

Relatório de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Instituto Universitário de Ciências Da Saúde

Relação da Doença Periodontal com o Cancro: uma revisão atual

Graça Maria Luz dos Santos Conde da Cunha

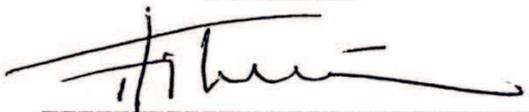
Sob orientação

Prof. Doutora Filomena G. Barros Alves Salazar

ACEITAÇÃO DO ORIENTADOR

Eu, Filomena da Glória Barros Alves Salazar, com a categoria profissional de Professora Auxiliar do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado “Relação da Doença Periodontal com o Cancro: uma revisão atual”, da aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária Graça Maria Luz dos Santos Conde da Cunha, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 21 de julho 2016

O Orientador


AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, um especial agradecimento. Para além de meus amigos, são dos grandes pilares da minha vida. Não existem palavras suficientes para exprimir a gratidão que sinto neste momento. Agradeço por todo o esforço, carinho, amor, dedicação, incentivo, mas também pela muita paciência que demonstraram para comigo ao longo da minha vida e da minha formação. Espero um dia fazer-vos muito, muito orgulhosos. Do fundo do meu coração, o meu maior OBRIGADA.

Ao meu Tio Rui, à Tia Gina, à Lola e a toda a restante família que sempre me apoiaram nos bons e “menos bons” momentos e que demonstram dia sim, dia sim, todo o orgulho que têm em mim, mergulhando-me sempre em ondas de positivismo.

Aos meus avós e Tio António, que mesmo já não estando entre nós, estiveram sempre comigo.

À Andreia Brandão, minha binómia, por ter partilhado comigo horas de trabalho, companheirismo, sabedoria, mas acima de tudo pela incrível amizade que nos une. Foi uma honra poder aprender também contigo, ontem, hoje e sempre.

À Ana Carla e ao Pedro, pelo fundamental apoio que me deram ao longo destes últimos anos, pela amizade, pelos sorrisos, gargalhadas e também pelos conselhos e lágrimas que partilhamos. Por tudo o que nos une e nos faz olhar na mesma direção.

À Sara e ao Jorge, meu trinómio, pela dedicação, empenho e amizade que nos tornaram numa verdadeira equipa, aprendendo sempre uns com os outros.

À minha querida Andorinha, Filipa Sá, por me fazer ver que “Eu Consigo!”, pelo incondicional apoio e bonita amizade, por me fazer sempre acreditar, e por de certa forma, me fazer querer ser sempre melhor.

A todos os meus restantes colegas e amigos que comigo partilharam momentos de aprendizagem, de alegria, de tristeza, de companheirismo e de sacrifício ao longo destes cinco anos. Conseguimos!!

Aos meus amigos, “irmãos”, Beatriz, Clara, Gustavo, Ladeiras, Mabi, Malheiro, Manel, Pinto e Sofia, por toda a capacidade por eles desenvolvida para me “aturar” ao longo dos últimos 7 anos, pela fantástica amizade, apoio, carinho, dedicação e por todas as aventuras que partilhamos juntos e nos tornam família.

A todos os meus professores que desde o 1º. ano até ao 5º. ano da faculdade contribuíram para a minha aprendizagem e desenvolvimento como aluna e como mulher.

À minha orientadora, Prof. Doutora Filomena Salazar, por todo o apoio e dedicação, não só na elaboração deste trabalho, mas também ao longo do ano e em diferentes projetos. Foi uma honra poder aprender com alguém, que tem tanto, tanto para ensinar. Que esta aprendizagem não termine aqui.

A todos os que de uma forma ou de outra contribuíram para a minha formação auxiliando de diversas formas, aos auxiliares no pré-clínico, secretaria, secretariados e funcionárias da Clínica Universitária de Gandra.

RESUMO

A doença periodontal é comumente denominada por gengivite ou periodontite. A primeira afeta cerca de 90% da população mundial, e a periodontite cerca de 10 a 15%, estando a placa bacteriana na sua etiologia. A variada microflora oral e os produtos do metabolismo das próprias bactérias desempenham um papel fundamental na evolução da doença.

O cancro apresenta-se como uma doença multifatorial e uma das principais causas de morte no mundo. A resposta inflamatória que o organismo promove para combater as próprias bactérias orais, podem influenciar o desenvolvimento de carcinogénese.

Durante os últimos 15 anos, diversos estudos foram realizados com vista à identificação não só, de uma possível relação da doença periodontal com o cancro, mas também quais os mecanismos funcionais existentes em ambas que nos permitem associar as duas doenças. No decorrer deste trabalho, alguns estudos sobre o cancro oral, cancro da cabeça e do pescoço, cancro de pulmão, cancro da mama, cancro do pâncreas e cancro do trato gastrointestinal superior foram analisados com vista a uma melhor perceção da relação entre a doença periodontal e os diferentes tipos de cancro.

A maioria dos autores refere uma relação positiva entre a doença periodontal e a carcinogénese, o processo inflamatório, a presença de bactérias e vírus específicos, entre outros, foram considerados como estando na génese desta associação.

No entanto, mais estudos são necessários para conseguirmos afirmar que existe, de facto, uma relação positiva do cancro específico com a doença periodontal.

PALAVRAS-CHAVE

“doença periodontal”, “cancro”, “periodontite”, “relação doença periodontal e cancro”, “inflamação e cancro”;

ABSTRACT

Periodontal disease is commonly known as gingivitis and periodontitis. The first one affects around 90% of the world's population, and the last only affecting 10 to 15% having dental plaque as its main etiological factor. The heterogynous oral micro flora and its metabolism bio products play a key role in the establishment and development of the disease.

Cancer is a multifactorial illness and one of the main causes of death worldwide. The organism's inflammatory response to the oral bacteria products may influence the risk of cancer and carcinogenesis.

For the past 15 years several studies were published in order to figure if there any relationship between periodontal disease and cancer, and if there is, what are the mechanisms that support this association. In this review we will be able to see is some specific cancer sites can be associated with periodontal disease, or periodontitis its self. Oral, head and neck, lung, breast, pancreas and upper gastrointestinal cancers were evaluated and specific associations and conclusions were made individually.

Most authors were able to conclude that there is a positive association between periodontal disease and total cancer and that the presence of specific oral bacteria and virus are involved in the progress and in the higher risk of having cancer.

Nevertheless, more studies are needed in order to confirm this association on specific cancer sites as independent spots.

KEYWORDS

"periodontal disease", "cancer", "periodontitis", "relationship between periodontal disease and cancer", "inflammation and cancer";

ÍNDICE GERAL

	Pág.
CAPÍTULO I A Relação da Doença Periodontal com o Cancro: uma revisão atual	1
1. Introdução	2
2. Objetivos	4
3. Metodologia	4
4. Fundamentos Teóricos: O Estado da Arte	5
4.1 Doença Periodontal	5
4.2 Cancro	7
4.3 Relação da Doença Periodontal com o Cancro	9
4.3.1 Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e do Pescoço	10
4.3.1.1 Leucoplasia: Lesão Pré-Maligna, Doença Periodontal e Cancro	15
4.3.2 Cancro da Mama	16
4.3.3 Cancro do Pulmão	17
4.3.4 Cancro do Pâncreas	20
4.3.5 Cancro do Trato Gastrointestinal Superior	22
5. Conclusão	24
6. Bibliografia	25
CAPÍTULO II Relatórios de Estágio	29
1. Estágio em Saúde Oral e Comunitária	30
2. Estágio em Clínica Hospitalar	30
3. Estágio em Clínica Geral Dentária	31

CAPÍTULO I: FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Relação da Doença Periodontal com o Cancro: Uma Revisão Atual

1. INTRODUÇÃO

A Saúde Oral é geralmente reconhecida como uma integrante e importante parte do bem-estar geral. Cerca de 90% da população global sofre ou já sofreu de problemas orais e dentários, no entanto esta ainda se mantém algo negligenciada tanto nos países desenvolvidos, como nos países em desenvolvimento.¹

A doença periodontal é comumente denominada por gengivite ou periodontite. A primeira afeta cerca de 90% da população mundial, e destes, 10 a 15% encontram-se num estado de periodontite severa.² Estas doenças, segundo alguns autores, são caracterizadas como sendo as infeções mais comuns e insólitas nos humanos, devido à anatomia única das estruturas periodontais e à natureza da patogenicidade do biofilme da infeção.¹ A inflamação gengival inicial é um processo fisiológico que ocorre em resposta a uma infeção microbiana. Esta pode-se tornar crónica levando a uma consequente ativação do sistema imunitário adaptativo com envolvimento de mecanismos celulares e acelulares, responsáveis por diferentes respostas imunitárias. A gengivite pode evoluir ao ponto de ser estabelecida a periodontite que causa, no seu estado mais severo, a perda de dentes, devido à perda dos tecidos de suporte do dente, como o osso alveolar.^{3,4,5} Para M. John Novak, *in Carranza's Clinical Periodontology*, a periodontite é definida como, "uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microorganismos específicos, resultando numa destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsas periodontais, retrações, ou ambas.", sendo que a característica clínica que nos permite distinguir a gengivite da periodontite é a presença da perda de inserção clinicamente detetável, normalmente acompanhada de bolsas periodontais e mudanças na densidade e altura do osso alveolar subjacente.⁶ Estudos relativamente recentes, sugerem que também os vírus desempenham um papel significativo na iniciação e progressão da periodontite.⁷ A doença periodontal é então caracterizada por um vasto e complexo conjunto de interações entre o sistema e resposta imunitária do portador, bactérias e vírus.³

O cancro é uma doença multifatorial e uma das maiores causas de morte no mundo inteiro.⁸ Nos indivíduos com menos de 65 anos, é mesmo a causa mais comum de morte e a segunda causa nos indivíduos com mais de 65 anos, representado uma taxa de mortalidade situada nos 20% da população mundial.⁹ Um crescimento incontrolável, invasão tecidual e metástases nos diversos órgãos via ambos os sistemas sanguíneo e

linfático são características marcantes desta patologia. Deste modo, o cancro, como um grupo de desordens com diferentes propriedades biológicas, é visto como sendo originário apenas de uma única célula, onde alterações genéticas em genes supressores tumorais e oncogenes são responsáveis pela heterogenicidade das células tumorais, resultando na sua proliferação, invasão, metástases e resistência aos diferentes medicamentos.¹⁰

Foi sugerido que algumas, se não todas, as células tumorais ao longo do seu desenvolvimento foram adquirindo diversas capacidades funcionais como por exemplo, evasão à apoptose, resistências aos sinais de anti-crescimento, invasão e metastização tecidual, potencial replicativo ilimitado e capacidade de angiogénese sustentada.¹¹ A inflamação pode desempenhar um papel preponderante na estimulação da resposta imunitária anti-tumoral, no entanto é mais comum que, em certas condições, ocorra uma estimulação do desenvolvimento tumoral.¹⁰

2. OBJETIVOS

2.1- Revisão bibliográfica para averiguar a existência da relação entre a doença periodontal o cancro

2.2- Avaliar que mecanismos estão inerentes à relação entre estas duas patologias

3. METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica que auxiliou esta revisão foi elaborada no período compreendido entre Outubro de 2015 e Junho de 2016 e sem limite temporal. Esta foi realizada através das bases de dados PubMed e EbscoHost e no repositório de artigos ResearchGate, com a associação de palavras chave como "periodontitis" e "cancer", "periodontal disease" e "cancer", no entanto foi dada uma ênfase maior à associação "periodontal disease" e "cancer". Os critérios de seleção dos artigos apenas incluíam o texto integral disponível, no entanto 2 artigos foram obtidos pelo de contacto direto com os autores através do repositório ResearchGate. Aqui, 606 artigos foram encontrados utilizando a combinação de palavras-chave "periodontal disease" e "cancer", dos quais 182 artigos cumpriam os critérios de seleção. Após a leitura dos títulos e dos resumos, acabaram por ser utilizados 15 artigos.

No EbscoHost estavam disponíveis um total de 379 artigos com a principal combinação de palavras chaves escolhidas, mas apenas 217 artigos cumpriam o critério de seleção. Após a leitura dos títulos e em seguida dos resumos foram elegidos 5 artigos.

No motor de busca PubMed, um total de 7 409 artigos foram encontrados utilizando a principal combinação de palavras-chave "periodontal disease" e "cancer", sendo que apenas 818 cumpriam os critérios de seleção. Foram utilizados 11 artigos deste motor de busca, após a eliminação dos artigos comuns à primeira base de dados, leitura dos títulos e de seguida dos resumos.

6 artigos foram encontrados através da consulta da bibliografia utilizada por artigos sujeitos a análise, incluindo 3 artigos que foram utilizados para a descrição da fisiopatogenia do cancro e da doença periodontal.

Foram utilizados dois livros de forma a completar os conceitos da fundamentação teórica, "Carranza's Clinical Periodontology" e "Fundamentals of Applied Pathophysiology: An Essential Guide for Nursing and Healthcare Students".

4. O ESTADO DA ARTE

4.1 DOENÇA PERIODONTAL

De acordo com o Workshop Internacional de 1999, as doenças periodontais dividem-se em doenças induzidas por placa bacteriana e não induzidas por placa bacteriana. A gengivite e a periodontite são consideradas as doenças *major* induzidas por placa bacteriana. A gengivite é caracterizada por um estado inflamatório reversível que atinge as estruturas periodontais superficiais. Por sua vez, a periodontite é caracterizada por um estado inflamatório que atinge as estruturas superficiais e profundas, ou seja, envolve o tecido conjuntivo, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar.¹²

A dados de 2005, a prevalência de gengivite evidenciada por Pihlstrom BL *et al* atinge cerca de 90% da população global, destes, 10 a 15% encontram-se num estado de periodontite severa.²

O principal fator etiológico da doença periodontal é a placa bacteriana. O sexo¹³, estado socioeconómico, fatores genéticos, idade, higiene oral,^{13,14} doenças sistémicas, stress, diabetes mellitus, osteoporose, hábitos tabágicos e alcoólicos são fatores coadjuvantes para a progressão da doença periodontal.¹⁴

A doença periodontal compreende um grupo de alterações inflamatórias dos tecidos de suporte do dente causadas por microorganismos presentes na placa bacteriana. Esta, é um bom modelo de biofilme porque se baseia no crescimento bacteriano de diversas espécies em superfícies onde estas estão agregadas como organismos sésils.¹⁵ Forma-se como uma sequência de eventos ordenados com a deposição de uma película adquirida seguida por uma colonização primária, secundária e finalmente maturação da placa bacteriana.⁶ São mais de 500 as espécies bacterianas presentes na placa bacteriana. A associação destas bactérias no biofilme não é aleatória, daí Socransky e colaboradores em 1998 terem proposto um agrupamento de bactérias em 5 complexos. O complexo verde e amarelo inclui *Streptococcus* e várias espécies de bacilos gram-negativos como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, o complexo laranja inclui *Fusobacterium nucleatum* spp, *Prevotella intermedia* e *nigrescens*, *Peptostreptococcus micros* e espécies de *Campylobacter* que são considerados patogénicos de segundo nível. Por último, o complexo vermelho, considerado como o mais patogénico, inclui *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticula*.¹⁶

Para a manutenção do equilíbrio da saúde periodontal, estudos realizados revelam que a resposta imunitária do hospedeiro e que os leucócitos polimorfonucleares, PMN's, desempenham um papel fundamental. Defeitos moleculares nestes PMN's podem resultar num aumento da resposta inflamatória e reduzir a capacidade de resposta imunitária perante os microorganismos periodontais. O próprio epitélio periodontal funciona como uma barreira mecânica protetora contra os agentes periodontais que perante um estado de doença ativa tenta proteger-se migrando para apical em direção à raiz do dente e originando bolsas periodontais, o que resulta numa invasão bacteriana e inflamação gengival, gengivite, com eventual destruição dos tecidos de suporte, periodontite.

Perante esta invasão bacteriana, as células epiteliais presentes nos tecidos aumentam a sua proliferação, alteram a sinalização e diferenciação celular e modificam a homeostasia tecidular. No entanto, os lipopolissacarídeos bacterianos, LPS, interagem com os receptores dos macrófagos e células dendríticas, estimulando a produção de citocinas inflamatórias e outros mediadores, desencadeando a resposta imunitária do hospedeiro.¹⁷

Segundo a Academia Americana de Periodontologia, a ação destes microorganismos periodontopatogénicos podem ser através de dois mecanismos: o direto, com maior incidência nas fases iniciais da doença periodontal como a gengivite e no início da periodontite, e o indireto. O primeiro preconiza que as próprias bactérias, através dos seus produtos como as proteases, colagenases, fosfolipases conseguem degradar diretamente as camadas superficiais do periodonto, tal como os metabolitos produzidos pelas mesmas, como os ácidos gordos, H₂S e NH₃ que são tóxicos para as células. Já os LPS bacterianos são responsáveis pela degradação do tecido ósseo, fator distintivo da periodontite. O efeito indireto destas bactérias ocorre normalmente após o contacto prévio com os microorganismos virulentos onde se verifica a iniciação de uma destrutiva resposta imunitária do hospedeiro. Os PMN's que normalmente têm uma função de defesa, podem eles próprios contribuir para o dano dos tecidos já que durante a fagocitose estas células libertam enzimas que podem ser capazes de degradar colagénio e constituintes das membranas basais das células do hospedeiro, contribuindo para a lesão tecidular. Alguns autores consideram que o cerne da destruição tecidular nas lesões periodontais estabelecidas é resultado da mobilização dos tecidos do hospedeiro via ativação de monócitos, linfócitos, fibroblastos e outras células. Como já vimos, a interação entre as bactérias com estes elementos, como os LPS estimulam a produção de citocinas e

mediadores inflamatórios, como por exemplo as Interleucinas 1, IL-1, que sendo uma citocina inflamatória permite o acesso das células inflamatórias aos locais de infecção, promovem a reabsorção óssea, estimulam a libertação de matrizes de metaloproteínas, MMP's, que vão degradar a matriz extracelular. As IL-6 promovem não só a proliferação das células do plasma, como aumentam a formação de osteoclastos e produção de anticorpos. A IL-8 é maioritariamente produzida por monócitos em resposta aos LPS, IL-1 ou TNF. Este último, especialmente o TNF apresenta bastantes características idênticas às IL-1, no entanto são capazes de segregar mais monócitos e fibroblastos estimulados pelas LPS. As prostaglandinas, especialmente a PGE₂ é produzida por monócitos e fibroblastos, induzindo a reabsorção óssea.

Desta forma, verificamos que a associação de microorganismos capazes de iniciar e promover a perda de estrutura periodontal com um sistema imunitário hospedeiro susceptível são fatores cruciais para a progressão da doença periodontal, como a periodontite.¹⁸

4.2 CANCRO

De acordo com McLannahan, aproximadamente 1 em cada 5 pessoas residentes nos países industrializados irão morrer de cancro, e na sua maioria após os 65 anos de idade.¹⁹ Diversos fatores de risco são já conhecidos para o desenvolvimento de doença oncológica: fatores genéticos e ambientais, como por exemplo, radiação, hábitos tabágicos, dieta, álcool, ocupação, hormonas, vírus, entre outros.^{19,20}

Desta forma o cancro consiste num vasto grupo de doenças caracterizado na sua maioria por um crescimento anormal e incontrolável de células.²⁰ No entanto, um equilíbrio entre a formação de novas células e a morte de outras, a divisão, a proliferação e crescimento celular é fundamental para um correto funcionamento do organismo. Estas células, que por diferentes motivos, se tornam anómalas são aquelas com potencial de transformação maligna e podem proliferar para todo o organismo.^{19,20}

Já a carcinogénese é um processo complexo e composto por múltiplos processos^{19,20} e é causada por uma acumulação de erros químicos e celulares, particularmente envolvendo o DNA das células, originando as conhecidas mutações. Estes erros são a causa das

diferentes alterações, provocadas por agentes carcinogénicos, que levam estas células normais a tornarem-se células cancerígenas.¹⁸ Desta forma, podemos categorizar os tumores em três grupos diferentes, os benignos, tumores *in situ* e tumores malignos. Os primeiros podem advir de qualquer tipo tecidular, apresentam um crescimento local e não têm tendência a metastizar, causando o seu dano por pressão local ou obstrução. Já os tumores *in situ* desenvolvem-se a partir do epitélio e são, normalmente, de tamanhos reduzidos, morfológicamente assemelhando-se a grandes tumores, no entanto ficam apenas confinados à camada epitelial, não invadindo a camada basal nem o mesênquima. Os tumores malignos por sua vez, apresentam uma capacidade para invadir e destruir a camada mesenquimatosa local. Algumas destas células que compõem este tipo de tumores são capazes de produzir uma vasta gama de proteínas que estimulam o crescimento de vasos sanguíneos perto do tumor, permitindo uma alimentação local e, por conseguinte, auxiliando no crescimento e desenvolvimento do cancro. Estes novos vasos são mais frágeis e por isso mais suscetíveis ao dano e invasão pelas células tumorais, permitindo a que pequenos fragmentos do tumor sejam espalhados por todo o organismo através das correntes sanguínea e linfática, originando assim as metástases.²⁰

No entanto, apenas a presença de um agente carcinogénico não leva à produção imediata de um tumor. Este é um processo complexo, e por vezes demorado, onde após o contacto inicial com o carcinogénico, denominado "iniciação", uma série de alterações ocorrem. Pelo que, estas células iniciadas podem permanecer latentes por um longo período de tempo, necessitando sempre de um agente promotor para se tornarem células tumorais.²⁰ Desta forma, a "iniciação" e a "promoção" dos tumores requerem uma exposição a agentes exógenos. A "iniciação" tem na sua natureza a mutação e por isso é um processo irreversível, ao contrário da "promoção" que tem uma natureza epigenética e é, na maioria das vezes, reversível, sendo que estes promotores induzem alterações na homeostasia e oferecem condições ideais para a proliferação e desenvolvimento das células já previamente iniciadas promovendo assim o potencial carcinogénico destas.²⁰

Já a progressão da carcinogénese depende de diversos fatores, tal como o sistema imunitário do indivíduo. O reconhecimento das células tumorais pelos linfócitos T citotóxicos é um fator crucial para o combate à proliferação e desenvolvimento da doença. Algumas células cancerígenas conseguem evitar serem anuladas por estes linfócitos, por manifestarem recetores reconhecidos pelos linfócitos T e assim não são eliminadas.¹⁹

Esta resposta imunitária do indivíduo tem se mostrado um fator chave na progressão e desenvolvimento tumoral, cada vez mais se aceitando que o microambiente tumoral é em grande parte potenciado por uma resposta inflamatória, indispensável para o desenvolvimento neoplásico, promovendo a proliferação, sobrevivência e migração de células tumorais. A inflamação relacionada com a carcinogénese resulta das células inflamatórias e mediadores que atuam diretamente nas células epiteliais e células do estroma, e das matrizes extracelulares, estimulando assim a angiogénese. Estas células tumorais e os macrófagos associados à carcinogénese modulam a inflamação segregando matrizes de metaloproteinases, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e angiogénicos, cuja função abordamos anteriormente.^{21,22}

4.3 RELAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COM O CANCRO

A relação entre a doença periodontal e o cancro começou a ser estudada na década de 80, especialmente entre a periodontite, pelo seu contributo no estabelecimento e progressão de inflamações crónicas e sistémicas nos indivíduos predisponentes para a doença, e o cancro oral. Estudos epidemiológicos demonstram que a inflamação crónica predispõe indivíduos a diferentes tipos de cancro, sendo estimado que cerca de 15 a 20% de todas as mortes por cancro no mundo estejam relacionadas com processos infecciosos e respostas inflamatórias. Segundo Mantovani A. *et al* em 2008, a relação entre inflamação e cancro pode ser vista através de dois mecanismos, a via extrínseca ou indireta caracterizada por uma série de procedimentos que levam ao aumento do risco de cancro, e pela via intrínseca ou direta cuja característica principal são as alterações genéticas que podem causar inflamação e neoplasias, como os oncogenes.^{23,24,25}

Algumas explicações para a ocorrência desta associação passam pela indução da inflamação crónica pelas bactérias periodontais que estimulam a promoção das células já iniciadas, levando a um aumento do potencial carcinogénico. Estas bactérias podem, também, desempenhar um papel mais direto através da resposta inflamatória que promovem e do potencial carcinogénico, como é o caso da infeção por *H. Pylori*. Outras explicações prendem-se com o facto de a doença periodontal poder ser, não só, um marcador da fraca capacidade imunitária do organismo para combater infeções e

subsequentemente impedir o crescimento tumoral, mas também ser causadora de danos genéticos devido à produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio.¹⁰

Diversos estudos com o objetivo de verificar a possível existência de uma relação do cancro com a doença periodontal já foram realizados. Aqueles com maior quantidade de estudos realizados e dados obtidos serão abordados ao longo da revisão. No entanto, esta relação foi estudada também nos casos do cancro da próstata, hematológico, tireoide, cérebro, rim, pele, entre outros. Porém, um número elevado de estudos, apenas tentam relacionar a doença periodontal com a incidência de cancro total, não diferenciando o órgão ou sistema atingido pela doença.

4.3.1 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CABEÇA E DO PESCOÇO: CANCRO ORAL, CANCRO DA FARINGE, CANCRO DA LARINGE

O Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e do Pescoço, CCECP, que engloba maioritariamente, o cancro da cavidade oral, cancro da faringe e cancro da laringe é reconhecido como o décimo tipo de cancro mais frequente no mundo e a sétima causa de morte relacionada com o cancro.^{26,27} Tanto a taxa de incidência como a taxa de mortalidade do cancro oral e do orofaríngeo têm se mantido constantes, ou até aumentado ligeiramente apesar das contínuas evoluções nos tratamentos. Porém, a taxa de sobrevivência do cancro oral situa-se apenas nos 50%,^{28,29,30} sendo estimado que cerca de 65-75% dos pacientes com cancro oral consultaram previamente o seu médico dentista antes de serem diagnosticados. No entanto, com a exceção do cancro da pele, não existe nenhum outro tipo de cancro com acesso facilitado para a realização de um diagnóstico como o cancro oral. A maioria dos destes são apenas realizados em fases avançadas da doença, quando esta se torna sintomática, já que lesões iniciais não apresentam dor ou outros sintomas. É, também, comumente mal diagnosticada inicialmente como sendo uma úlcera benigna, lesão traumática ou outro tipo de lesões de tecido mole,²⁸ sendo que a própria Organização Mundial de Saúde declarou o Cancro Oral como sendo um dos principais focos e prioridades de ação.^{25,27}

Os hábitos tabágicos e o consumo de álcool são fatores etiológicos já amplamente conhecidos para o desenvolvimento de CCECP. As infeções causadas pelo vírus do Papiloma Humano, HPV, também têm sido associadas à etiologia deste tipo de cancro, onde podem

desempenhar um papel fundamental especialmente nos pacientes não fumadores e que não consomem álcool.^{26,27,30} Outros fatores, como o sexo, higiene oral, dieta, fatores genéticos e ocupação podem, de igual maneira, estar envolvidos na etiologia do cancro oral.^{26,27,28} Evidências consideráveis indicam que infecções crônicas e persistentes podem estar associadas ao risco de cancro.⁷ Desta forma, infecções como a doença periodontal, podem também exercer um papel fundamental na etiologia e progressão do cancro oral.²⁹

Desta forma, certos estudos procuram confirmar se existe, ou não, algum tipo de relação entre a doença periodontal e o cancro. Em 2005, Tezal M. *et al*, publicaram um estudo com o objetivo de verificar o efeito da doença periodontal e o seu impacto nas lesões dos tecidos moles da cavidade oral como tumores orais, lesões pré-cancerígenas e outras lesões dos tecidos moles. 13 798 participantes, com mais de 20 anos de idade e mais de 6 dentes naturais em boca foram analisados. As medições periodontais foram realizadas em duas faces dentárias, vestibular e mesio-vestibular, em dois quadrantes selecionados ao acaso, sendo um inferior e outro superior. A severidade da doença foi dada como sendo a perda de aderência clínica, PAC. Outros fatores como a idade, sexo, raça, educação, rendimentos, hábitos tabágicos, consumo de álcool, profissão e exposição a fatores de risco foram recolhidos através de entrevistas. Observou-se então que a perda de aderência não funciona como um marcador de lesões dos tecidos moles, mas está associada à presença de tumores e lesões pré-cancerígenas, tal como a cárie dentária. No entanto, não foi verificada uma associação quando analisada em ex-fumadores e nunca fumadores, tal como o tabaco, que não foi associado a lesões orais na ausência de doença periodontal, que neste estudo é dada pela perda de aderência. Concluindo que o risco de desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas e tumores orais está associado com a doença periodontal, sendo a sua etiologia multifatorial.²⁹

Já em 2007, Guha N. *et al*, publicaram os resultados de um estudo realizado na Europa Central e de Leste e na América Latina entre os anos 1998 e 2003, onde analisaram cerca de 924 casos e 928 controlos na Europa e 2 286 casos e 1 824 controlos na América. A avaliação realizou-se quer por entrevista, onde foram recolhidos os dados demográficos, hábitos tabágicos, ocupação, consumo de álcool, higiene oral, entre outros, quer por exame clínico onde se verificou o número de dentes ausentes, presença de lesões visíveis da cavidade oral e saúde oral geral, como a presença de tártaro, sangramento gengival, irritação da mucosa e dentes cariados. Os resultados obtidos permitiram associar a má

condição da cavidade oral e dos dentes, uso regular de colutórios, falta de higiene dentária com escova e nunca ter frequentado o dentista a fatores de risco para o desenvolvimento do cancro da cabeça e do pescoço, independentemente do uso de tabaco e consumo de álcool. A falta de 6 a 15 dentes foi associada a um risco aumentado do carcinoma de células escamosas do esófago. No entanto, nenhuma associação foi verificada quando se averiguou que mais de 15 dentes estariam em falta. Isto, permitiu concluir que a doença periodontal, medida neste estudo por inflamação gengival e condição oral geral pode contribuir para a etiologia do cancro da cabeça e do pescoço.²⁸

No entanto, Tezal M. *et al* em 2007, publicaram os resultados de um estudo realizado entre 1999 e 2005 cujo o objetivo é verificar se existe associação entre o historial de periodontite crónica, medida pela severidade da perda de osso alveolar, POA, e calculado através de radiografias panorâmicas e um programa digital, e o risco de cancro da língua. Desta forma, foram avaliados 105 indivíduos, dos quais 51 apresentavam carcinoma de células escamosas da língua. A média de POA foi significativamente superior no grupo dos pacientes com cancro, mesmo após ajuste dos fatores de risco idade, hábitos tabágicos, números de dentes e perda óssea que foi medida em milímetros. Esta associação continuou independente dos hábitos tabágicos e assim concluiu-se que apesar da amostra ser relativamente pequena, a perda de osso, que é um efeito a longo prazo da periodontite e reflete a temporalidade e progressão da doença, precede o diagnóstico de cancro e uma associação específica entre ambos poderá ser plausível.⁷

Já Divaris K. *et al*, publicaram os resultados em 2010, de um estudo realizado nos Estados Unidos da América entre os anos 2002 e 2006. 1 361 casos de controlo e 1 289 casos de cancro foram analisados. O objetivo do estudo passou por verificar se existe alguma associação entre a doença periodontal com o CCECP. Através de entrevista, foram avaliados os parâmetros de mobilidade dentária, uso de colutórios e frequência de visitas ao médico dentista, outros fatores foram analisados como, idade, sexo, raça, escolaridade, hábitos tabágicos e intensidade, consumo de álcool e frutas e legumes. Os resultados obtidos não permitem uma interpretação positiva para o objetivo em si, já que não encontraram nenhuma associação entre a perda de dentes e o risco de CCECP, no entanto foi verificado um aumento de 53% no risco de desenvolvimento de cancro da laringe em pacientes com perda de 6 a 15 dentes e 49% de aumento naqueles que reportam uma perda de dentes entre 16 a 28, porém esta associação é imprecisa, já que a causa de perda

de dentes pode ou não ser a doença periodontal, e quando analisado o fator de perda de dentes com perda de tecido ósseo, simultaneamente, a associação entre ambas e a doença periodontal é ainda menor.²⁷

Por sua vez, Ansai T. *et al*, publicaram um estudo em 2013 com o objetivo de verificar se existe alguma associação entre a perda de dentes e mortalidade do cancro orodigestivo, isto é, cancro oral, da faringe, do esófago, do estômago, do pâncreas, do fígado, do cólon, do reto ou ânus. 656 indivíduos nascidos no ano de 1917 foram avaliados entre 1998 e 2010 através de um questionário médico sobre a saúde oral e geral, visitas ao dentista, hábitos de higiene, hábitos tabágicos. O número de dentes presentes foi avaliado por dentistas. Aqui, os resultados obtidos foram capazes de associar o número de dentes perdidos com a causa e taxa de mortalidade do cancro, especialmente, do orodigestivo.³¹

Assim, para Tezal M. e colaboradores em 2005, os mecanismos pelos quais podemos relacionar a doença periodontal e o cancro oral são baseados na resposta inflamatória que está inerente às duas patologias, da mesma forma esta associação pode ser explicada devido à quebra da barreira da mucosa pelas bactérias presentes na doença periodontal e consequente aumento da penetração epitelial de fatores carcinogénicos como o álcool ou o tabaco. A imunossupressão aparenta ser um mecanismo comum a ambas as doenças que pode levar tanto ao estabelecimento de doença periodontal como ao cancro já que por exemplo, as defensinas que são pequenas proteínas produzidas por neutrófilos e macrófagos podem desempenhar um papel importante na defesa do organismo, pela sua atividade antiviral, antibacteriana e anti ativação tumoral. Os vírus HPV, vírus do papiloma humano, HSV1, vírus herpes simplex 1, ou a *Candida albicans* são encontrados tanto na doença periodontal como no cancro oral. Assim sendo, o crescimento bacteriano presente em grande escala nos pacientes com pouca higiene oral, pode levar ao aumento dos metabolitos microbianos com potencial carcinogénico, como é o caso do acetaldeído.²⁹

Por sua vez, Guha N. e colaboradores que uma possível associação poderia estar indicada pela má higiene oral, tal como preconizado por Tezal M. e colaboradores, pela perda de dentes e sangramento gengival. Sendo o cancro da cabeça e do pescoço biologicamente passível de ser associado à infeção periodontal, é importante perceber que esta, provoca a libertação de mediadores inflamatórios, como as citocinas, responsáveis por desempenhar um papel fundamental para a carcinogénese. No seu estudo de 2007,

demonstrou que a falta de dentes pode estar relacionada com o risco de cancro do esófago, esse parâmetro também pode ser classificado como um possível fator de associação com o cancro, já que os alimentos mal mastigados são deglutidos e podem provocar irritações no epitélio do esófago. A má higiene oral e, por conseguinte, a falta de dentes implicam uma maior e mais diferenciada microflora oral que pode originar alguns produtos carcinogénicos implicados no cancro da cabeça e do pescoço, como os nitratos e acetaldeído.²⁸

De acordo com um modelo de Han YW *et al*³⁰ publicado em 2014, o possível mecanismo da associação da periodontite crónica no cancro da cabeça e do pescoço, é baseado na resposta inflamatória e nos microorganismos patogénicos presentes na cavidade oral, que é fator etiológico da periodontite e tal como já vimos pode ser um possível percussor da carcinogénese, como defendido por Tezal M. e colaboradores em 2005 e 2007^{7,29}, Yao QW. *et al* em 2014³², Divaris K. e colaboradores²⁷ e por Guha N. e colaboradores²⁸.

Deste modo e como descrito por Tezal M. e colaboradores⁷ e por Mantovani A. e colaboradores²⁴, podemos explicar a relação entre a periodontite e o cancro, neste caso oral, através de dois mecanismos diferentes: o intrínseco e o extrínseco. O primeiro, para Mantovani A. e colaboradores, é ativado na presença de células inflamatórias onde através de alterações genéticas podem causar neoplasia. Estas, incluem ativação de diferentes tipos de oncogenes através de mutações e da inativação de genes supressores tumorais. As células que são alteradas desta forma, produzem mediadores inflamatórios, gerando assim um microambiente inflamatório no tumor. Tezal M. e colaboradores descrevem o mesmo, e que a presença de microorganismos e dos seus produtos, como as endotoxinas, enzimas e metabolitos como os ácidos gordos e sulfido de hidrogénio são tóxicos e podem induzir diretamente mutações nos genes supressores tumorais e proto-oncogenes, afetando assim a proliferação e a sobrevivência celular. Para Mantovani A. e colaboradores, o mecanismo extrínseco, a condição de inflamação ou infeção aumenta o risco de desenvolvimento de cancro nos locais imediatamente em contacto com esta resposta inflamatória. Já Tezal M. e colaboradores, em 2007, referem que a inflamação e infeção estimulam a formação de tumores epiteliais através da ativação de células inflamatórias ao seu redor. Esta inflamação expõe as células epiteliais a substâncias com potencial mutagénico, sendo que os microorganismos e os seus produtos ativam neutrófilos, macrófagos, linfócitos, monócitos e fibroblastos que vão gerar espécies reativas de oxigénio (como os radicais

livres e peróxido de hidrogénio), de nitrogénio (óxido nítrico), lípidos reativos, metabolitos (aldeídos) e matrizes de metaloproteínas que vão induzir danos no DNA das células epiteliais, como já vimos. A resposta inflamatória do hospedeiro produz também, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, e outros sinais que promovem um ambiente para a sobrevivência celular, ajudando na proliferação, migração, angiogénese e inibição da apoptose. Este microambiente permite às células epiteliais acumular mutações, promovendo a sua proliferação, migração, dando-lhes potenciais de crescimento e assim, contribuindo para a carcinogénese.⁷

4.3.1.1 LEUCOPLASIA: LESÃO PRÉ-MALIGNA, DOENÇA PERIODONTAL E CANCRO

A leucoplasia é uma lesão assintomática e potencialmente maligna da mucosa oral, podendo originar cancro oral. Desta forma e com vista a perceber se a periodontite aumenta o risco de leucoplasia oral, Meisel P. *et al* em 2012 publicaram um estudo onde foram avaliadas 4 310 pessoas entre 1997 e 2001. A profundidade das bolsas, a perda de aderência clínica, placa bacteriana, sangramento à sondagem e número de dentes foram os parâmetros utilizados para classificar a saúde ou doença periodontal e entrevistas foram conduzidas de modo a obter informação sobre história médica e características comportamentais e sociodemográficas da população em estudo. O número de casos de leucoplasia e controlos, após padronização para o sexo e a idade foram, respetivamente, 123 e 246. Os resultados obtidos neste estudo permitiram verificar que os fumadores apresentam elevado risco de desenvolver leucoplasia, mesmo não apresentando ou apresentando baixa perda de aderência clínica. Nos não fumadores o risco ditado pela doença periodontal aumentou a probabilidade de desenvolver leucoplasias para valores semelhantes aos fumadores sem PAC. O que permite concluir que a doença periodontal, por si só, possa eventualmente atuar como um fator de aumento de risco de desenvolvimento de lesões mucosas potencialmente malignas.³³

4.3.2 CANCRO DA MAMA

O cancro da mama é a neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo inteiro, levando a uma taxa elevada de mortalidade. A sua incidência é crescente nos países em

desenvolvimento e nos países desenvolvidos a sua incidência é bastante elevada. Infecções víricas, maioritariamente pelo vírus HPV, podem estar associadas ao cancro da mama.³

Desta forma, Söder B. *et al* em 1985, realizaram um estudo com 3 273 indivíduos cujo o objetivo seria apurar se existiria alguma relação entre doença periodontal, falta de dentes molares e cancro da mama. Assim verificaram que a doença periodontal e conseguinte perda de molares mandibulares são um fator de risco independentes para o desenvolvimento de cancro da mama. Já que em 2001, quando foram recolhidos os dados relativos ao número de indivíduos que tinham desenvolvido este tipo de cancro, um total de 41, a grande maioria eram indivíduos com periodontite e falta de molares. Assim, verificaram que a doença periodontal pode não só contribuir para o aumento da incidência do cancro da mama em mulheres mais velhas e que o seu desenvolvimento depende das diferentes características da carcinogénese, mas também que em mulheres jovens com doença periodontal e com falta dos dentes molares, um risco prematuro de morte causada por neoplasias malignas é observado. Da mesma forma, afirmam também que os molares recentemente erupcionados podem ser infetados pelas bactérias da dentição primária ou por transmissão intra-familiar. Pelo que, verificou que os indivíduos com falta dos molares já a partir do início do estudo, em 1985, deveriam de sofrer de doença periodontal há algum tempo. Porém, salienta que a razão pela qual se extraem ou perdem peças dentárias, nem sempre está ligado à doença periodontal, as cáries também podem desempenhar um papel importante, sendo esta uma doença infecciosa que pode levar à infeção pulpar e a abscessos periapicais, conduzindo à propagação sistémica dos microorganismos. Deste modo, para Söder B. o impacto da resposta inflamatória e da infeção está relacionado com a etiopatogénese do neoplasma em questão.³

Por sua vez, em 2013, Virtanen E. *et al*, publicou os resultados de um estudo realizado com o objetivo de perceber a associação entre a periodontite e o cancro através do número de dentes perdidos, especialmente molares. 3 273 indivíduos foram selecionados aleatoriamente, dos quais 1 985 se submeteram a um exame clínico oral, onde número de dentes, índice de placa, tártaro, inflamação gengival higiene oral foram avaliados. Da mesma forma, todos estes indivíduos responderam a um questionário contendo informação sobre nível de educação, visitas regulares ao dentista e hábitos tabágicos. Os seus resultados demonstraram que das 286 pessoas que sofriam de doença periodontal no início do estudo, 18 desenvolveram cancro, sendo 10 mulheres onde a neoplasia mais comum foi

a da mama e 8 homens com o cancro do pulmão a ter maior incidência. Verificou-se que a perda de molares na mandíbula poderia ser marcador independente de cancro, já que as exodontias realizadas nestes pacientes podem ser analisadas como resultado da periodontite visto que os pacientes continuaram a ser pacientes periodontais durante os 24 anos de follow-up. Permitindo observar que a perda de molares mandibulares é indicador de inflamação crónica que está associada com a maior incidência cancro.⁸

Mai X. *et al*, em 2015, selecionaram 1 337 mulheres em fase de pós-menopausa entre 1997 e 2014, recorrendo ao uso de radiografias analisou a severidade da doença periodontal através da medição da distância da junção amelo-dentinária à porção mais coronal da crista óssea. Um questionário foi endereçado a todas as participantes com vista a obter informação sobre idade, hábitos de higiene, hábitos tabágicos, consumo de álcool, medicação, entre outros. 203 mulheres foram diagnosticadas com cancro, das quais 89 com cancro da mama. No entanto, não encontraram nenhuma evidência que lhe permitisse relacionar a altura da crista alveolar com a incidência e risco de desenvolvimento de cancro da mama.³⁴

4.3.3 CANCRO DO PULMÃO

O cancro do pulmão é o segundo cancro mais comum, com 14% de incidência, e o mais mortífero no sexo feminino, 23% de taxa de mortalidade em 2013. Curiosamente, apesar do tabaco ser considerado a principal fator etiológico de cancro do pulmão, 53% dos casos diagnosticados em mulheres são em não-fumadoras. A doença inflamatória do pulmão, como por exemplo a bronquite crónica, pode ser um fator de risco para o aumento e desenvolvimento de cancro do pulmão especialmente naqueles indivíduos não fumadores.³⁵

Em 2008, Hiraki A. *et al*, publicaram os dados referentes ao seu estudo realizado entre Janeiro de 2001 e Novembro de 2005 onde, através de questionários, avaliaram 15 720 indivíduos, dos quais 5 240 pacientes diagnosticados com cancro e 10 480 indivíduos são. Entre os diferentes tipos de cancro diagnosticados, o cancro do pulmão foi o que mais sobressaiu. Os seus resultados demonstraram que um número diminuído de dentes restantes na cavidade oral foi associado com um maior risco de desenvolver cancro do pulmão, e outros.³⁶

No mesmo ano, em 2008, Michaud DS. *et al*, publicaram um estudo com vista a pesquisa de uma possível associação da doença periodontal com o cancro. 48 375 indivíduos do sexo masculino foram avaliados durante um período de 18 anos de follow-up, destes, 5 720 foram diagnosticados com cancro, dos quais 678 cancro do pulmão. O historial de doença periodontal foi recolhido por questionário e verificado através de radiografias de confirmação para verificar perda óssea e o número de dentes perdidos foram reportados pelo paciente.³⁷ Os seus resultados identificaram uma relação entre a doença periodontal e o cancro do pulmão, mesmo após despiste de fatores de risco como os hábitos tabágicos. Poucos dentes, que pode ser relacionado também com o tabagismo, também foram associados com o cancro do pulmão.³⁷

Já Mai X. *et al*, publicaram em 2014 um estudo onde foram observadas 77 485 mulheres entre 1993 e 1998, com o objetivo de determinar se a doença periodontal se poderá associar com a incidência de cancro do pulmão nas mulheres em fase de pós-menopausa. A recolha dos dados foi realizada através de questionários onde foram abordados diferentes tópicos como os hábitos de higiene e historial médico. Por sua vez, a doença periodontal foi calculada através das respostas dos indivíduos à pergunta "Alguma vez um dentista ou higienista oral lhe disseram que tinha doença periodontal ou gengival?". Neste estudo, os dados relativos aos hábitos tabágicos foram extensamente recolhidos de forma a obter e perceber mais concretamente de que forma estes hábitos podem interferir na incidência de cancro do pulmão em pacientes com doença periodontal. Assim, durante os 6 anos de follow-up verificaram-se 754 casos de cancro do pulmão, dos quais 486 acabaram por morrer. Nos seus resultados, observou-se uma relação significativa entre a doença periodontal e o cancro do pulmão que foi atenuada quando se realizaram ajustes para a idade, hábitos tabágicos e duração do mesmo, observando-se mesmo assim 25% mais de possibilidade de desenvolver cancro nos pacientes que referiram que tinham doença periodontal. No entanto, não foi encontrada uma associação entre o cancro do pulmão e a doença periodontal nem nos indivíduos que nunca fumaram, nem em indivíduos fumadores. Nos ex-fumadores, por sua vez, foi verificado um aumento de cerca de 30% de probabilidade de desenvolvimento de cancro.³⁵ Os resultados nos indivíduos fumadores podem explicar-se pela vasoconstrição existente nas gengivas e pela diminuição da inflamação, baixando e mascarando alguns sinais de doença periodontal. No entanto, essa

resposta imunossupressora é reversível pouco período de tempo após deixar de fumar, estando de acordo com os resultados obtidos nesta categoria.³⁵

A associação entre o cancro do pulmão e a doença periodontal pode ser explicada segundo algumas hipóteses. A primeira poderá ser devido à perda de dentes, fator de risco encontrado no estudo de Hiraki A. e colaboradores já que poderá ser uma consequência de infeções crónicas bacterianas, tal como a periodontite. A resposta do organismo à doença periodontal pode levar à exposição sistémica de citocinas pró-inflamatórias, podendo assim a periodontite aumentar o risco de cancro do pulmão através da libertação crónica de mediadores inflamatórios. Outra justificação pode prender-se com o aumento de carcinogénios em geral, como por exemplo, as nitrosaminas, tal como descrito por Han YW. e colaboradores, e das elevadas concentrações de bactérias. A perda de dentes pode levar à alteração da dieta ou à menor mastigação dos alimentos, o que pode levar a lesões mecânicas das mucosas e causar algum tipo de dano.³⁶

Michaud DS. e colaboradores, por sua vez, procura explicar esta associação através da resposta imunitária e inflamatória resultando em suscetibilidade para a doença periodontal e malignidades hematológicas. Tanto que os efeitos da doença periodontal no sistema imunitário podem estar associados diretamente ao aumento de risco de desenvolvimento de neoplasias. Algumas associações entre a higiene dentária e doenças respiratórias crónicas foram observadas, já que pode ocorrer aspiração de bactérias da cavidade oral e orofaringe, responsáveis por mecanismos já descritos anteriormente.³⁷

Já para Mai X. e colaboradores é possível que a inflamação crónica secundária à infeção oral persistente interaja com tabaco durante o processo de carcinogénese, aumentando assim o risco de cancro do pulmão. Tanto a inflamação local e sistémica cujos indivíduos tinham doença periodontal foram associadas com o risco aumentado de cancro. A aspiração de bactérias orais pode, potencialmente, resultar na colonização bacteriana dos pulmões, que por sua vez desencadeiam uma resposta inflamatória com libertação de citocinas, tal como descrito por Hiraki A. e colaboradores, de quimiocinas, prostaglandinas, promovendo assim, a proliferação e sobrevivência de células malignas através da promoção de angiogénese e metástases.³⁵

4.3.4 CANCRO DO PÂNCREAS

Todos os anos no mundo inteiro são diagnosticados 337 872 casos de cancro do pâncreas, tornando-o no décimo segundo tipo de cancro mais frequente.² Nos Estados Unidos, é a quarta causa de morte.³⁸ A taxa de sobrevivência a este tipo de cancro situa-se apenas nos 3-5% com, aproximadamente, 330 000 mortes de cancro pancreático por ano.² Hábitos tabágicos, diabetes, obesidade, resistência à insulina, consumo de álcool, sedentarismo, periodontite crónica e outras infeções são fatores de risco, que tal como a pancreatite crónica foram associadas ao aumento de risco de desenvolvimento de cancro do pâncreas, sugerindo assim uma possível relação da inflamação com a iniciação e promoção do cancro do pâncreas.^{2,38}

Michaud DS. *et al* em 2007, estudaram a relação entre a periodontite, dentes perdidos e a associação destes com o risco de cancro do pâncreas. Assim, 51 529 profissionais de saúde do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 40-75 anos foram alvo de questionários, onde se analisou a prevalência de doença periodontal, posteriormente confirmada através de radiografias. Desta forma, 216 casos de cancro pancreático foram confirmados. Observou-se ainda que os pacientes com doença periodontal eram mais velhos, e com maior probabilidade de terem diabetes e serem fumadores o que contribuiu para que uma associação da doença periodontal com o aumento de risco de cancro do pâncreas fosse confirmada após ajuste dos fatores de risco idade e hábito tabágico, onde a relação apesar de menor continuou a ser significativa. No entanto, verificou-se uma maior associação da doença periodontal com o cancro nos indivíduos não fumadores e que a relação entre o cancro pancreático e a doença periodontal era semelhante entre indivíduos mais novos e mais velhos. Já, numa análise conjunta de presença de doença periodontal com perda de dentes recente, foi verificado um aumento de risco de desenvolvimento de cancro pancreático, sugerindo que o desenvolvimento e severidade da doença periodontal são fatores importantes nesta associação.³⁸

No trabalho de Hiraki A. *et al*, de 2008, como já vimos, foram estudados 15 720 indivíduos dos quais 5 240 foram diagnosticados com cancro e destes, 178 indivíduos apresentaram cancro do pâncreas. No entanto, ao contrário de Michaud DS. *et al* em 2007, nenhuma relação foi encontrada entre o risco de cancro e a perda de dentes.³⁶

Já em 2008, Michaud DS. volta a estudar a relação da doença periodontal com o cancro. No total 48 375 indivíduos foram avaliados, dos quais 5 720 diagnosticados com cancro, verificando que após os ajustes para o fator de risco que é o hábito tabágico a associação entre a doença periodontal e o cancro pancreático foi significativa. O que permitiu observar que o tabaco talvez não seja um fator de risco determinante para o desenvolvimento de carcinogénese em específico no pâncreas. Da mesma forma, o número de dentes não se mostrou uma evidência para o aumento do risco de cancro. Assim, verificou-se que outros fatores de risco como a diabetes e a obesidade poderão estar no cerne desta associação.³⁷

O mais recente estudo que tenta averiguar a existência de uma relação entre a doença periodontal e o cancro pancreático é o de Chang JS. *et al*/de 2016. Foram observados, entre 1 de janeiro de 1997 e 31 de dezembro de 2009, 214 890 indivíduos, dos quais 139 805 tinham doença periodontal e 75 085 eram indivíduos sãos. Foi verificada uma relação entre a presença de doença periodontal, seja gengivite ou periodontite com o risco de cancro do pâncreas. A mesma relação foi observada não só nos indivíduos com idades superiores a 65 anos, mas também nos mesmos indivíduos após o ajuste para diversos fatores de risco como diabetes, hiperlipidemia, hepatite vírica, alergias, úlceras pépticas, doença pulmonar obstrutiva crónica, pancreatite e doenças relacionadas com o álcool. Deste modo, verificaram que existe uma relação entre a doença periodontal e o risco de cancro do pâncreas nos indivíduos com idades superior a 65 anos.³⁹

Para Michaud DS. e colaboradores em 2007, associações entre a doença periodontal e as inflamações sistémicas podem ser verificadas através de biomarcadores, como a proteína C reativa, PCR. Esta, por sua vez, apresenta-se em maiores concentrações, cerca de 30% mais nos indivíduos com doença periodontal. Sendo que os autores colocam a hipótese de a doença periodontal promover a carcinogénese através de mecanismos inflamatórios ou influenciar a carcinogénese através da produção do carcinogénios, como as nitrosaminas. Estas, associadas à acidez gástrica têm sido ligadas a um papel importante na relação com o cancro pancreático.³⁸

Já Chang JS. e colaboradores procuram explicar as associações que encontraram não só através da infeção oral que pode resultar em inflamações em locais mais afastados que o local de origem, a cavidade oral, sabendo que infeções crónicas podem induzir

carcinogénese, mas também através das bactérias periodontopatogénicas que podem entrar na circulação e induzir inflamação. Algumas bactérias foram consideradas como ativadoras da carcinogénese através da ativação de agentes carcinogénios como os que estão contidos no álcool e no tabaco. A *Streptococci* que está presente em grandes quantidades na cavidade oral, consegue converter o etanol a acetaldeído, já a *Streptococcus mitis* e a *Veilonella dispar* conseguem ativar as nitrosaminas presente no fumo do cigarro, que são ambos um conhecido agente carcinogénico, tal como descrito por Gondivkar SM. *et al* em 2013²⁵ e Han YW. *et al* em 2014³⁰. Chang JS. e colaboradores, afirmam que quanto maior o tempo de exposição à inflamação crónica proveniente do avançar da idade, maior a possibilidade de desenvolver cancro.³⁹

4.3.5 CANCRO TRATO GASTROINTESTINAL

O cancro gástrico é a segunda maior causa de morte relacionada com o cancro, no mundo inteiro. A idade, o sexo masculino, dieta pobre em frutas e legumes e ricas em sal e nitratos, infeções pela *H. Pylori* e tabaco são fatores de risco para o desenvolvimento de cancro gástrico, que apresenta um mau prognóstico.⁴⁰

Abnet CC. *et al*, em 2004, realizaram variados estudos com o objetivo de verificar qual a associação entre a perda de dentes com o risco de desenvolvimento de carcinoma do trato gastrointestinal. Deste modo, em 2001, observou 28 868 indivíduos dos quais 620 desenvolveram cancro do esófago, 431 cancro gástrico na zona da cárdia e 102 cancro gástrico. Nos seus resultados, verificaram que 74% dos indivíduos em estudo tinham perdido pelo menos um molar permanente e confirmou que o número de dentes perdidos poderia ser usado como previsão do risco aumentado de carcinoma de células escamosas do esófago, adenocarcinoma gástrico na região da cárdia e adenocarcinoma das restantes superfícies gástricas. O maior risco acontece nos indivíduos mais jovens que perdem dentes mais cedo, do que nos indivíduos mais velhos.⁴¹

Outro estudo de Abnet CC. *et al* foi publicado em 2004, este foi realizado entre 1985 e 1999. Uma população de 29 124 indivíduos, 49 desenvolveram carcinoma de células escamosas do esófago, 66 adenocarcinoma do esófago/região cárdia do estômago e 179 adenocarcinoma gástrico. Tal como no estudo anterior, o seu objetivo foi verificar a relação da perda de dentes com os tipos de cancro supracitados. Os resultados verificaram que a

perda de dentes está relacionada com um aumento de risco de desenvolvimento apenas de adenocarcinoma da região do estômago que não a cárdia.⁴⁰

Um ano mais tarde, em 2005, outro estudo de Abnet CC. *et al* com o objetivo de clarificar a associação entre perda de dentes e o risco de morte causada pelo cancro do trato gastrointestinal superior, foi publicado. Para isso, Abnet CC. e colaboradores avaliaram, através de questionários e exames orais, 29 584 pessoas entre 1986 e 2001 e com idade compreendidas entre os 40-69 anos. Informações sobre o número de dentes restantes em boca, hábitos tabágicos, consumo de álcool, pressão arterial, entre outros, foram recolhidas. Verificou-se que a probabilidade de perda de dentes era maior nos homens não fumadores e que o tabaco aumenta em 35% a probabilidade de perda de dentes, já o consumo de álcool não foi associado a um aumento do risco de perda de peças dentárias. A perda de dentes foi relacionada com um aumento de 30% do risco de desenvolvimento de cancro do trato gastrointestinal superior, e verificou-se também que o maior risco está associado a indivíduos mais novos com menos dentes perdidos.⁴²

Abnet CC. e colaboradores procuram justificar estas relações através de diferentes explicações, tal como a perda de dentes ser um marcador de má higiene oral e não um fator de risco por si só, as diferentes alterações na dieta dos indivíduos já que a perda de dentes obriga a uma seleção de alimentos, a dificuldade em triturar e mastigar convenientemente os alimentos pode levar a uma irritação e dano do epitélio do esófago aumentando o risco de cancro uma outra hipótese prende-se com os produtos libertados pelas bactérias da cavidade oral, como as nitrosaminas e acetaldeído que como já vimos são ambos carcinogénios.^{41,42} A resposta inflamatória induzida pela *H. Pylori* também pode estar relacionada com o aumento de risco de desenvolvimento de carcinogénese no estômago.⁴²

5. CONCLUSÃO

- 5.1 A maioria dos estudos analisados permitem verificar que existe uma possível relação entre a doença periodontal com o aumento do risco de desenvolvimento de cancro. No entanto, não existe uma hegemonia de opiniões.
- 5.2 Entre vários mecanismos propostos, constatamos que as evidências não relacionavam só pelo processo inflamatório e infeção pelos microorganismos presentes na placa, mas também pelos produtos carcinogénios como os nitrosaminas e acetaldeído.
- 5.3 São necessários mais estudos para podermos definir a existência de uma relação da doença periodontal com as diferentes localizações de cancro e quais os mecanismos particulares que justificam esta associação.
- 5.4 As diferentes metodologias utilizadas pelos diferentes autores tornou-se numa limitação para conclusões mais expressivas nesta nossa revisão.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1- Jin LJ, Armitage GC, Klinge B, Lang NP, Tonetti M, Williams RC. Global Oral Health Inequalities: Task Group-Periodontal Disease. *Adv Dent Res*. 2011; 23(2):221-6
- 2- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 366: 1809–20
- 3- Söder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Söder PÖ. Periodontal Disease May Associate With Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 127(2):497-502
- 4- Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A Review of the Relationship Between Tooth Loss, Periodontal Disease and Cancer. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(9):895-907
- 5- Söder B, Meurman JH, Söder PÖ. Gingival Inflammation Associates with Stroke - A Role for Oral Health Personnel in Prevention: A Database Study. *PLoS One*. 2015; 25;10(9)
- 6- Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 11ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2002
- 7- Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, Lillis C, Hauck L, Wactawski-Wende J, Scannapieco FA. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133(5):450-4
- 8- Virtanen E, Söder PÖ, Meurman JH, Andersson LC, Söder B. Chronic Periodontal Disease: A Proxy of Increased Cancer Risk. *International Journal of Cancer Research*. 2013; 47(1):1127-33
- 9- Razavi SM, Sajadi S. Epidemiological Study of Oral and Perioral Cancers in Isfahan. *Dental Res J (Isfahan)*. 2007; 4(1):18-25
- 10- Pendyala G, Joshi S, Chaudhari S, Gandhage D. Links demystified: Periodontitis and cancer. *Dent Res J (Isfahan)*. 2013; 10(6):704-12
- 11- Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000; 100:57-70
- 12- American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2015; 86(7):835-8
- 13- Burt B. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol*. 2005; 76(8):1406-19

- 14- Van Dyke TE, Dave S. Risk Factors for Periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2005; 7(1):3-7
- 15- Roques CG, El kaddouri S, Barthet P, Duffort JF, Arellano M. *Fusobacterium nucleatum* involvement in adult periodontitis and possible modification of strain classification. *J Periodontol*. 2000; 71(7):1144-50
- 16- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25(2):134-44
- 17- Mariano FS, Sardi JCO, Duque C, Höfling JF, Gonçalves RB. The role of immune system in the development of periodontal disease: a brief review. *Rev. odonto ciênc*. 2010; 25(3):300-305
- 18- The Pathogenesis of Periodontal Diseases. *J Periodontol*. 1999; 70(4):457-70
- 19- Nair M, Peate I. *Fundamentals of Applied Pathophysiology: An Essential Guide for Nursing and Healthcare Students*. 2 ed. Wiley-Blackwell. 2013
- 20- Radić S, Stanojević Z, Đinđić B. The pathogenesis of neoplasia. *Arch Oncol* 2004; 12(Suppl 1)
- 21- Moss SF, Blaser MJ. Mechanisms of Disease: inflammation and the origin of cancer. *Nature*. 2005; 2(2):90-97
- 22- Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular Link Mechanisms between Inflammation and Cancer. *Current Pharmaceutical Design*. 2012; 18:3831-3852
- 23- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-Related inflammation. *Nature*. 2008; 454:436-44
- 24- Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22(1):33-40
- 25- Gondivkar SM, Gondivkar RS, Gadail AR, Chole R, Mankar M, Yuwanati M. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. *Exp Oncol*. 2013; 35(3):163-7
- 26- Zeng XT, Deng AP, Li C, Xia LY, Niu YM, Leng WD. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013; 23;8(10):e79017

- 27- Divaris K, Olshan AF, Smith J, Bell ME, Weissler MC, Funkhouser WK, Bradshaw PT. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(4):567-75
- 28- Guha N, Boffetta P, Wunsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D, Curado MP, Koifman S, Matos E, Menezes A, Szeszenia-Dabrowska N, Fernandez L, Mates D, Daudt AW, Lissowska J, Dikshit R, Brennan P. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol*. 2007; 166(10):1159-73
- 29- Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is Periodontitis Associated with Oral Neoplasms?. *J Periodontol*. 2005; 76(3):406-10
- 30- Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. *Adv Dent Res*. 2014; 26(1):47-55
- 31- Ansai T, Takata Y, Yoshida A, Soh I, Awano S, Hamasaki T, Sogame A, Shimada N. Association between tooth loss and orodigestive cancer mortality in an 80-year-old community-dwelling Japanese population: a 12-year prospective study. *BMC Public Health*. 2013; 13:814
- 32- Yao QW, Zhou DS, Peng HJ, Ji P, Liu DS. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014; 35(7):7073-7
- 33- Meisel P, Holtfreter B, Biffar R, Suemnig W, Kocher T. Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2012; 48(9):859-63
- 34- Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Freudenheim JL, Andrews CA, Genco RJ, Wactawski-Wende J. Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. *Cancer Causes Control*. 2016; 27(2):217-28
- 35- Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Nwizu N, Freudenheim JL, Tezal M, Scannapieco F, Hyland A, Andrews CA, Genco RJ, Wactawski-Wende J. History of periodontal disease diagnosis and lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(8):1045-53
- 36- Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(5):1222-7

- 37- Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(6):550-8
- 38- Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs CS. A Prospective Study of Periodontal Disease and Pancreatic Cancer in US Male Health Professionals. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:171–5
- 39- Chang JS, Tsai CR, Chen LT, Shan YS. Investigating the Association Between Periodontal Disease and Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas.* 2016; 45(1):134-41
- 40- Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P, Virtamo J, Taylor PR. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol.* 2005; 40(6):681-7
- 41- Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control.* 2004; 12(9):847-54
- 42- Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol.* 2005; 34(2):467-74

CAPÍTULO II: RELATÓRIOS DE ESTÁGIO

Os estágios em Medicina Dentária contemplados no plano curricular do 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde são compostos pelos Estágio em Saúde Oral e Comunitária, Estágio em Clínica Hospitalar e Estágio em Clínica Geral Dentária. Estes por sua vez, apresentam-se como uma mais valia na medida em que permite que o aluno a lide com populações mais específicas e consiga adaptar-se às diferentes necessidades dos pacientes.

1. ESTÁGIO EM SAÚDE ORAL COMUNITÁRIA

O Estágio em Saúde Oral Comunitária teve lugar durante as manhãs de terça-feira, das 9h às 12:30h, sob tutela do Prof. Doutor Paulo Rompante. Numa primeira fase permitiu-nos definir um cronograma de atividades para implementação do Programa Nacional de Promoção de Saúde Oral no Jardim de Infância “O Caminhar” em Valongo e no Jardim de Infância do Centro Social e Paroquial de Alfena. No entanto, foram elaboradas atividades e/ou folhetos informativos para todas as populações contempladas no PNPSO.

Recorrendo aos Indicadores Epidemiológicos da Organização Mundial de Saúde, observou-se a cavidade oral de 141 crianças que nos permitiu, entre outros, analisar os índices de CPOD e CPOS.

O estágio permitiu aos alunos terem uma capacidade organizacional, adaptativa e comunicativa acentuada, que será sem dúvida uma mais valia para o futuro profissional.

2. ESTÁGIO EM CLÍNICA HOSPITALAR

O Estágio em Clínica Hospitalar, ECH, decorreu no Hospital Nossa Senhora da Conceição – Centro Hospitalar São João, em Valongo, durante as manhãs de quarta-feira, das 9h às 12:30h, cuja Unidade Curricular é regente o Prof. Dr. Fernando Figueira e com supervisão do mesmo e do Prof. Doutor Luís Monteiro. O estágio deu ao aluno mais autonomia, mais experiência, e permitiu atuar sobre diversos tipos de populações mais específicas, sejam crianças, idosos, utentes psiquiátricos, utentes com diversas patologias médicas e polimedicados, entre outros o que de certa forma nos ajudou a abrir mais os horizontes e a sermos mais compreensivos e pacientes com os nossos utentes.

Na tabela 1 estão discriminados os atos clínicos como operador realizados no âmbito do ECH.

ATO	ESTÁGIO EM CLÍNICA HOSPITALAR
Destartarização	33
Dentisteria	26
Endodontia (sessão)	5
Exodontia	34
Outros	37
TOTAL	135

Tabela 1: Estágio em Clínica Hospitalar, em Valongo como operador

3. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA

O Estágio em Clínica Geral Dentária encontra-se sob a regência da Prof. Doutora Filomena Salazar e teve a supervisão do Mestre Luís Santos e Mestre João Batista. Este ocorreu na Clínica Universitária - Unidade Clínica Nova Saúde em Gandra, das 19h às 24h às quartas feiras. Um total de 280 horas de aprendizagem constante, autonomia e profissionalismo, permitiram realizar como operador os atos discriminados na tabela 2.

ATO	ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA
Destartarização	4
Dentisteria	11
Endodontia (sessão)	4
Exodontia	11
Outros	8
TOTAL	38

Tabela 2: Estágio em Clínica Geral Dentária: Unidade Nova Saúde, Gandra