

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC II
ANDRÉ WILLIAN IKERT

**RELAÇÃO ENTRE CÂNCER E PERIODONTITE, UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

LAGES, SC

2020

ANDRÉ WILLIAN IKERT

**RELAÇÃO ENTRE CÂNCER E PERIODONTITE, UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
UNIFACVEST, como requisito obrigatório
para obtenção do grau de Bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Prof (a). M. Carla Cioato Piardi

LAGES, SC

2020

“ Se eu fosse dar um conselho, apenas um conselho para um jovem, qual seria?

Aprenda.

Para um adulto?

Aprenda.

Para um ser humano com mais de 100 anos?

Aprenda em uma velocidade altíssima.

(José Luiz Tejon)

RELAÇÃO ENTRE CÂNCER E PERIODONTITE, UMA REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: Câncer é uma doença causada por um crescimento desordenado de células que invadem vários tecidos e órgãos do corpo humano. Já a periodontite é representada por uma doença infecciosa resultante de inflamação dos tecidos de suporte dos dentes e perda progressiva de inserção conjuntiva. **Objetivos:** Buscando uma associação dentre as duas doenças, este trabalho tem por objetivo através de uma revisão da literatura, mostrar uma possível causalidade que a periodontite possui no desenvolvimento de tumores, como também, ressaltar a prevalência e formas de tratamento de periodontite e câncer. **Metodologia:** Para isso, foram buscados artigos científicos sobre a associação entre câncer e periodontite, foi priorizado estudos de coorte e caso-controle sendo excluídos estudos com desenho transversal, revisões de literatura e relatos de caso clínico. **Resultados:** Todos os estudos encontrados demonstraram associação positiva entre a presença de periodontite e o desenvolvimento de câncer, e essa associação foi estatisticamente significativa. **Conclusão:** Os achados deste estudo mostram uma associação entre as duas doenças aqui estudadas. No entanto, a literatura revisada sugere mais estudos com tempos longos de acompanhamento precisam ser realizados.

Palavras-chave: câncer, doença periodontal, periodontite, carcinoma e doenças sistêmicas.

RELAÇÃO ENTRE CÂNCER E PERIODONTITE, UMA REVISÃO DE LITERATURA

ABSTRACT

Introduction: Cancer is a disease caused by a disorderly growth of cells that invade various tissues and organs of the human body. Periodontitis, on the other hand, is represented by an infectious disease resulting from inflammation of the supporting tissues of the teeth and progressive loss of conjunctive insertion. **Objective:** Searching for an association between the two diseases, this study aims to, through a literature review, show a possible causality that periodontitis has in the development of tumors, as well as to highlight the prevalence and forms of treatment of periodontitis and cancer. **Methodology:** For this, scientific articles on the association between cancer and periodontitis were sought, cohort and case-control studies were prioritized, and studies with cross-sectional design, literature reviews and clinical case reports were excluded. **Results:** All the studies found showed a positive association between the presence of periodontitis and the development of cancer, and this association was statistically significant. **Conclusion:** The findings of this study show an association between the two diseases studied here. However, the reviewed literature suggests more studies with long follow-up times need to be carried out.

Key words: cancer, periodontal disease periodontitis, carcinoma and systemic diseases.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. METODOLOGIA	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 Câncer.....	10
3.1.1 Tratamento.....	10
3.2 Periodontite.....	12
3.2.1 Tratamento da periodontite.....	15
3.3 Periodontite e doenças sistêmicas.....	17
3.4 Plausibilidade biológica para a relação entre periodontite e câncer.....	19
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
8. APÊNDICE	30

1. INTRODUÇÃO

Câncer é uma doença causada por um crescimento desordenado de células que invadem vários tecidos e órgãos. Através de uma rápida divisão, estas células tendem a ser muito agressivas e muitas vezes a multiplicação é incontrolável, com isso, ocorre a formação de tumores que pode se manifestar e espalharem-se para várias regiões do corpo (INCA). O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e também já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A mais recente estimativa mundial, ano 2018, aponta que ocorreram no mundo cerca de 18 milhões de novos casos de câncer (BRAY *et al.* 2018). Para o Brasil, as estimativas revelam para cada ano do triênio 2020-2022 ocorrerão 625 mil casos novos de câncer. Existem fatores de risco que são considerados importantes para a ocorrência de câncer, dentre eles estão: mutação genética, tabagismo, exposição solar exposição à agrotóxicos e condições imunológicas (INCA).

Atualmente, a influência da presença de inflamações crônicas de baixa intensidade no organismo tem sido alvo de vários estudos. O que se sabe é que teoricamente, a presença de inflamação constante poderia influenciar na quantidade de mitoses celulares que, poderiam reproduzir com mais facilidade, células com alterações genéticas importantes. Sabe que mitoses atípicas ou mitoses em células estruturalmente alteradas podem ser o evento precursor do câncer o que explica a sua associação com inflamações crônicas. Neste sentido, doenças como a periodontite, que tem potencial para induzir um estado hiperinflamatório crônico no organismo, poderiam, de alguma forma, estar associadas a maior chance de desenvolvimento de câncer (BRICEÑO *et al.* 2018).

A periodontite é representada por uma doença infecciosa resultante de inflamação dos tecidos de suporte dos dentes e perda progressiva de inserção conjuntiva. O desenvolvimento da doença, pode ocorrer em qualquer idade, no entanto, é mais frequente em adultos (CORTELLI; CORTELLI. 2003). No Brasil, a periodontite é considerada como a segunda maior causa de perda dentária, ficando atrás apenas da doença cárie (SB BRASIL 2010). Estudos epidemiológicos também afirmam que a periodontite apresenta alta prevalência nas populações de vários países do mundo. A sua presença e extensão estão associadas aos reconhecidos fatores de risco, como por exemplo: deficiência nos hábitos de

higiene, tabagismo, diabetes, obesidade, níveis socioeconômicos, idade e genética (OPPERMANN. 2007). Muitos micro-organismos bucais recebem a definição de periodontopatógenos, todavia, apenas um número reduzido de bactérias é responsável pela infecção dos tecidos periodontais. Estes micro-organismos pertencem a mais de 400 espécies de bactérias que são capazes de colonizar a cavidade bucal em seus mais variados sítios (MOORE *et al.* 1994). Os microrganismos que estão fortemente associados à periodontite são: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga spp*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus* (KORNMAN *et al.* 1991; DARVEAU *et al.* 1997).

A plausibilidade biológica que combina a periodontite ao câncer é baseada no fato de que a presença de infecção que é causada pela doença, pode induzir uma inflamação crônica e ação pró-tumor de células inflamatórias (COUSSENS *et al.* 2002; KARIN *et al.* 2006). Além disso, os estudos também sugerem que a exposição crônica a produtos microbianos e derivados do hospedeiro, além de modificar o microambiente oral, podem também alcançar tecidos distantes promovendo carcinogênese, ou então, aumentar a susceptibilidade ao câncer (SAHINGUR; YEUDAL. 2015). Diante disso, alguns estudos longitudinais bem desenhados, tendem a sugerir uma relação entre periodontite e a progressão do câncer.

Assim sendo, este trabalho visa mostrar, através de uma revisão da literatura, a associação que a periodontite possui no desenvolvimento de tumores, como também, ressaltar a prevalência e formas de tratamento de periodontite e câncer.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste de uma revisão entre periodontite e câncer. Para tanto, foi criada uma estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed. A estratégia de busca criada se baseou em Mesh Terms e foi a seguinte: ("gingival diseases"[MeSH Terms] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontitis"[All Fields] OR "mouth diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[All Fields] OR ("gingival"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "gingival diseases"[All Fields] OR "gingivitis"[All Fields] AND "neoplasm"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])".

Para as bases de dados Bireme (SciELO) e para o Google Scholar, foram utilizadas palavras-chave: periodontite, câncer, doença periodontal, carcinoma, doenças sistêmicas. Estas palavras-chave também foram colocadas na língua inglesa no Google Scholar. Ainda, no Google Scholar, as seguintes expressões foram utilizadas: “periodontal diseases and cancer”; “periodontitis and câncer”.

Critérios de elegibilidade:

-Critérios de inclusão: foram incluídos estudos sobre associação entre câncer e periodontite. Os artigos foram limitados em quatro idiomas, português, inglês, espanhol e italiano. Foram incluídas publicações a partir do ano de 1985 até o ano de 2020.

Critérios de exclusão: foram excluídos estudos com desenho transversal, revisões de literatura, relatos de caso clínico. Também foram excluídos estudos que abordavam possível associação entre câncer e gengivite ou estudos que utilizavam o termo genérico “doença periodontal”.

Após busca por títulos, estes foram avaliados por dois examinadores (C.C.P. e A.W.A.) de forma independente. Após, a comparação entre os títulos selecionados por cada um dos pesquisadores foi feita e quando houve divergência, os pesquisadores discutiam até chegar em um consenso. Após a listagem de títulos, os resumos dos títulos selecionados foram avaliados de forma independente pelos pesquisadores. Após consenso de resumos dos estudos selecionados, os mesmos foram avaliados na sua forma integral e então, houve a coleta de dados para construção da tabela 1.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para várias regiões do corpo. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo, quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Se o ponto de partida são os tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas. Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, conhecida como metástase (INCA).

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo e foi responsável por 9,6 milhões de mortes em 2018. A nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas à doença. Aproximadamente 70% das mortes por câncer ocorrem em países de baixa e média renda. Cerca de um terço das mortes por câncer se devem aos cinco principais riscos comportamentais e alimentares: alto índice de massa corporal, baixo consumo de frutas e vegetais, falta de atividade física e uso de álcool e tabaco. O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer, causando 22% das mortes pela doença. Os cânceres causados por infecções, tais como hepatite e papilomavírus humano (HPV), são responsáveis por aproximadamente 22% das mortes pela doença em países de baixa e média renda (PAHO).

3.1.1. Tratamento

O tratamento do câncer pode ser feito através de quimioterapia, radioterapia, procedimentos cirúrgicos, transplante de medula óssea e imunoterapia. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade (INCA).

A quimioterapia, se dá através do uso de medicamentos anticancerígenos que tem como ação central destruir as células tumorais. Atua de forma sistêmica, ou seja, alcança as células cancerígenas em qualquer região do corpo. Essa modalidade de tratamento, também

pode ser usada em outras situações com o objetivo de curativo que visa erradicar completamente o tumor, controlar a doença quando a cura não é possível e, também pode ser utilizada de forma paliativa que visa buscar alívio dos sintomas provocados pelo câncer (American Cancer Society; 2016).

Já a radioterapia é um método capaz de destruir células tumorais em locais específicos através de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada por um determinado tempo a um volume de tecido que engloba o tumor, buscando dessa forma, erradicar todas as células afetadas pelo tumor com o menor dano possível às células normais circunvizinhas (VIDAL; REVOREDO. 2010). Essa modalidade, é empregada para o tratamento de aproximadamente 60% de todos os casos de tumores malignos, inclusive naqueles que são considerados como os mais prevalentes, por exemplo o câncer de próstata, pulmão, mama e colo uterino (SALVAJOLI; SALVAJOLI. 2012).

O tratamento do câncer também é possível ser realizado através de procedimentos cirúrgicos que é uma forma de tratamento mais invasiva e consiste na remoção total do tumor. Diante disso, a cirurgia oncológica é realizada por diversas modalidades: cirurgia profilática, diagnóstica, curativa, paliativa, citorrredutora, endocrinocirurgia, reconstrutiva e para estadiamento. A cirurgia profilática tem o objetivo de remover o tecido pré-maligno para impedir que as células com potencial de malignidade transformem-se em uma neoplasia maligna. Através da cirurgia diagnóstica, é feita a remoção de amostras teciduais para a realização de um diagnóstico histopatológico que objetiva identificar o tipo de neoplasia e o seu grau de estágio. A técnica curativa, visa a remoção do tumor cancerígeno em uma área específica do corpo. A cirurgia paliativa, não intenciona a cura do câncer, é uma técnica utilizada apenas para tratar as complicações da doença que ocasionalmente compromete a qualidade de vida do paciente ou que põem a vida em risco uma vez que a doença já se encontra disseminada. A cirurgia citorrredutora, é utilizada quando a remoção completa de um tumor causaria muitos danos ao órgão ou nas áreas circunvizinhas, dessa forma, a técnica consiste em retirar a maior quantidade de massa tumoral possível sem comprometer todo o órgão. A endocrinocirurgia, também chamada de endócrino terapia ablativa, consiste em um procedimento que é realizado como complementação terapêutica nos tumores hormoniodependentes como o câncer de mama e próstata. Após a uma cirurgia primária, a cirurgia reconstrutiva é realizada para restaurar a aparência ou a função de alguma parte do

corpo que sofreu prejuízos. O estadiamento cirúrgico visa descobrir a extensão do câncer ou da doença no corpo, essa técnica geralmente é realizada através de laparoscopia (VIEIRA *et al.* 2012). Diante disso, quando se tratar de tumores em estágios mais avançados, a cirurgia pode ser associada com técnicas de radioterapia e, também pode-se associar a radioterapia convencional com a quimioterapia sistêmica (VIDAL; REVOREDO. 2010).

O transplante de medula óssea também é indicado para o tratamento de alguns tumores sólidos e doenças auto-imunes. Além do mais, também é utilizado para o tratamento de doenças que comprometem o funcionamento da medula óssea, como doenças hematológicas, onco-hematológicas, imunodeficiências, doenças genéticas e hereditárias (VOLTARELLI *et al.* 2009). O transplante consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa. Existem três modalidades para o transplante de medula óssea que são eles: transplante alogênico, singênico e autogênico. No transplante alogênico o paciente recebe a medula de outra pessoa que pode ou não ser um familiar. No singênico o doador é um irmão gêmeo idêntico, devido à pouca frequência de gêmeos idênticos na população, essa modalidade de transplante é mais rara e acontece com pouca frequência. Já o autogênico, utiliza as células do próprio paciente. As células progenitoras hematopoiéticas que são utilizadas para o transplante, podem ser coletadas diretamente da crista ilíaca, do sangue periférico e do sangue de cordão umbilical (CASTRO; GREGIANIN; BRUNETTO. 2001).

Nas últimas décadas uma nova modalidade para o tratamento do câncer tem obtido resultados satisfatórios, trata-se da imunoterapia, um tipo de tratamento biológico que potencializa o sistema imunológico de maneira que esse possa combater infecções e outras doenças como o câncer. Esta técnica age de diferentes formas, onde alguns estimulam o sistema imunológico do corpo de uma forma geral, enquanto outros fazem com que o sistema imunológico ataque especificamente as células cancerígenas (American Cancer Society 2016).

3.2. Periodontite

A periodontite é uma doença infecciosa caracterizada pela inflamação dos tecidos que são responsáveis pelo suporte dentário. A manifestação da doença pode levar a destruição do ligamento periodontal e do tecido ósseo que com o decorrer do tempo causa a perda dentária (GRAZIANI *et al.* 2017). A doença pode ser manifestada ainda na infância e/ou na adolescência, no entanto, acomete mais adultos, principalmente nas idades mais avançadas. A periodontite também é caracterizada por etiologia multifatorial, ou seja, um ou mais fatores podem provocar a doença (SLOTS JORGEN. 2017). Sua causa está relacionada a presença de biofilme dental subgengival que, em indivíduos susceptíveis, causa destruição tecidual. O biofilme subgengival é composto por um grupo de bactérias Gram-negativas anaeróbias periodontopatogênicas (PAGE; KORMAN, 1997).

Além disso, fatores de risco podem aumentar a prevalência e a gravidade da periodontite. Dentre estes fatores de risco, está o fumo. Sabe-se que, pacientes fumantes sofrem maior perda de inserção periodontal e conseqüentemente maiores perdas dentárias. Esses malefícios causados pelo fumo, caracterizam-se as substâncias contidas no tabaco, como a nicotina e o monóxido de carbono que causam alterações imunológicas, reduzindo a imunoglobina G (IgG) e prejudicando a função dos neutrófilos e macrófagos. O fumo também propicia a vasoconstrição dos vasos sanguíneos, reduzindo o fluxo sanguíneo dos tecidos periodontais de forma crônica, com isso, causam efeitos citotóxicos sobre tecidos e células, afetando os fibroblastos que por fim, altera a microbiota patogênica e aumenta a prevalência da doença (BERNARDES; FERRES; JÚNIOR. 2013).

Estudos recentes também mostraram uma inter-relação bidirecional entre diabetes de mellitus e doença periodontal. Existem dois tipos principais de diabetes, o tipo 1 classificada como dependente de insulina e o tipo 2, classificada como não dependente de insulina, além disso, tipos adicionais de diabetes incluem diabetes mellitus gestacional que afeta aproximadamente 3% a 5% de todas gestações (TAYLOR 2001). Dessa forma, os estudos sugerem que o diabetes está associado a um aumento da prevalência, extensão e gravidade da periodontite. Enquanto o diabetes desempenha um tipo de inflamação que causam prejuízos ao periodonto, evidências médicas também apoiam que a inflamação periodontal pode ser um fator importante na patogênese do diabetes e das complicações diabéticas. Além do mais, o risco de desenvolver periodontite através do diabetes, pode ser maior em pacientes que

possuem pouco controle glicêmico do que em pacientes com o diabetes bem controlado (MEALEY 2006).

É válido também salientar que alterações na resposta imunológica do hospedeiro aumentam o risco e a extensão de doenças infecciosas, dentre elas, a doença periodontal. Deste a década de 1970, estudos tem mostrado crescente atenção nas inter-relações entre nutrição, imunidade e suscetibilidade as infecções. Estes, no entanto, ainda são considerados apenas como indicadores emergentes de risco à periodontite, e não como fatores de risco verdadeiros para a doença. Embora os riscos nutricionais que contribuem para a doença periodontal não sejam bem conclusivos, achados epidemiológicos recentes sugerem a existência da associação entre ingestão inadequada de certos nutrientes e doença periodontal. Dentre estes achados, há a sugestão de que as chances de desenvolvimento de doença periodontal foram 20% maiores em pacientes com baixa ingestão de vitamina C (BOYD; MADDEN. 2003).

A obesidade atua como um fator predisponente à hipertensão, as dislipidemias, a resistência à insulina e a diabetes, também está associada a outras condições patológicas como algumas formas de câncer, doenças respiratórias, e doenças ósseo-articulares. Devido a isso, atualmente a obesidade é considerada como um dos piores problemas de saúde pública. Em vista disso, a obesidade também pode estar associada no desenvolvimento de periodontite uma vez que alterações metabólicas que podem estar presentes nessa condição poderiam ter influencias no sistema imunológico. O aumento dos níveis de lipídios e de glicose pode estar correlacionado à periodontite, podendo contribuir para uma resposta inflamatória exacerbada do hospedeiro, além disso, esse fator também pode provocar alterações nas funções dos neutrófilos e ainda, inibir a produção de fatores de crescimento pelos macrófagos, dessa forma, reduzindo a capacidade de reparo dos tecidos. Sendo assim, indivíduos obesos são mais propensos de apresentar destruição tecidual na presença da doença periodontal (MACHADO *et al.* 2011).

De acordo com a pesquisa nacional de saúde bucal SB Brasil 2010, a prevalência de sangramento gengival que é considerado como um indicativo de gengivite aumenta nos indivíduos a partir dos 12 anos até a vida adulta, decrescendo nos idosos. No País, cerca de um quarto dos adolescentes de 12 anos de idade, um terço dos adolescentes de 15 a 19 anos, aproximadamente a metade dos adultos de 35 a 44 anos de idade e menos de um

quinto dos idosos apresentaram sangramento gengival. A pesquisa também mostrou que a presença de cálculo dentário aumenta com a idade, atingindo o seu maior número entre os adultos, próximo dos 64%, tendo uma redução nos idosos. Bolsas periodontais rasas acometem aproximadamente 10% dos jovens entre 15 a 19 anos, um quarto dos adultos entre 35 a 44 anos e 14% dos idosos. Bolsas profundas são ainda mais raras, pois atingem menos de 1% dos jovens de 15 a 19 anos, menos de 7% dos adultos e aproximadamente 3% dos idosos. A pesquisa também apontou que a prevalência da periodontite “ moderada a grave” em brasileiros adultos foi de 15,3% e 5,8% para a condição “ grave”. Adultos com idade mais avançada, cor de pele parda, sexo masculino, menor renda familiar e menor escolaridade apresentaram maiores chances para o desenvolvimento da doença. Sendo assim, a periodontite é considerada como a segunda maior causa de perda dentária no Brasil, ficando atrás apenas da doença cárie (SB BRASIL 2010).

3.2.1. Tratamento da periodontite

O tratamento da periodontite visa prevenir a progressão da doença, minimizar os sintomas, estabilizar os prejuízos causados em decorrência da perda de estruturas de suporte e restaurar os tecidos perdidos como também apoiar os pacientes na manutenção de manter o periodonto saudável. Para a busca de saúde bucal, o tratamento consiste em intervenções terapêuticas que incluem técnicas cirúrgicas e não-cirúrgicas. Técnicas para buscar a mudança comportamental também são eficazes para ajudar na terapia, por exemplo: instruções de higiene oral, cessação do tabagismo e consultas regulares para manutenção ao cirurgião dentista (GRAZIANI *et al.* 2017).

O controle do biofilme supragengival que está acima da margem gengival, depende da realização de medidas de higiene bucal que são realizadas pelo paciente através da escovação dentária e a utilização de fios dentais ou escovas interdentais. O controle profissional, propende a remoção de placa e cálculo dental e também de fatores retentivos, pois a acumulação de altos níveis de placa dificulta o processo de cicatrização e impede resultados satisfatórios com o tratamento periodontal não cirúrgico (GRAZIANI *et al.* 2017). Esse tipo de tratamento quando realizado por profissionais, pode ser executado através de aparelhos ultrassônicos, instrumentos manuais e também podem ser utilizadas substâncias químicas como coadjuvantes para a eliminação do cálculo dentário (SLOTS JORGEN. 2017).

Em alguns casos, somente o controle de biofilme pode não ser suficiente para impedir o aparecimento ou recorrência da periodontite devido a possíveis falhas na execução do controle mecânico. Nesse contexto, substâncias químicas podem ser utilizadas como medidas adjuvantes para a remoção do biofilme sendo o gluconato de clorexidina o de maior eficácia (GRAZIANI *et al.* 2017).

Quando o cálculo dental estiver abaixo da margem gengival, aderido as raízes dentais em bolsas periodontais, a intervenção mais apropriada é o controle subgengival. A instrumentação subgengival é considerada padrão-ouro da terapia periodontal é realizada somente por profissionais com o auxílio de instrumentos manuais e ultrassônicos. Essa técnica é dividida em três procedimentos distintos: debridamento, raspagem e alisamento radicular. O debridamento equivale a remoção ou interrupção da estrutura da placa subgengival e é também utilizado para o polimento supragengival. A raspagem visa remover os cálculos que estão calcificados sob a raiz. Aplainamento ou alisamento da raiz, tende remover o cemento radicular como também toxinas de micro-organismos através da remodelagem da superfície da raiz (GRAZIANI *et al.* 2017).

A terapia mecânica pode resultar em sucesso a longo prazo para a maioria dos pacientes, no entanto, em alguns casos, é necessária a associação da terapia farmacológica para o tratamento. Isso pode ser devido as limitações do debridamento mecânico que inclui dificuldade de acesso nas bolsas profundas e regiões de furcas dos elementos posteriores com mais de uma raiz. Falhas na eliminação de patógenos em biofilmes não dentais, que estão presentes em superfícies da língua e mucosa também podem limitar a eficácia da terapia mecânica. Além disso, o debridamento mecânico pode deixar algumas sequelas desagradáveis para o paciente, como recessão gengival, perda de minerais dentinários e hipersensibilidade. Diante disso, a terapia farmacológica é baseada em antimicrobianos (incluindo anti-sépticos locais e antibióticos sistêmicos), probióticos, anti-inflamatórios e analgésicos para o controle de microrganismos, dor e sensibilidade pós tratamento (GRAZIANI *et al.* 2017).

Quando não é possível fazer uma remoção completa do cálculo dental através dos tratamentos convencionais, o tratamento de escolha se dá por meio de cirurgias periodontais. O principal objetivo da cirurgia é criar acessibilidade em bolsas profundas para a completa remoção dos cálculos dentais. Quando comparado com a terapia não-cirúrgica em bolsas profundas e áreas de furca, o tratamento cirúrgico demonstrou melhor desempenho. Convém

salientar que o tratamento não-cirúrgico inicial é de grande importância para reduzir o processo inflamatório gengival e, assim, facilitar a visibilidade e o manuseio de tecidos durante a cirurgia. Dessa forma, por mais que o ato cirúrgico seja indicado, o tratamento periodontal deve ser iniciado com as técnicas não-cirúrgicas (GRAZIANI *et al.* 2017).

Os estudos mostram claramente que a higiene bucal, quando realizada adequadamente, pode controlar a inflamação gengival e possíveis danos periodontais. Portanto, a manutenção periódica preventiva é fundamental para monitorar a saúde periodontal e controlar fatores de risco com isso, é possível prevenir a progressão da periodontite e também evitar futuras perdas dentárias (GRAZIANI *et al.* 2017).

3.3 Periodontite e doenças sistêmicas

Os estudos epidemiológicos evidenciam uma ligação entre periodontite e doenças sistêmicas, sendo que, a maioria desses estudos encontraram resultados relativamente modestos entre a periodontite e doenças sistêmicas específicas (SLOTS JORGEN. 2017). Diante disso, é possível assegurar que a periodontite pode representar riscos para o agravamento da diabetes de mellitus, aumento de risco para doenças cardiovasculares e aumento para o desenvolvimento de aterosclerose (GRAZIANI *et al.* 2017).

O diabetes de mellitus compreende um grupo de doenças metabólicas que resulta de um defeito na secreção e/ou na ação do hormônio insulina que caracteriza a hiperglicemia ou pelo aumento dos níveis de glicose no sangue. Pode ser classificado, de acordo com a etiologia, em tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos específicos. A periodontite tem sido apontada como um fator de risco para o controle glicêmico em pacientes descompensados. Os mecanismos que contribuem para a severidade da doença em indivíduos com diabetes são: produtos finais da glicação avançada (AGES), que aumentam a estimulação de produção de mediadores inflamatórios, como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandina E2 (PGE2). Além disso, também provoca a diminuição de quimiotaxia, aderência e fagocitose dos neutrófilos; alterações salivares que estimulam o crescimento de bactérias periodontopatogênicas e a precipitação de cálculo; herança de determinados polimorfismos genéticos; fenótipos hiper-reativos de neutrófilos e macrófagos; alterações nos vasos sanguíneos e no tecido conjuntivo. Os pacientes diabéticos, também apresentam uma

maior expressão de metaloproteinase de matriz-8 (MMP-8) no periodonto e, isso contribui para a exacerbação da destruição dos tecidos periodontais. Portanto, os diabéticos têm maior probabilidade de desenvolver doença periodontal e também, neles, esta se instala mais rapidamente e é mais severa. Alguns estudos têm apresentado a relação bidirecional entre diabetes e doença periodontal, pois, o diabetes pode facilitar a instalação, a gravidade e a progressão da doença periodontal e da infecção periodontal, condicionada por células fagocitárias, como os macrófagos. Já a doença periodontal, pode induzir a um estado crônico de resistência à insulina, dessa forma, contribuindo para a hiperglicemia (SOUSA; NÓBREGA; ARAKI. 2014).

As doenças cardiovasculares, principalmente as associadas à aterosclerose, são consideradas como uma das primeiras causas de morte no mundo. Os principais fatores de risco para essas doenças são: níveis elevados de lipídios séricos em combinação a infecções, dentre elas as odontogênicas que consistem em cáries dentárias e doenças periodontais. Além do mais, as doenças periodontais e cardiovasculares, possuem fatores de risco que são comuns para ambas como a idade, nível educacional, sexo, condições financeiras, tabagismo, uso de bebidas alcoólicas, hipertensão, estresse, depressão e diabetes. Com isso, vários estudos têm demonstrado que pacientes com periodontite e síndromes isquêmicas agudas têm características em comum sendo que as periodontites crônicas podem alterar o perfil lipídico e conduzir a eventos coronarianos agudos, como também a presença de organismos periodontais em artérias coronárias está associada ao desenvolvimento e a progressão da aterosclerose. Portanto, a associação entre as condições odontogênicas e doenças cardiovasculares têm sido descritas em vários estudos, inclusive em estudos experimentais mostram a liberação de mediadores inflamatórios em pacientes diagnosticados com periodontite. Dessa forma, o diagnóstico precoce e o tratamento das doenças periodontais são importantes não só para a saúde oral, como também para a manutenção de doenças sistêmicas (VIEIRA. 2014).

Como já mencionado, a periodontite e doenças cardiovasculares dividem caminhos etiopatogênicos, comuns, sendo a periodontite uma infecção crônica causada por bactérias gram-negativas que geram prejuízos as estruturas de suporte dos dentes (OFFENBACHER *et al.* 1996). Em resposta a essa inflamação e infecção, certos indivíduos podem exibir um grande número de mediadores químicos locais e sistêmicos que podem aumentar o risco para

a aterosclerose (BECK *et al.* 1998). Diante disso, diversos estudos buscaram ao longo do tempo explicar como infecções sistêmicas por microrganismos gram-negativos presentes em estruturas dentais poderiam ativar eventos relacionados à formação do trombo, à oclusão da artéria coronária e ao infarto do miocárdio (KINANE; LOWE. 2000).

Diante dessas comprovações, o diagnóstico e tratamento da periodontite são de grande importância, pois através da instrumentação subgingival durante as primeiras horas e dias após o tratamento, resultou em um aumento acentuado de marcadores inflamatórios sistêmicos como o C-reativo proteína, fibrinogênio, e amilóde sérico, além disso, também obteve-se aumento da capacidade de coagulação sanguínea e redução da função endotelial. Esse resultado, foi predisposto provavelmente pelos resultados do trauma instrumental pós operatório. Mesmo assim, 3 meses após o tratamento, os pacientes com periodontite mostraram melhora no perfil aterosclerótico através da avaliação com níveis mais baixos de proteína C-reativa, fibrinogênio e colesterol total de baixa densidade. O tratamento periodontal, também proporcionou melhora endotelial que resultou em uma significativa redução de hemoglobina glicada, diminuindo o efeito de diabetes (GRAZIANI *et al.* 2017).

3.4 Plausibilidade biológica para a relação entre periodontite e câncer

A periodontite manifesta vários tipos de prejuízos para os elementos dentais, além do mais, também está associada com várias doenças sistêmicas. Recentemente, vários estudos têm notado uma possível associação entre doenças periodontais e vários tipos de câncer. Dentre os carcinomas, os mais citados são os de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, pâncreas e mama. A plausibilidade para essa associação está no fato de as bactérias patogênicas da cavidade oral estarem presentes na circulação sanguínea causando uma desregulação imunológica e dessa forma aumentando as chances de formação de células tumorais. Alguns genes consistentemente associados com a periodontite (COX2 e CDKN2B), também estão associados com cânceres, o que sugere suscetibilidade genética partilhada entre as duas doenças (DIZDAR *et al.* 2017). Cânceres do trato respiratório e digestivo, também estão associados com a doença periodontal, e quando a má higiene está associada com tabagismo em especial o tabaco de mascar, as chances para o desenvolvimento de cânceres aumentam (GRUPTA, B; KUMAR, N; JOHNSON, N. W. 2019). A relação entre doenças bucais, em especial a periodontite, com doenças gerais têm sido alvo de estudos, inclusive a Organização Mundial da Saúde tem reconhecido a importância da saúde bucal para a prevenção de doenças

crônicas fatais. Com isso, a prevenção e o tratamento da periodontite, podem ter implicações substanciais para o sistema de saúde pública pelo fato de reduzir a morbidade e mortalidade associados a câncer (HEIKKIL *et al.* 2018).

4. RESULTADOS

Foram encontrados 83 estudos na busca por título de artigo, sobre a relação da periodontite com o câncer. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 17 estudos foram selecionados. Sendo destes, 8 estudos de caso-controle, que avaliaram 2.123 pacientes e 9 estudos de coorte, que avaliaram aproximadamente 2.323.853 pacientes. PubMed e Scielo foram as principais fontes dos estudos encontrados, sendo responsáveis por 88,2% dos estudos (figura 1).

Todos os estudos encontrados demonstraram associação positiva entre a presença de periodontite e o desenvolvimento de câncer, e essa associação foi estatisticamente significativa. Alguns estudos mostraram diferença estatística no aumento do risco em desenvolver câncer quando pacientes com periodontite são comparados com pacientes com periodonto saudável (tabela 1). Os principais órgãos acometidos por câncer e analisados em estudos de coorte foram pulmão, pâncreas, mama, esôfago, vesícula biliar, pele, estômago, oral, próstata e hematológicos. Já os estudos de caso-controle analisaram a relação da periodontite com os seguintes tipos de câncer: língua, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, carcinoma oral de células escamosas, vias aerodigestivas superiores, mama e orofaríngeo. Os tipos de câncer abordados nos estudos foram câncer de pulmão, pâncreas, mama, esôfago, vesícula biliar, pele, estômago, próstata, hematológico, fígado, língua, vias aerodigestivas superiores, oral, orofaríngeo e carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

5. DISCUSSÃO

Este estudo teve por objetivo revisar a literatura sobre a relação entre periodontite e câncer. Após busca em bases de dados, foram selecionados 17 títulos. Destes, após análise de conteúdo, pode-se perceber que todos reportavam existir uma relação entre a presença de periodontite e a presença de diferentes tipos de câncer.

Sabe-se que a periodontite é uma infecção causada pela presença de micro-organismos patogênicos que em interação com os tecidos orais, provoca destruição tecidual em indivíduos susceptíveis (CHAPPLE *et al.* 2018). Esta destruição é provocada pela liberação de citocinas, quimioquinas, enzimas proteolíticas, espécies reativas de oxigênio e de outros mediadores (HEIKKIL *et al.* 2018). A presença destes mediadores traz repercussões sistêmicas, pois sendo a periodontite uma infecção crônica, ocorre o estabelecimento, no organismo, de um estado hiperinflamatório crônico. Esta condição, induz ao aumento da produção de mediadores inflamatórios e uma quebra de vias responsáveis pela resposta imunológica. Esta resposta inflamatória contínua e instigada por patógenos periodontais, ocasiona um aumento de numerosos marcadores de inflamação sistêmica incluindo a proteína C-reativa, interleucinas -1 β , IL-6, - α proteases, metaloproteinases de matriz, prostanoídes e proteínas de fase aguda (PENDYALA *et al.* 2013). Diante disso, os resultados de vários estudos epidemiológicos sugerem uma possível associação positiva entre doença periodontal e risco de desenvolvimento de vários tipos de câncer nos diferentes tecidos.

Os estudos de coorte incluídos nesta revisão evidenciaram que o aumento da gravidade da periodontite está associado ao risco de câncer, inclusive em pessoas que nunca fumaram e pessoas que não fazem o consumo de bebidas alcoólicas de forma crônica (NWIZU N. *et al.* 2017). Foram avaliados também fatores como: condições sócio-econômicas, diabetes, idade, sexo e etnia juntamente com fatores genéticos e alimentares. E, mesmo em análises estatísticas controlando para estes fatores, a periodontite foi associada ao aumento de risco dos seguintes tipos de câncer: de pulmão (HUJOEL PP *et al.* 2002), pâncreas (CHANG *et al.* 2015), mama (DIZDAR *et al.* 2017), esôfago (NWIZU N. *et al.* 2017), vesícula biliar (NWIZU N. *et al.* 2017), próstata (DIZDAR *et al.* 2017), além de câncer, colorretal (MICHAUD *et al.* 2018), hematológico (DIZDAR *et al.* 2017), oral (WEN BW *et al.* 2013) e estômago (NWIZU N. *et al.* 2017). Buscando-se também avaliar a associação entre câncer e periodontite e em mulheres pós-menopáusicas, foi conclusivo que a

periodontite aumenta o risco de câncer total entre as mulheres de idade mais avançada (NWIZU N. *et al.* 2017).

No entanto, mesmo diante dos resultados positivos entre essa associação, os autores dos estudos reforçam a necessidade de pesquisas adicionais para entender as diferenças étnicas e específicas dos sítios de câncer nos achados. Os estudos também mostram a importância de serem conduzidas mais pesquisas para alcançar resultados mais conclusivos sobre a relação de bactérias patogênicas orais com o risco de cânceres específicos do corpo humano. Diante disso, através de pesquisas adicionais de modo observacional e experimental será possível avaliar se a prevenção e o tratamento da doença periodontal realmente irão diminuir os riscos para câncer.

Além dos estudos de coorte, este trabalho também analisou os achados de estudos de caso-controle. Estas publicações também mostraram resultados positivos no surgimento de tumores associados à periodontite. Diante disso, estes estudos sugerem que neoplasias malignas como câncer orofaríngeo (TEZAL *et al.* 2009), de vias aerodigestivas superiores (GRUPTA; KUMAR; JOHNSON. 2019), de mama (SFREDDO *et al.* 2017), de língua (TEZAL *et al.* 2007), hepatocelular (TAMAKI *et al.* 2001) e carcinoma oral de células escamosas (Y.J SHIN *et al.* 2019), estão amplamente associados à periodontite. Esta inter-relação mostrou-se positiva de forma independente para fatores como tabagismo, status sócio econômico, idade, etnia e número de dentes. Assim como nos estudos de coorte, os estudos de caso-controle também sugerem a elaboração de mais estudos prospectivos. Isto, segundo os autores, possibilitaria uma maior compreensão das relações e mecanismos que afirmam que populações portadoras de periodontite são mais propensas a desenvolverem algum tipo de câncer.

Considerando os resultados dos estudos incluídos nesta revisão, torna-se importante uma análise cautelosa dos mesmos. Apesar do desenho longitudinal de todos os estudos avaliados por este trabalho, ainda assim, não é possível inferir causalidade das exposições à periodontite e a presença de câncer. Conforme mencionado até aqui, parece haver plausibilidade biológica para a associação entre periodontite e diversos tipos de câncer, em decorrência da inflamação sistêmica proporcionada pelo quadro de periodontite (MUSTAPHA *et al.* 2007). Contudo, parece haver um fator em comum entre a doença câncer e a periodontite. Um dos principais fatores de risco para alguns tipos de câncer é o tabagismo

(HEIKKIL *et al.* 2018). Ao mesmo tempo, estudos vêm demonstrando que o fumo é um importante fator de risco para a periodontite (BERGSTRÖM. 1989) e, não é tão recente a desconstrução da ideia de que fumantes têm mais periodontite apenas pela maior presença de cálculo e por uma possível higiene oral deficiente (OPPERMANN, 2013). Fumantes têm maior prevalência, extensão e gravidade de periodontite quando comparados a não fumantes, além de apresentarem pior resposta ao tratamento periodontal (VAN DER WEIJDEN, *et al.* 2001). A pior resposta ao tratamento é relacionada as consequências locais do fumo na cavidade oral como a vasoconstrição periférica, que pode trazer prejuízos à cicatrização local (PREBER; BERGSTTRÖM. 1985). Assim, a associação entre periodontite e câncer poderia ocorrer apenas pelo fato de que ambas as doenças têm o tabagismo como fator de risco comum, e novamente voltamos a atenção para a análise prudente de nossos achados.

Este estudo possui limitações. Apesar de ter sido criada uma estratégia de busca usando palavras-chave que têm relação com os objetivos deste estudo, alguns estudos podem não ter sido localizados pela estratégia de busca. Dentre os pontos positivos deste estudo, cabe destacar que a seleção de títulos e posterior análise de resumo avaliando-se os artigos quanto aos critérios de elegibilidade desta revisão, foi feita por dois pesquisadores de forma independente. Quando havia divergência, a leitura integral do *paper* foi decisiva para inclusão ou não do estudo. Esta dupla-verificação de títulos e resumos pode ter garantido que mais títulos com potencial de inclusão fossem realmente incluídos neste estudo. Ademais, o fato de apenas estudos com desenho longitudinal terem sido incluídos neste trabalho, garante maior uniformidade à amostra de estudos avaliados.

Assim, os achados deste estudo tendem a mostrar uma associação entre as duas doenças aqui estudadas. Embora muito longe de existir uma relação de causalidade, nossos resultados apontam que estas duas doenças são problemas importantes de saúde pública e podem ter atuação de fatores de risco em comum, que devem ser prevenidos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o exposto, a Odontologia nos últimos anos tem desempenhado um importante papel na prevenção de possíveis doenças sistêmicas que parecem ser agravadas através da periodontite. Com isso, também é possível afirmar que, embora os riscos relativos para o desenvolvimento de câncer associados a periodontite não inferem causalidade, as associações são significativas do ponto de vista de saúde pública, devido a elevada prevalência da periodontite na população e, o grande número de novos casos de câncer que surgem todos os anos. Ademais, a literatura revisada sugere mais estudos com tempos longos de acompanhamento precisam ser realizados.

7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society 2016.

BECK, J. *et al.* **Periodontitis: a risk factor for coronary heart disease?** Ann. Periodontol, vol. 3, 1998, pág. 127- 141.

BERGTROM, J. **Cigarette smoking as risk factor in chronic periodontal disease.** Community Dent Oral Epidemiol, vol. 17, 1989, pág. 245-247.

BERNARDES, V. S; FERRES, M. O; JÚNIOR, W. L. **O tabagismo e as doenças periodontais.** Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep, vol. 23 (1), 2013, pág. 37- 45

BOYD, L. D; MADDEN T. E. **Nutrition, Infection, and periodontal disease.** The Dental Clinics of North America, vol. 47, 2003, pág. 337- 354.

Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <http://www.inca.gov.br>

BRAY, F. *et al.* **Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** A Cancer Journal for Clinicians, vol. 68, 2018, pág. 394- 424.

BRICEÑO, J. *et al.* **Influência de la periodontitis em el carcinoma oral de células escamosas: revisión narrativa.** Odontología Vital, vol. 29, 2018, pág. 69- 76.

CASTRO, C. G. JR; GREGIANIN, L. J; BRUNETTO, A. L. **Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria.** Jornal de Pediatria, vol. 77 (5), 2001, pág. 345- 360.

CHANG, J. S. *et al.* **Investigating the Association Between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer.** vol. 45, 2016, pág 134-141.

CHAPPLE, I. L.C. *et al.* **Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions.** Journal of Clinical Periodontology, vol. 45, 2018, pág. 68- 77.

CHUNG, S. D. *et al.* **A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer.** Int J. Clinic Oncol, vol. 21 (2), 2015, pág 13-17.

CORTELLI J.R; CORTELLI S.C. **Periodontite crônica e agressiva: Prevalência subgingival e frequência de patógenos periodontais.** Revista biociências Taubaté, vol. 9, 2003, pág. 91- 96.

COUSSENS, L. M. *et al.* **Inflamation and Cancer.** Nature, vol. 420, 2002, pág. 860- 867.

DARVEAU, R. P. *et al.* **The microbial challenge in periodontitis.** Periodontology 2000, vol. 14, 1997, pág. 12- 32.

DIZDAR, O. *et al.* **Increased câncer risk in patients with periodontitis,** vol. 33 (12), 2017, pág. 2195- 2200.

GRAZIANI, F. *et al.* **Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease?** Periodontology 2000, vol. 75, 2017, pág. 152- 188.

GRUPTA, B; KUMAR, N; JOHNSON, N. W. **Periodontitis, oral hygiene habits, and risk of upper aerodigestive tract cancers: a case-control atudy in Maharashtra, India.** Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, vol. 0, 2019, pág. 1-8.

HEIKKIL, P. *et al.* **Periodontitis and câncer mortality: Register based on a cohort study of 68.273 adults in 10 years of follow-up.** International Journal of Cancer, vol 142, 2018, pág. 2244-2263.

HUJOEL, P. P. *et al.* **An Explration of the Periodontitis-Cancer Association,** vol. 13 (5), 2002, pág 312-316.

KARIN, M. *et al.* **Innate Immunity Gone Awry: Linking Microbial Infections to Chronic Inflammation and Cancer.** Cell, vol. 124 (4), 2006, pág. 860- 867.

KINANE D. F; LOWE G. D. O. **How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease.** Periodontology, vol. 23, 2000, pág. 121- 126.

KORNMAN, K. S. *et al.* **Clinical and Microbiological Patterns of Adults With Periodontitis.** Journal Periodontal, vol. 62, 1991, pág. 634- 642.

MACHADO, E. *et al.* **Obesidade como fator de risco à periodontite: é possível?** Revista Gaúcha de Odontologia, vol. 59, 2011, pág. 45- 50.

MEALEY, B. L. **Periodontal disease and diabetes.** Jada, vol. 137, 2006, pág. 26- 31.

MICHAUD, D. S. *et al.* **Periodontal disease assessed using clinical dental measures and cancer risk in the ARIC study.** Magazine of the National Cancer Institute, vol. 110, Ed. 8, 2018, pág. 843-854.

MOERGEL, M. *et al.* **Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma- a retrospective case control study.** Head & Face Medicine. vol. 9 (39), 2013, pág. 3-6.

MOORE, W. E. C. *et al.* **The bacteria of periodontal diseases.** Periodontology 2000, vol.5, 1994, pág. 66- 77.

MORAES, R. C. *et al.* **Association between Chronic Periodontitis and Oral/Oropharyngeal Cancer.** Brazilian Dental Journal. vol. 27 (3), 2016, pág. 261-266.

MUSTAPHA, I. Z. *et al.* **Markers of Systemic Bacterial Exposure in Periodontal Disease and Cardiovascular Disease Risk: A Sstematic Review and Meta-Analsis.** Journal Periodontol, vol.78, 2017, pág. 2289-2302.

NWIZU, N, N. *et al.* **Periodontal Disease and Cancer Risk Incident Among Postmenopausal Women: Results of the Health Initiative (WHI) Observational Cohort of Women, HHS Public Access,** vol 26 (8), 2017 pág. 1.255-1.265.

OFFENBACHER S. *et al.* **Periodontal Infection as a Possible Risk Factor for Preterm Low Birth Weight.** Periodontol, vol. 67, 1996, pág. 1103- 1113.

OPPERMANN, R. V. **An overview of the epidemiology of periodontal diseases in Latin America.** Revista Oral Braz, vol. 21, 2007, pág. 8- 15.

OPPERMANN, R. V. R; KUCHENBECKER, C. **Periodontia Laboratorial e Clínica Série Abeno Odontologia Essencial.** 1º ed. Editora Artes Médicas, 2013.

PAGE, R. C. **The Pathogenesis of human periodontitis: an introduction.** Periodontology 2000, vol. 14, 1997, pág. 9- 11.

Pan American Health Organization. Disponível em : <http://www.paho.org>

PREBER H; BERGSTTRÖM J. 1985. **Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients.** Acta Odontologica Scandinavica, vol. 43 (5), 1985, pág. 315-320.

PENDYALA, G *et al.* **Demystified connections: Periodontitis and cancer.** Dental Research Journal, vol. 10 (6) 2013 pág. 704-712.

SAHINGUR S. E; YEUDAL A. W. **Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer.** Frontiers in Immunology, vol. 26, 2015, pág. 1- 15.

SALVAJOLI J. V; SALVAJOLI B. P. **O papel da radioterapia no tratamento do câncer-avancos e desafios.** Onco&, 2012, pág. 32- 36.

SB BRASIL. Pesquisa Nacional de saúde Bucal 2010.

SFREDDO, C S. *et al.* **Periodontitis and breast cancer: A case-control study.** Community Dent Oral Epidemiol, vol 0, 2017, pág 1-7.

SHIN, Y, J. *et al.* **Association of Periodontitis with Oral Cancer: A Case-Control Study.** Journal of Dental Research, vol. 0, 2019, pág. 1-8.

SLOTS, J. **Periodontitis: facts fallacies and the future.** Periodontology 2000, vol. 75, 2017 pág. 7- 23.

SOUSA, J. N. L; NÓBREGA, D. R. M; ARAKI, A. T. **Perfil e percepção de diabéticos sobre a relação entre diabetes e doença periodontal.** Revista de Odontologia Unesp, vol. 43 (4), 2014, pág. 265- 272.

TAI, S. H. *et al.* **Periodontitis as a risk factor for lung cancer among women: A study combined national cohort.** Kaohsiung J. Med. Sci, vol. 35, 2019, pág. 123-124.

TAMAKI, N. *et al.* **Stage of hepatocellular carcinoma is associated with periodontitis.** Journal of Clinical Periodontology, vol. 38, Ed. 11, 2011, pág. 1-17.

TAYLOR G. W. **Bidirectional Interrelationships Between Diabetes and Periodontal Diseases: An Epidemiologic Perspective.** Ann Periodontol, vol. 6, 2001, pág. 99- 112.

TEZAL, M. *et al.* **Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer.** Arch Otolaryngol Cabeça Neck, vol. 133 (5), 2007, pág. 450-454.

TEZAL, M, *et al.* **Chronic Periodontitis and the Head and Neck Incidence.** Cancer Epidemiol Biomarkers, vol. 18 (9), 2009 pág. 2406-2412.

VAN DER WEIJDEN, GA, *et al.* **Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets.** Journal Clinic Periodontol, vol. 28, 2001, pág. 955-960.

VIDAL A. K. L; REVOREDO E. C. V. **Radioterapia em tumores de boca.** Odontologia, Clínica Científica, Recife, vol. 9 (4), 2010 pág. 295- 298.

VIEIRA, S. C. *et al.* **Oncologia básica**, 1º ed. Fundação Quixote, Teresina Piauí, 2012.

VIEIRA, R. W. **Cardiovascular and periodontal diseases.** Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, vol. 29 (1), 2014, pág. 7- 9.

VOLTARELLI JC, *et al.* **Transplante de células-tronco hematopóéticas.** São Paulo: Ed. Atheneu LTDA; 2009.

WEN.W.B. *et al.* **Cancer Risk among gingivitis and periodontitis patients: a national cohort study.** China Medical University. Oxford University, VOL. 107 (4), 2013, pág. 283-290.

8. APÊNDICE

Figura 1 – Fluxograma do estudo.

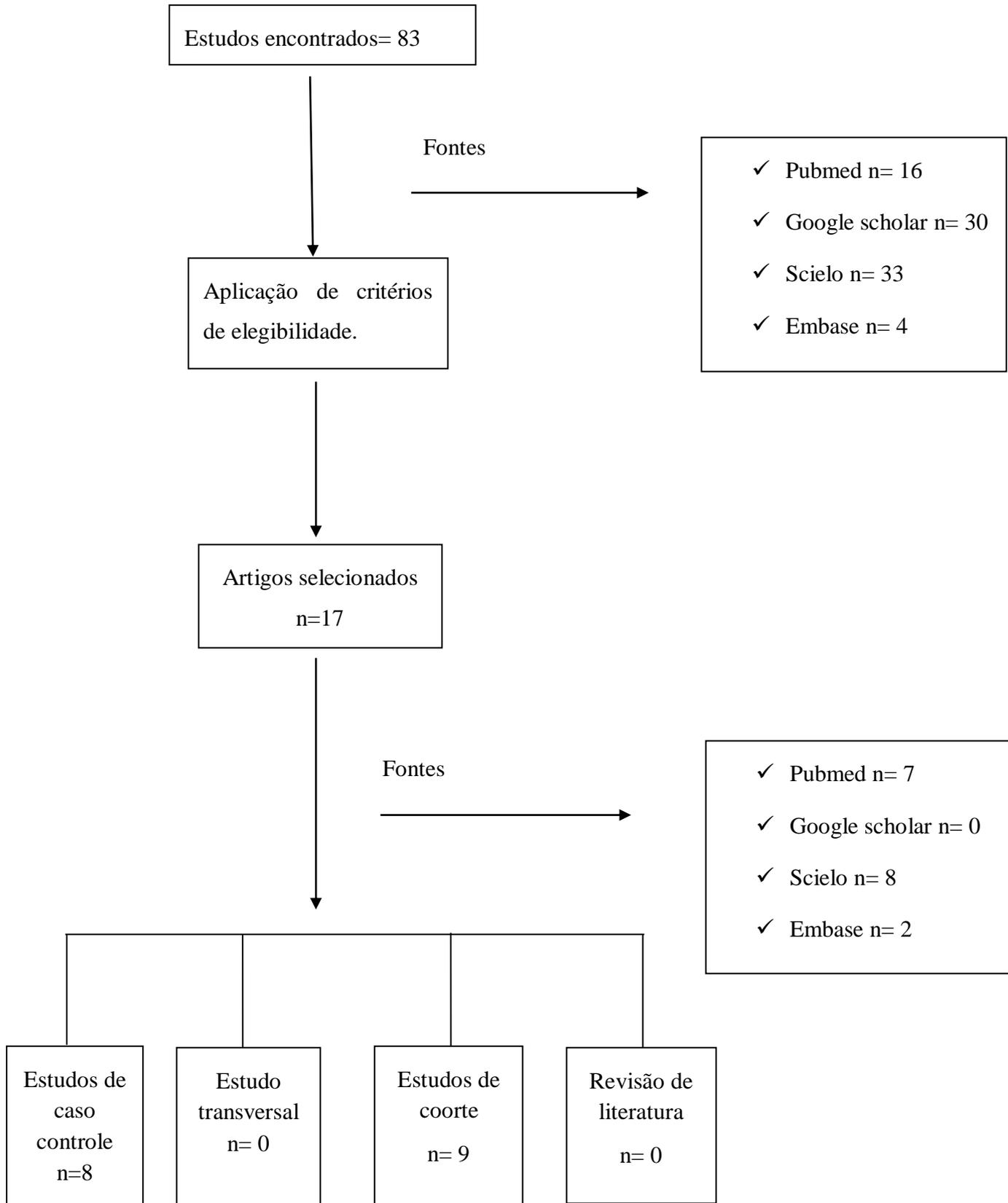


Tabela 1. Principais estudos sobre a associação de periodontite e câncer encontrados a partir da busca bibliográfica

Autor / ano / local	Desenho do estudo e n amostral	Objetivo	Resultados
Michaud <i>et al.</i> ; 2018 – Inglaterra	7.466 participantes com risco de aterosclerose e que relataram ser desdentado ou submetido ao exame odontológico. Estudo de coorte.	Avaliar a associação da gravidade da doença periodontal com o risco de câncer em idosos.	-Risco aumentado de câncer total 1,24 (IC ¹ 95%= 1,07 a 1,44) para periodontite grave quando comparada com leve, ajuste para fumo e outros fatores. -Associações para câncer de pulmão 2,33 (IC ¹ 95%= 1,51 A 3,60) e colorretal 2,12 (IC ¹ 95%= 1,00 A 4,47) para periodontite grave. -Nenhuma associação foi para risco de câncer de mama, próstata ou hematopoiético e linfático.
Heikkil Pia <i>et al.</i> 2018 – Finlândia	664,020 pacientes em uma média de 10,1 anos. Estudo de coorte.	Investigar a relação entre a periodontite e a mortalidade do câncer através de estudo coorte histórica em pacientes com cuidados dentários primários.	-Risco aumentado de câncer geral 1,27 (IC ¹ 95%= 1,08 A 1,39) quando havia periodontite -Risco de câncer de pâncreas 1,69 (IC ¹ 95%= 1,31 a 3,98)

<p>Nwizu Ngozi N. <i>et al.</i>; 2017 -EUA</p>	<p>65,869 mulheres, com idade entre 54 a 86 anos.</p> <p>Informação periodontal obtida por questionários de auto relato entre 1999 a 2003.</p> <p>Estudo de coorte.</p>	<p>Avaliar se a doença periodontal está associada com câncer incidente entre as mulheres pós- menopáusicas.</p>	<p>História de periodontite associada a aumento do risco total de câncer 1,14 (IC¹ 95% 1,08 a 1,20).</p> <p>Análise limitada a pacientes que nunca fumaram 1,12 (n= 34.097): risco aumentado na presença de periodontite em (IC¹ 95% 1,04 -1,22)</p> <p>Associações ao câncer de mama 1,13 (IC¹ 95%= 1,03-1,23), pulmão 1,31 (IC¹ 95%= 1,14 - 1,51), esôfago 3,28 (IC 95% 1,64 a 6,53), vesícula biliar 1,73 (IC¹= 95%= 1,01- 2,95), pele 1,23 (IC¹ 95%= 1,02 - 1,48)</p> <p>Câncer de estômago foi limítrofe 1,58 (IC 95%= 0,94 -2,67).</p>
<p>Tezal Mina <i>et al.</i>; 2007 – EUA</p>	<p>Dados preexistentes de pacientes admitidos entre 15 de junho de 1999 e 17 de novembro de 2005. Os casos foram de 51 homens diagnosticados com câncer de língua e os controles foram 54 homens com resultados negativos para a malignidade.</p> <p>Estudo de caso-controle</p>	<p>Avaliar a associação entre a história de periodontite crônica e risco de câncer de língua.</p>	<p>Após o ajuste para os efeitos de idade no diagnóstico, tabagismo e número de dentes, cada milímetro de perda óssea alveolar foi associado com um aumento de 5,23 vezes no risco de câncer de língua (IC¹ 95%2,64 - 10,35).</p>

<p>Wen BW <i>et al.</i>; 2013 – Inglaterra ok</p>	<p>Dados de pedidos de seguro de 1997 a 2010 com um banco de dados com 1 milhão de selecionados aleatoriamente em Taiwan.</p> <p>Estudo de coorte.</p>	<p>Avaliar o risco de câncer entre os pacientes com gengivite e periodontite.</p>	<p>A taxa de incidência do cancro foi de 1,14 vezes mais elevada na corte de estudo que na corte de comparação (IC¹ 95% 1,11- 1,17). A taxa de risco ajustada foi de 1,05 (IC¹ 95% 1- 1,11) A análise multivariada mostrou que os pacientes com periodontite exibiram um risco elevado de desenvolver cancro oral 1,79 (IC¹ 95% 1,42 -2,25).</p>
<p>Tezal, Mine <i>et al.</i>; 2009 – EUA</p>	<p>Casos: pacientes diagnosticados com CECCP²</p> <p>473 pacientes foram incluídos no estudo, que ocorreu de 1999 e 2005</p> <p>Estudo de caso-controle.</p>	<p>Avaliar o efeito da periodontite crônica no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.</p>	<p>Cada milímetro de perda óssea alveolar foi associado com risco de 4 vezes maior de carcinoma epidermóide 4,36 (IC¹ 95% 3,16 -6,01), no modelo ajustado.</p> <p>Força de associação maior na cavidade oral 4,52 (IC¹ 95% 3,03 - 6,75), seguida por orofaringe 3,64 (IC¹ 95% 2,54 - 5,22) e laringe 2,72 (IC¹ 95% 1,78 - 4,16).</p>
<p>Tamaki Naofumi <i>et al.</i>; 2001- Japão</p>	<p>64 pacientes com CHC³ compreendendo 31 indivíduos com periodontite crônica e 33 indivíduos controles periodontalmente saudáveis. Período de recrutamento: agosto de 2008 a dezembro de 2010.</p> <p>Estudo de caso-controle</p>	<p>Comparar os escores JIS⁴ em pacientes com CHC³ com e sem periodontite.</p>	<p>O grupo de pacientes com carcinoma hepatocelular e periodontite apresentou gradações piores para carcinoma e níveis séricos de metabólitos reativos de oxigênio mais elevados, quando comparado com pacientes com carcinoma hepatocelular que não tinham periodontite.</p>

Y.J Shin <i>et al.</i> 2019 (Coreia).	Foram recrutados 424 coreanos, com 146 casos e 278 controles em período de 2015 a 2017. Estudo de caso- controle.	Investigar a associação de periodontite com CEB ⁵ através da localização do tumor e fase TNM ⁶ entre coreanos (nº 424).	Os participantes com periodontite foram 3,7 vezes mais propensas a ter CEB 3,66 (IC ¹ 95% 1,46- 9,23) do que os participantes sem periodontite. As diferenças em periodontite não foram estatisticamente significativas entre as fases TNM e CEO ⁷
Grupta; Kumar; Johnson. 2019 (Maharashtra, Índia).	240 casos de câncer de VADS ⁸ e 240 controles pareados por sexo e idade (5 anos) a partir de 2 hospitais diferentes em Pune, Índia. Foram realizadas entrevistas e exames intra- orais para todos os pacientes. Estudo de caso- controle.	O objetivo deste estudo foi o de explorar a relação entre periodontite e hábitos de higiene oral com VADS ⁸ .	A periodontite grave com perda de mais de 5 elementos dentais foi associada com um risco significativo de câncer de VADS ⁸ OR 2,25 (IC ¹ 95% 1,12 -4,91) OR ajustado 3,28 (IC95% IC ¹ 1,95 - 5,49)
Sfreddo <i>et al.</i> 2017 (Brasil).	Estudo de base hospitalar que incluiu 67 casos e 134 controles. Caso-controle	Avaliar a associação entre periodontite e cancro de mama numa amostra de mulheres adultas brasileiras.	Os casos tiveram significativamente maior perda de inserção clínica do que os controles $P= 0,04$ (diferença média de idade entre os casos e controles foi de 0,4 anos) No modelo ajustado, as mulheres diagnosticadas com periodontite tinham de 2 a 3 vezes mais chance de câncer de mama do que as mulheres sem periodontite, dependendo da definição de caso da periodontite.
Moraes <i>et al.</i> 2016 (Brasil).	O grupo caso foi composto com 35 pacientes e o grupo controle	Avaliar a associação entre a extensão e gravidade de	Periodontite crônica generalizada e grave foram frequentes entre os pacientes com câncer oral e/ou orofaríngeo. Tanto a

	foi constituído por 40 indivíduos em um período de 10 meses. Caso-controle.	periodontite e cancro oral e/ou cancro da orofaríngea.	gravidade e a extensão da periodontite crônica podem ser considerados como indicadores potenciais de risco para o câncer de orofaringe, mesmo depois de ajustes para o tabaco e o álcool.
Dizdar <i>et al.</i> ; 2017 Turquia	Foram incluídos 280 pacientes em um período médio de 12 anos. Estudo de coorte.	Avaliar o risco de câncer em uma coorte de pacientes com periodontite moderada a severa.	Pacientes com periodontite: 77% de risco aumentado de câncer 1,77 (IC ¹ 95% =1,17- 2,58, <i>P</i> =0,004). Mulheres com periodontite tinham significativamente maior risco de câncer de mama 2,40 (IC ¹ = 95% 0,88- 5,33) e homens com periodontite tinham significativamente risco de câncer da próstata 3,75 (IC ¹ 95% =0,95- 10,21) e câncer hematológicos 6,97 (IC ¹ 95% =1,77- 18,98).
Chang <i>et al.</i> ; 2015 Taiwan	Um total de 139.805 indivíduos com doença periodontal e 75.085 indivíduos sem doença periodontal foram identificados. Estudo de coorte.	Examinar a associação entre doença periodontal e cancro do pâncreas.	Periodontite positivamente associada com o risco de câncer de pâncreas (IC ¹ 95% 1,02- 2,33)
Chung <i>et al.</i> ; 2015 –Taiwan	Este estudo incluiu 40.140 indivíduos com CP ⁹ e 40.140 indivíduos que foram pareados por uma coorte de comparação em um período de 5 anos. Estudo de coorte.	Investigar o risco de câncer em indivíduos com periodontite.	Taxa de incidência de câncer em 5 anos: 14,80 (95% IC ¹ 14,28- 15,34) em 1000 pessoas- ano em indivíduos com periodontite. Taxa de risco de câncer durante ao 5 anos de acompanhamento para os indivíduos com periodontite: 1,23 (IC ¹ 95% 1,20- 1,27) em comparação com indivíduos sem

			periodontite.
Hujoel PP <i>et al.</i> ; 2002 – EUA	Foram incluídos nesse estudo 11.328 adultos com o acompanhamento de exames no período de 1982, 1984, 1986, 1987 e 1992. Estudo de coorte	Explorar a associação entre periodontite e câncer.	Ocorrência de câncer positivamente associada com a presença de periodontite no <i>baseline</i> (IC ¹ 95% 1,25- 1,92). Câncer de pulmão: associação positiva com periodontite mais forte do que os outros tipos de câncer apresentaram. Ajuste para os fatores de risco conhecidos para o câncer de pulmão: magnitude da associação entre periodontite e câncer de pulmão variou entre 1,48 (IC 95% 0,88- 2,50) e 1,73 (IC ¹ 95% 1,01- 2,97).
Tai SH <i>et al.</i> 2019 - Taiwan.	Estudo de coorte.	Realizar um estudo de âmbito nacional em Taiwan com base em dados do Banco de Dados de Pesquisa Nacional de Seguro de Saúde para avaliar a associação entre a periodontite e câncer de pulmão entre as mulheres.	Modelo ajustado: pacientes com periodontite tiveram risco significativamente maior de câncer de pulmão do que aqueles com gengivite 1,90 (IC ¹ 95% 1,08- 3,35).
Moergel M, <i>et al.</i> ; 2013 - Alemanha.	178 pacientes e 123 controles foram incluídos Caso-controle.	O objetivo do estudo foi avaliar a potencial associação entre periodontite e carcinoma de CEB ⁵ .	Análise multivariada: perda óssea média mais elevada estatisticamente relevante foi observada no grupo CEB ⁵ 2,4 (IC ¹ 95% 1,5- 3,8). Histórico de tratamento periodontal associado a risco CEB ⁵

significativamente reduzida.

Legenda: IC¹ Índice de confiança; CECCP² Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço; CHC³ Carcinoma hepatocelular; JIS⁴ Japan Integrated Stage; CEB⁵ Carcinoma oral de células escamosas; TNM⁶ Tumores malignos; CEO⁷ Carcinoma oral de células escamosas; VADS⁸ Cancros das vias aerodigestivas superiores; CP⁹ Periodontite crônica.

