

# DOENÇA PERIODONTAL E CÂNCER: QUAL A RELAÇÃO?

## PERIODONTAL DISEASE AND CANCER: WHAT IS THE RELATIONSHIP?

Fernanda de Araujo Verdant Pereira<sup>1</sup>, Carolina de Assis Pinto Ferreira<sup>2</sup>,  
Daniela Cia Penoni<sup>3</sup>, Anna Thereza Thomé Leão<sup>4</sup>

### Resumo

A Doença Periodontal (DP), caracterizada por uma inflamação crônica associada a um quadro de disbiose, foi relacionada a diversas patologias no organismo humano. Estudos recentes revelam uma forte associação entre a DP e o câncer. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a relação entre ambas as doenças. Uma pesquisa foi executada nos bancos de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Wiley Online Library, com os descritores em saúde (DECs): "Doença Periodontal" e "Carcinogênese" e "Neoplasma", e seus correspondentes em inglês, "Periodontal Disease" and "Carcinogenesis" and "Neoplasm". Os critérios de inclusão foram artigos completos publicados em inglês, português e/ou espanhol de 2010 a 2020, resultando em 22 artigos. Verificou-se que, embora o processo inflamatório decorrente da DP ocorra de forma local na cavidade oral, as células inflamatórias e seus produtos, os periodontopatógenos - responsáveis por essa inflamação em conjunto com a resposta imune do hospedeiro - e os componentes bacterianos podem agir no organismo em geral. As consequências são possíveis alterações no ciclo celular, na proliferação celular, na apoptose, nas respostas imunes e inflamatórias. Ademais, os patógenos periodontais são capazes de interagir diretamente com células do organismo e assim, estimular a carcinogênese, progressão tumoral e/ou metástases. Esses fatos estudados em conjunto com a epigenética têm relevado uma associação positiva entre diversos cânceres e a DP. Concluiu-se que, apesar de alguns mecanismos envolvidos na associação permanecerem incertos, os estudos epidemiológicos têm acrescentado um novo panorama para a correlação.

**Palavras-chave:** Neoplasma, Carcinogênese, Doença Periodontal.

### Abstract

Periodontal disease (PD), characterized by chronic inflammation associated with dysbiosis, has been linked to several pathologies in the human body. Recent studies reveal a strong association between PD and cancer. The objective of this article was to carry out a narrative review of the literature on the relationship between both diseases. A search was performed in the Virtual Health Library (BVS), PubMed and Wiley Online Library databases, with the health descriptors (DECs) in Portuguese: "Doença Periodontal" and "Carcinogenesis" and "Neoplasma", and their correspondents in English, "Periodontal Disease" and "Carcinogenesis" and "Neoplasm". The inclusion criteria were complete articles published in English, Portuguese and/or Spanish from 2010 to 2020, resulting in 22 articles. It was found that, although the inflammatory process resulting from PD occurs locally in the oral cavity, the inflammatory cells and their products, the periodontopathogens - responsible for this inflammation together with the host's immune response - and the bacterial components can act on the organism in general. Consequences are possible changes in the cell cycle, cell proliferation, apoptosis, immune and inflammatory responses. In addition, periodontal pathogens are able to interact directly with cells in the body and thus stimulate carcinogenesis, tumor progression and/or metastasis. These facts studied in conjunction with epigenetics have revealed a positive association between several cancers and PD. It was concluded that, although some mechanisms involved in the association remain uncertain, epidemiological studies have added a new panorama for the correlation.

**Keywords:** Neoplasm, Carcinogenesis, Periodontal disease.

1,2. Discentes da Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

3. Cirurgiã-dentista; Divisão de Odontologia, Hospital Naval de Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Departamento de Clínica Odontológica, Divisão de Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

4. Cirurgiã-dentista; Departamento de Clínica Odontológica, Divisão de Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

### Como citar este artigo:

Pereira FAV, Ferreira CAP, Penoni DC, Leão ATT. Doença Periodontal e Câncer: Qual a relação? Rev Nav Odontol. 2021; 48(1):.24-32.

Recebido em: 30/03/2021

Aceito em: 30/04/2021

## INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é caracterizada por um processo inflamatório crônico, produzido por uma complexa interação entre o estímulo patogênico (uma comunidade bacteriana) e a resposta do hospedeiro, e afeta os tecidos que circundam e sustentam os dentes (1-3). Esta patologia inclui a gengivite e a periodontite, além de ser altamente prevalente na população (4).

Embora a inflamação ocorra de maneira local na cavidade oral, os patógenos periodontais e seus componentes, assim como os produtos das células inflamatórias, podem se disseminar para o âmbito sistêmico e contribuir para o surgimento e progressão de diversas doenças, por exemplo, doença cardiovascular e diabetes (1). Estudos recentes têm apontado para uma associação desta inflamação persistente e dos periodontopatógenos com lesões pré-malignas e o câncer, tanto no câncer oral quanto em outros cânceres específicos (1,3,5). O câncer é caracterizado pelo crescimento e proliferação de células anormais e indiferenciadas (6).

Os principais periodontopatógenos relatados que estão envolvidos no processo da indução e progressão da carcinogênese são a *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e a *Fusobacterium nucleatum* (Fn). Ambas são bactérias anaeróbias e Gram negativas, frequentemente encontradas no biofilme oral, caracterizadas pelos seus fatores de virulência como lipopolissacarídeo (LPS), fímbria e parede celular. Estes patógenos oportunistas estão principalmente compreendidos nas formas mais agressivas da doença periodontal. Estudos recentes indicam estímulo tumorigênico e células pré-tumorais como influência da sua infecção (7-10).

Os possíveis mecanismos bacterianos relacionados a DP enfatizam a própria colonização microbiana, disseminação pelo organismo de forma sistêmica e indução de respostas inflamatórias do hospedeiro, os quais são os principais fatores da associação positiva com o câncer. Dessa forma, recentemente, estudos envolvendo a epigenética têm sido explorados para preencher este hiato da compreensão dos mecanismos que regem a presente associação (6,10).

As neoplasias malignas de cavidade oral e

orofaringe são as mais amplamente exploradas em relação às associações com a DP. Contudo, também foi observada a influência da doença periodontal em âmbito sistêmico, como nos cânceres do trato digestivo (câncer de esôfago, câncer gástrico, câncer pancreático e câncer colorretal), mama, pulmão, vesícula biliar, bexiga, hematológicos e melanoma (1,3,5,11).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura existente sobre a relação da doença periodontal com o câncer, tanto na cavidade oral quanto em âmbito sistêmico.

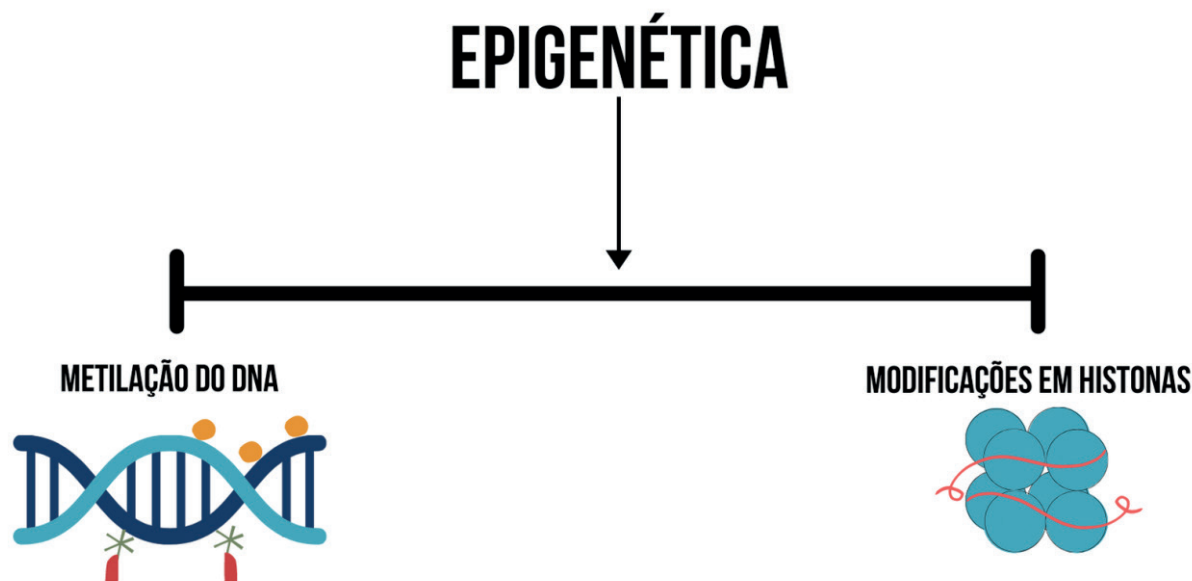
## REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Pub-Med e Wiley Online Library. Foram selecionados artigos completos relacionados à temática do câncer e da Doença Periodontal, publicados entre 2010 e 2020, nos idiomas inglês, português e/ou espanhol. Foram utilizados os descritores em saúde (DECs) “Doença Periodontal” e “Carcinogênese” e “Neoplasma” e seus correspondentes em inglês, “Periodontal Disease” and “Carcinogenesis” and “Neoplasm”. A busca resultou em 49 artigos lidos na íntegra, sendo que 22 foram incluídos nesta revisão. Dos artigos selecionados, eram 12 revisões de literatura narrativa, 3 revisões sistemáticas, 4 estudos experimentais e 3 estudos transversais. Os 27 artigos excluídos não compreendiam todos os critérios de inclusão estabelecidos previamente. Além dos artigos selecionados, foram utilizados os dados disponíveis na plataforma do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

**Os fatores relacionados à associação câncer-doença periodontal são:**

### Epigenética e Carcinogênese

Epigenética é descrita como fatores patológicos ou comportamentais que modificam a atividade do gene sem alterar sua sequência de DNA, e que são capazes de transmitir essas características para células filhas. Os principais mecanismos epigenéticos são metilação e acetilação das histonas e metilação do DNA (6,12,13).



**Figura 1 - Mecanismos epigenéticos.**

Fonte: Adaptada de Barros et al., 2020 (13).

Os eventos epigenéticos ocorrem naturalmente no organismo e podem atuar sobre os cânceres e doenças autoimunes/inflamatórias, favorecendo-as. A ação dos periodontopatógenos pode promover o aumento de fatores epigenéticos e suas consequências, como a hipermetilação da interleucina 12A, receptor do tipo toll 2, MALT1, TNF- $\alpha$ , COX-2 e hipometilação da STAT5, ELA2, IL-8 e IL-6. Dessa forma, impactam diretamente a resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro, o que o torna mais suscetível à severidade e à progressão da DP e à indução e/ou progressão dos quadros de malignidade (6,12,13).

A carcinogênese ou oncogênese é o processo de formação do câncer que ocorre devido a alterações no material genético, que resulta em modificações no funcionamento celular. A epigenética está diretamente relacionada com a carcinogênese por estar envolvida na expressão e supressão de alguns genes. Esse processo é composto por três estágios: Estágio de Iniciação, Estágio de Promoção e Estágio de Progressão, que ocorrem de forma lenta e gradual, o que permite um controle adequado através de um diagnóstico e tratamento precoce. Agentes oncoaceleradores estimulam a taxa de crescimento das células mutadas e progressão da oncogênese. Dentre esses, podemos destacar o álcool, falta de alimentação saudável, vírus e bactérias, além do fumo, considerado um carcinógeno completo por atuar nos três estágios da carci-

nogênese (13-15).

A patogênese do câncer é resultado da desregulação da sinalização de vias que atuam diretamente na oncogênese, por meio da inativação do gene supressor de tumor. Estes são genes cujos produtos controlam as funções celulares, suprimindo efeitos tumorigênicos, e alterações na perda de função que podem contribuir para a formação do câncer (11,15). Uma das vias possíveis para a indução do câncer é a instabilidade cromossômica, devido ao acúmulo de modificações na atuação do gene, ou estruturais, que levam a perda de genes supressores e a ativação de oncogenes (10,15). A inativação dos supressores de tumor P53 e CDKN2A e a desregulação molecular como resultado de carcinógenos desempenham um papel significativo e são frequentemente encontrados no câncer oral. Além disso, ocorre o aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , Rank-1 e IL-1 que atuam na defesa imune, iniciação de respostas imunológicas, osteoclastogênese e ativação de outras células imune como neutrófilos e células B (11,16).

A carcinogênese apresenta características comuns (de base molecular) em todas as suas células, independente da origem e tipo de câncer, sendo estas chamadas de pontos fundamentais do câncer. Atualmente há oito características descritas: capacidade de auto suficiência, insensibilidade a sinais de parada de proliferação, evasão da apoptose, potencial replicativo

ilimitado, angiogênese sustentada, capacidade de invasão e metástase, desregulação do metabolismo energético celular e o escape do sistema imune. Além disso, são apontadas mais duas características que permitem a formação dos pontos fundamentais do câncer: a instabilidade genômica e mutação; e a inflamação. As citocinas levam à formação de um microambiente inflamatório (pode ser formado também pelos periodontopatógenos) que promove mudanças na expressão gênica e, conseqüentemente, a alteração em vias supressoras de tumor e oncogenes (10,11,15). Em situações de má higiene oral, além do favorecimento a DP e o estado inflamatório, pode haver um aumento na produção de compostos carcinogênicos, como a nitrosamina, a qual tem sido associada ao câncer de estômago e esôfago (5).

## Processo inflamatório

Desde o século 19, é possível associar a inflamação ao câncer; a partir de achados do médico Rudolf Virchow que notou um infiltrado de leucócitos no microambiente tumoral e assim, propôs que o processo inflamatório crônico pudesse impulsionar o desenvolvimento de um câncer (16).

A inflamação é um mecanismo de defesa do organismo desencadeado por um dano tecidual ou um agente infeccioso (4). A resposta inflamatória pode ser dividida em quatro estágios: resposta inflamatória inata, resposta inflamatória inicial, resposta inflamatória aguda e resposta inflamatória crônica (13). A resposta inflamatória inata é responsável pelo reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs). Essa resposta conta com a presença de macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células natural killer (NK), e os receptores do tipo Toll-like (TLRs) e de oligomerização de ligação a nucleotídeos também estão envolvidos. Durante a resposta inflamatória inicial, moléculas como prostaglandinas e citocinas atuam por meio da regulação da permeabilidade vascular, o que facilita o recrutamento e a chegada de células inflamatórias para o local. Em contrapartida, quando a resposta inflamatória aguda atinge um estágio inflamatório crônico, há promoção de danos mais graves ao tecido (13).

O processo inflamatório crônico na cavida-

de oral, gerado pela DP, permite a criação do microambiente inflamatório crônico, o qual é responsável por causar uma perturbação do ciclo celular e, assim, uma estimulação contínua da proliferação celular e a rápida divisão celular, o que pode provocar erros no processo de replicação e reparo do DNA (8,11). Além disso, a inflamação pode gerar radicais livres e intermediários ativos que, a partir do estresse oxidativo e nitrosativo, podem acarretar diversas mutações no DNA, além do reparo do DNA (3). Os danos causados ao DNA apresentam a capacidade de danificar, conseqüentemente, genes que controlam a divisão celular normal e a apoptose (9). Dessa forma, é criado um ciclo modulatório que favorece a proliferação anormal de células indiferenciadas. Além disso, há diversos outros mecanismos, incluindo a ativação de células imunes infiltrantes, indução de danos ao material genético por meio de produtos reativos e tóxicos das células inflamatórias e níveis aumentados de bioativos derivados de linfócitos imunocompetentes (8). A atividade inflamatória e a terapêutica podem ser moduladas por polimorfismos genéticos e alterações epigenéticas, pois promovem distúrbios na resposta imune inata e adaptativa (13).

Os periodontopatógenos associados à periodontite contribuem com o processo inflamatório por meio da ativação de vias e liberação de fatores específicos (1). Nas formas mais graves da DP, instaura-se uma carga inflamatória significativa no organismo, principalmente no sangue e saliva. Há um aumento de marcadores sistêmicos de inflamação, como proteína C reativa, interleucinas (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) no plasma (17). Dessa forma, a instabilidade gerada pela constante renovação celular, a presença das próprias células inflamatórias, os mediadores (citocinas, quimiocinas e prostaglandinas) e radicais livres contribuem para a carcinogênese e para o desenvolvimento tumoral (4,5). Os mediadores inflamatórios são capazes de estimular fatores de transcrição, como STAT-3, AP-1 e NF- $\kappa$ B (fator de transcrição nuclear kappa B). Essas proteínas podem ativar a oncogênese e a produção de novos produtos da inflamação, como citocinas (4). Ademais, a mieloperoxidase e a superóxido dismutase, que participam da regulação da inflamação, são encontradas de forma elevada

na periodontite. Variações fenotípicas dos genes codificadores dessas enzimas foram associados ao risco elevado de câncer de pâncreas e gástrico. A expressão pró-inflamatória dos receptores para produtos finais de glicação avançada (RAGE) se encontra associada ao câncer de esôfago, estômago, cólon, biliar, pancreático e de próstata (5).

## Microbiota patogênica

Naturalmente, a boca é habitada por uma comunidade microbiana complexa e altamente variável que se encontra em um estado imunoinflamatório equilibrado entre si e o hospedeiro. Porém, determinadas espécies bacterianas podem vir a perturbar o equilíbrio e assim, resultar em uma disbiose. O desequilíbrio gerado em conjunto com a resposta imune do hospedeiro desregulada causam a DP (5,8).

Dentre as principais espécies conhecidas pelo envolvimento na DP, a Pg e Fn têm sido estudadas na patogênese de várias doenças crônicas, bem como vários tipos de malignidades (8). Estas bactérias oportunistas, invasivas, anaeróbicas, gram-negativas e pró-inflamatórias estão amplamente relacionados de maneira direta com o câncer oral, de orofaringe, de esôfago, gástrico, pancreático e colorretal (5,9,10,17-19). É importante ressaltar que os riscos se apresentam mais elevados em certos locais anatômicos do que outros, em particular os mais próximos à cavidade oral (3).

Os patógenos periodontais migram da cavidade oral para locais distantes e podem afetar adversamente a saúde geral (11). A disseminação dessas bactérias orais para a circulação ocorre após atividades diárias simples, como ao escovar os dentes, ao fazer uso do fio dental e ao mastigar, e também a partir de procedimentos terapêuticos realizados pelo cirurgião-dentista. A ingestão de saliva é o grande explicativo do envolvimento no trato orodigestivo e da presença de um microbioma distinto nos pulmões proveniente de microrganismos orais semeados por meio da microaspiração dos fluidos orais (1,2). A Pg é capaz de sobreviver no sangue e no tecido do hospedeiro, a qual já foi encontrada no coração, fígado, rim e baço (5). Em comparação, a Fn foi descrita presente no intestino e pâncreas (8,9,11).

Os efeitos tóxicos e os subprodutos metabólicos cancerígenos da doença periodontal são as principais ligações com o processo de carcinogênese e progressão tumoral (11). Os principais fatores de virulência desses patógenos periodontais são os LPS, proteases, fímbrias e nucleosídeo difosfato quinase (NDK) (5,7). Além disso, há um fator de virulência único e potencial marcador de diagnóstico expresso na Fn - a adesina FadA -, a qual é responsável por permitir a ligação da Fn com as células epiteliais e sua invasão subsequente de células endoteliais (10,11).

Recentemente, a Fn foi relacionada diretamente com o câncer colorretal pelo aumento da sinalização da via WNT, das citocinas pró-inflamatórias, oncogenes e o estímulo a proliferação de células responsáveis por este tipo de câncer (10,11). Relatou-se que a Fn pode atuar por duas possíveis vias: através da atração de células mieloides infiltrantes de tumor e assim, criar um ambiente pró-inflamatório; outra via é pela modulação do sistema imune anti-tumor. A Fn mostrou capacidade de expandir células mieloides derivadas do sistema imune, como células Treg que promovem progressão tumoral (3).

Ademais, estes periodontopatógenos podem estimular a carcinogênese via interação direta com as células, ativando a resposta imune inata por meio da ativação de TLRs - via TLR2 e TLR4. Os TLRs correspondem a um grupo de receptores que fazem parte dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRRs), os quais reconhecem os PAMPs e padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Os TLRs desempenham um papel importante na sinalização imune inata em resposta à infecção microbiana, sendo esses receptores expressos em diversos locais do organismo, como nas células epiteliais da cavidade oral, e parece também serem expressos nas células tumorais. O LPS - um PAMP - destes patógenos pode ativar especificamente a resposta do hospedeiro por meio dos TLRs, sendo esses capazes de inibir a apoptose e promover o crescimento tumoral e a angiogênese (1,5,8,18). O papel recente do TLR2 epitelial foi demonstrado na progressão de carcinomas não orais - no câncer de intestino e mama (1).

A Pg e a Fn podem ativar o inflamassoma

NLRP3 através do reconhecimento de PAMPs pelos TLRs e então, induzir DAMPs como a proteína de adaptação ASC e HMGB1 (proteína do grupo I de alta mobilidade) que é um mediador inflamatório. Essa proteína pode ativar células através dos TLRs e do RAGE. A superexpressão de HMGB1 é perceptível no câncer colorretal, pancreático, de mama, melanoma e até mesmo no câncer de próstata. A ativação do inflamassoma NLRP3 culmina na clivagem de pró-caspase 1 em caspase 1, que por sua vez cliva a Gasdermina D que promove a formação de poros na membrana celular, consequentemente a liberação extracelular de IL-1 $\beta$  e a piroptose, e a clivagem de pro IL-1 $\beta$  em IL-1 $\beta$  ativo, que induz a piroptose. Através da liberação de IL-1 $\beta$  extracelular, os níveis de TNF- $\alpha$  são elevados, sendo ele um dos responsáveis pela reabsorção óssea alveolar, esse dano ao tecido ósseo pode ser destacado (1,8,9,20,21).

A Pg atua em vias antiapoptóticas, a qual reduz a expressão de proteínas pró-apoptóticas e bloqueia a apoptose através de seu LPS, modulando a via de morte celular intrínseca. Esse mecanismo está fortemente associado ao câncer gastroesofágico. Ademais, o NDK, a fímbria FimA e os LPS de membrana da Pg atuam nos primeiros estágios da carcinogênese, enquanto as proteases (gingipains) e a proteína "GroEL" são associados a estágios posteriores. O NDK atua na inibição da apoptose nas células ao inibir a sinalização de morte celular ATP / P2X7, já a FimA é capaz de atenuar a supressão tumoral mediada por p53 hospedeiro e a progressão do ciclo celular. A ação em conjunto destes fatores de virulência são capazes de controlar a transição epitelial-mesenquimal (1,21,22).

O Carcinoma de Células Escamosas Orais (CEC) é uma neoplasia maligna que afeta a cavidade oral, podendo ocorrer na língua, mucosa bucal, área retromolar, assoalho bucal, palato, lábio e gengiva (1,9). A infecção pela Pg e Fn afeta diretamente a progressão desse tipo de câncer por meio da sinalização no TLR, resultando na sinalização aumentada do eixo IL-6-STAT3 (citocinas pró-inflamatórias) e assim, induzindo fatores capazes de direcionar a invasividade e o crescimento do CEC. Além disso, as proteases destes patógenos pe-

riodontais ativam NF- $\kappa$ B em células de carcinoma escamoso oral, sendo importante para casos metastáticos (1,9,11,23). A partir de uma análise metatranscriptômica citada por Hoare et al. (2019), embora tanto a Pg quanto a Fn fossem ativas em locais com câncer de células escamosas oral, apenas a Fn mostrou significativa diferença na atividade de transcrição (1). Desse modo, a indicação é de que as espécies apresentam papéis distintos nos estágios da tumorigênese, ou ainda que as interações que ocorrem próximas entre as espécies de patógenos nos tecidos tumorais são capazes de modificar a expressão de genes uma das outras (1).

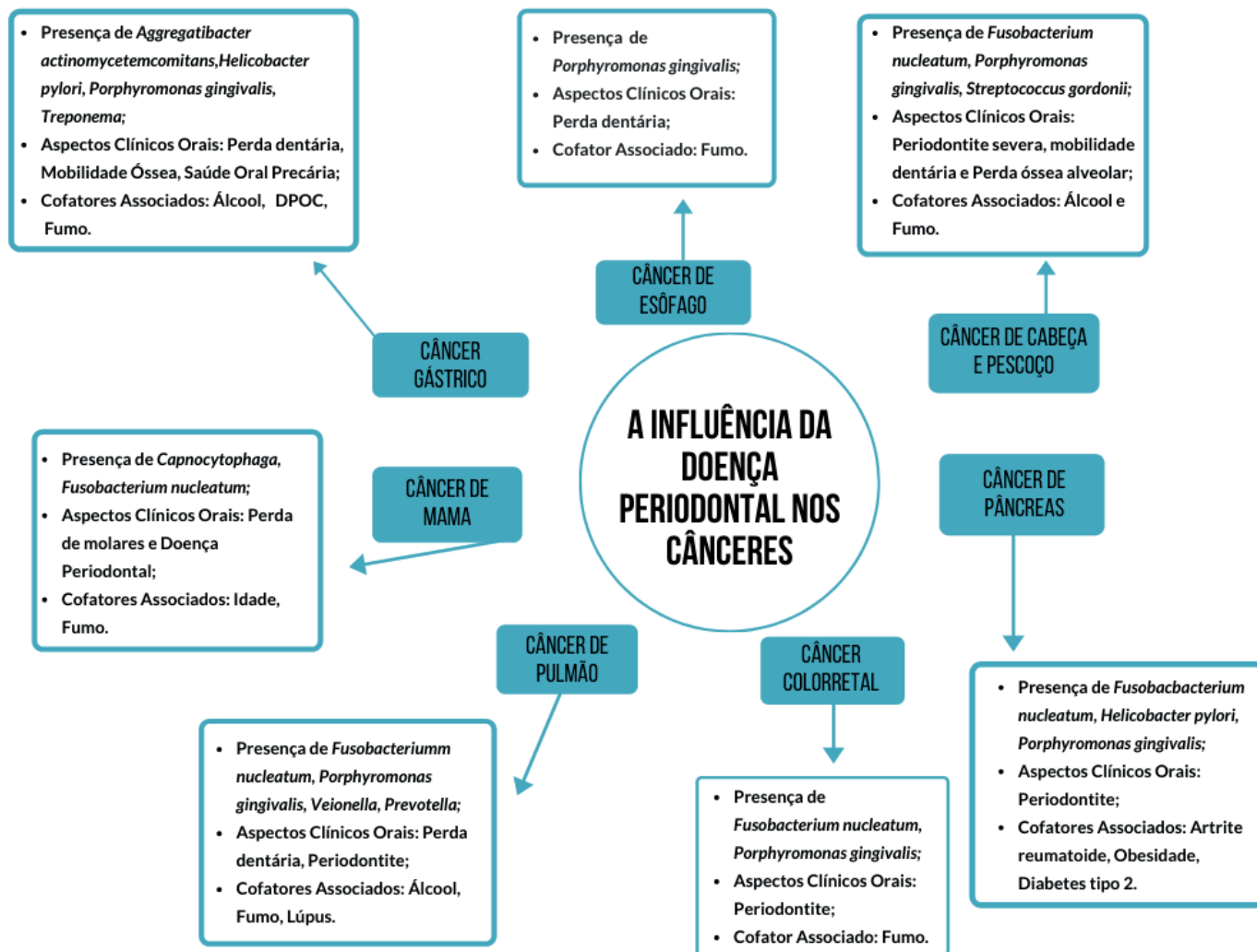
Outros patógenos, como *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* e *Tannerella forsythia*, têm sido associados ao processo de carcinogênese. Contudo, esta associação ainda necessita de novos estudos (10).

## DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que há uma relação entre a DP com o câncer tanto oral como sistêmico. A compreensão geral dessa associação permanece em evolução, ou seja, os mecanismos de indução e progressão do câncer pela doença periodontal ainda não foram completamente elucidados. A partir dos resultados epidemiológicos em conjunto com o entendimento epigenético, observou-se que os periodontopatógenos e o estado inflamatório contribuem diretamente para o fortalecimento dessa associação.

Apesar da DP ter sido relacionada ao câncer em vários estudos, alguns autores permanecem com resultados incertos para a relação da DP com alguns tipos de cânceres específicos, como o câncer de mama e pulmão (3,4). Segundo estudos citados em Güven et al. (2019), a DP foi responsável por um aumento variando de 13% a 23% no risco total de câncer (17).

Os estudos relacionados à associação com o câncer de cabeça e pescoço - incluindo o câncer de boca e orofaringe - e de trato digestivo (câncer de esôfago, gástrico, pancreático e colorretal) fornecem suporte consistente em indivíduos com DP (3-5,7,8,16). As principais evidências vêm das pesquisas que avaliaram os periodontopatógenos que



**Figura 2 - A influência da doença periodontal nos cânceres.**

apresentam um papel chave nos cânceres do aparelho digestivo (5,9,10,17-19). Com o controle de fatores relevantes de confusão na DP, foi observado um risco três vezes maior de câncer de esôfago em indivíduos participantes do Women's Health Initiative-Observational Study (3). Ademais, um estudo europeu de Michaud et al. (2013) citado por Michaud et al. (2017) mostrou que os níveis elevados de anticorpo para Pg foram associados a um risco 2 vezes maior de câncer pancreático (4). Ainda, a associação entre o câncer pancreático e a DP foi observada em indivíduos que nunca fumaram, podendo ser uma indicação de que, independente do status de fumante, a correlação é positiva (3). Contudo, ao avaliar a correlação por meio da perda dentária, estas associações não foram consistentes (5). Nwizu; Wactawski-Wende; Genco (2020) apontam para a ausência de qualquer associação entre a DP e o câncer colorretal (3). Entretanto, outros

dois estudos relatam a Fn estando associada ao câncer colorretal (10,11).

Sobre o câncer de pulmão, a correlação com a DP foi significativa, porém devido o tabagismo e o etilismo serem fatores de risco para ambas patologias, permanecem muitas dúvidas sobre a ação desses fatores na relação, podendo serem fatores de confusão residual. Contudo, é aceitável biologicamente que tanto o tabagismo e a DP possam atuar em conjunto na elevação do risco deste câncer (2-4,16,17).

No caso do câncer de mama, há uma escassez de estudos relacionados com a DP e resultados muito variados e conflitantes (3,4,17). Apesar da DP ter sido relacionada ao câncer de mama através de evidências - o risco de câncer de mama em pacientes com DP aumentou mais do que duas vezes -, alguns autores indicam que os resultados não mostraram correlação significativa com a prevalência desse câncer (3-5,8,16,17).

O fato da DP se manifestar de diferentes maneiras, dependendo do estágio, grau e extensão/distribuição, e a heterogeneidade dos parâmetros de avaliação da DP cria um cenário de estudo complexo, visto que permanece incerto as medidas mais relevantes para se relacionar ao risco de câncer (4,5). Alguns artigos levaram em conta a perda dentária - número de dentes perdidos - e sua associação com determinados tipos de câncer, como o câncer oral (3-5). Dado que pessoas podem perder dentes por outros motivos que não a DP, é provável que a avaliação usando apenas esse dado pode ser considerada incompleta (4). Além disso, o tabagismo e o consumo de álcool podem ser fatores de confusão residual, ou capazes de gerar modificação de efeitos na associação da DP com os cânceres (3,4). As diferenças metodológicas, como tamanho amostral, diferenças sociodemográficas e na classificação de periodontite poderiam explicar as discrepâncias e os resultados variados.

Em suma, se faz necessário mais estudos que explorem outros mecanismos de ação patogênica e novos parâmetros para a realização das análises (3-5, 17). Portanto, torna-se nítida a necessidade de esforços adicionais que objetivem esclarecer a correlação em todos os cânceres já supracitados.

## CONCLUSÃO

Os estudos epidemiológicos apontam para uma associação da doença periodontal com o câncer, evidenciando locais de maior possibilidade, principalmente mais próximos à cavidade oral. Apesar de muitos mecanismos permanecerem incertos, os eventos epigenéticos, o processo inflamatório e a ação das bactérias periodontais parecem exercer influência na carcinogênese, transformação celular e progressão tumoral.

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

**Autora de correspondência:** Fernanda de Araujo Verdant Pereira

Antônio Storino 322, apt 301 - Vila da Penha, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

verdantfernanda@gmail.com

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoare A, Soto C, Rojas-Celis V, Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019;2019.
2. Wang J, Yang X, Zou X, Zhang Y, Wang Y. Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res.* 2020;55(5):581-93.
3. Nwizu N, Wactawski-Wende J, Genco RJ. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):213-33.
4. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiol Rev.* 2017 Jan 1;39(1):49-58.
5. Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J Dent.* 2010;38(2):83-95.
6. Stuaní VT, Sant'Ana ACP, Soares Junior LAV, Santos PSS. A relação entre doença periodontal e o câncer oral. *Rev. Bras. Odontol.* 2016;73(3):218-22.
7. Lafuente IMI, Maritxalar MX, García FAM, Quindós AG, Aguirre UJM. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review. *J Periodontol Res.* 2020;55(1):13-22.
8. Gallimidi AB, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Ariel M, Rubinstein, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget.* 2015; 26(6):22613-23.
9. Gholizadeh P, Eslami H, Kafil HS. Carcinogenesis mechanisms of *Fusobacterium nucleatum*. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:918-25.
10. Velasco AZG, Lira DP. *Fusobacterium nucleatum*. ¿un patógeno periodontal promotor de carcinogênese colorrectal?. *Rev. ADM.* 2016;73(6):280-85.
11. Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, Asgharzadeh M, Aghazadeh M, Kafil HS. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:552-8.
12. Kang MK, Mehrazarin S, Park NH, Wang CY. Epigenetic gene regulation by histone demethylases: emerging role in oncogenesis and inflammation. *Oral Dis.* 2017;23(6):709-20.
13. Barros SP, Fahimipour F, Tarran R, Kim S, Scarel-Caminaga RM, Justice A, et al. Epigenetic reprogramming in periodontal disease: Dynamic crosstalk with potential impact in oncogenesis. *Periodontol 2000.* 2020;82(1):157-72.
14. Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Registro hospitalar de câncer: dados das unidades hospitalares do INCA: relatório anual 1993. Rio de Janeiro: INCA, 2000.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
16. Irani S, Barati I, Badieli M. Periodontitis and oral cancer - current concepts of the etiopathogenesis. *Oncol Rev.*

2020;14(1):465.

17. Güven DC, Dizdar Ö, Akman AC, Berker E, Yekedüz E, Ceylan F, et al. Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases. *Turk J Med Sci*. 2019;49(3):826-31.

18. Salazar CR, Francois F, Li Y, Corby P, Hays R, Leung C, et al. Association between oral health and gastric precancerous lesions. *Carcinogenesis*. 2012;33(2):399-403.

19. Michaud DS. Role of bacterial infections in pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2013;34(10):2193-7.

20. Arjunan P, Meghil MM, Pi W, Xu J, Lang L, El-Awady A, et al. Oral Pathobiont Activates Anti-Apoptotic Pathway, Promoting

both Immune Suppression and Oncogenic Cell Proliferation. *Sci Rep*. 2018;8:1-15.

21. Atanasova KR, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol*. 2014;29(2):55-66.

22. Katz J, Onate MD, Pauley KM, Bhattacharyya I, Cha S. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in gingival squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*. 2011;3(4):209-15.

23. Shin YJ, Choung HW, Lee JH, Rhyu IC, Kim HD. Association of Periodontitis with Oral Cancer: A Case-Control Study. *J Dent Res*. 2019;98(5):526-33.