Lisia L.; Munchow, Eliseu A.; Silva, Manuela F.; Manso, Isabella S.; Moraes, Rafael R. Experimental methacrylate-based primers to improve the repair bond strenght of dental composites – a preliminar study. **Applied Adhesion Science**. v.2, p. 6-, 2014.