**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

VITOR DE TOLEDO STUANI

**Existe associação entre doença periodontal e câncer?
Análise investigativa clínica**

**BAURU
2016**

VITOR DE TOLEDO STUANI

**Existe associação entre doença periodontal e câncer?
Análise investigativa clínica**

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Reabilitação oral com linha de pesquisa em Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Versão Corrigida

BAURU
2016

St91e Stuari, Vitor
Existe associação entre doença periodontal e
câncer? Análise investigativa clínica / Vitor de
Toledo Stuari. – Bauru, 2016.
167 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de
Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Campos
Passanezi Sant’Ana

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva
Santos

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº CAAE: 43830314.5.0000.5417
Data: 17/06/2015

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Luis e Maria Luiza, e a minha irmã, Tati.
Vocês são as pernas que me proporcionam o próximo passo.

“Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um imenso prazer para
mim dividir um planeta e uma época com você.”

Carl Sagan

AGRADECIMENTOS

Sempre haverá tempo entre a colheita e a semeadura. Esta safra levou-me dois anos. Poderia dizer que foram dois anos de inverno, perpetuando uma tradicional amargura que tateia no leitor a empatia pelo sacrifício. Recorreria então à descrição de noites insones assombradas por metas e prazos. Lamentaria as falhas nos experimentos e os projetos perdidos, feito uma versão acadêmica do orvalho queimando o campo após a noite fria. Mas não farei. Meu mestrado foi de longa primavera, com brisa fresca deslizando sob o firmamento. E devo isto a vocês.

Agradeço a Deus por permitir que eu seja uma mínima parte deste universo imensurável. E por ser eu parte do todo, também encerrar em mim todos seus mistérios.

Obrigado, mãe, por me apresentar ao mundo. E, não sendo bastante, por me ensinar a viver. Com justiça, com ideais, com amor. A ser fiel a mim e àquilo que julgo correto, mesmo que outras vozes indiquem a facilidade do atalho. Só a ternura de uma mãe que consegue embalar em marmitas o gosto e a saudade de casa.

Obrigado, pai, por todo o carinho e cuidado. Sei que o instinto paterno por vezes não se conforma que o menino tornou-se homem. Vejo que está sempre nos bastidores, conferindo minhas decisões e inspecionando os terrenos que ainda irei trilhar. Pois saiba que na vida sou, e invariavelmente serei, um garoto nas primeiras pedaladas em sua bicicleta. Saber que há mãos para nos evitar a queda sempre é um conforto.

Obrigado, Tati, por todo amor que me entrega. Sempre verei em você a ternura e a inocência que carrega desde a infância. Nunca as abandone. Seja sempre esta alma leve e desprendida que me surpreende feito um doce deixado sobre minha escrivaninha. Conte sempre comigo.

Obrigado, vô Sylvio e vó Tita, pelo amor desmedido e por calibrarem o norte de minha bússola moral. Um dia nos reencontraremos.

Agradeço aos meus padrinhos tio Rodolfo e tia Lene, e aos tios Marco e Renata. Sou grato por sempre poder contar com seu carinho.

Obrigado, professora Adriana. Sinto-me de muita sorte por ter sido escolhido como seu orientado. Sua serenidade e bondade foram um grande apoio nos meus primeiros passos por este terreno nem sempre amigável que é a vida acadêmica. Aprendi muito nestes dois anos, e espero sempre estar nesta posição de orientado para receber mais lições valiosas suas. Sem sua ajuda, este trabalho não existiria.

Obrigado, professor Paulo, por aceitar o convite de coorientação. E muito mais que isto, por garantir combustível aos ideais que me fizeram optar por esta profissão: uma odontologia humanizada que seja ferramenta de ajuda ao próximo. Admiro muito sua visão sobre nossa profissão, e isto é algo que partilho e sempre carregarei.

Obrigado a todos os professores da disciplina de Periodontia. Foram de vocês que vieram os primeiros tijolos da escada que me trouxe onde estou.

Obrigado, professora Carla, por ser quem me confiou a primeira aula que ministrei à graduação.

Obrigado, professora Malu, por ter autorizado que eu orientasse pela primeira vez a instalação de um implante na clínica da graduação.

Obrigado, professor Sebastião, pelas agradáveis conversas na clínica que pouco a pouco me familiarizaram com a vida acadêmica.

Obrigado, professora Mariana, por sempre acreditar em meu potencial e pelos cursos que tornou acessíveis a nós, pós-graduandos.

Figura em uma carta de Isaac Newton a Robert Hooke uma das mais belas frases de gratidão que eu, não detendo a genialidade do autor, agora empresto: “Se vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes”. Agradeço por me receberem e pela disponibilidade dos ombros.

Obrigado, Marcela e Marcão, por toda a ajuda nestes dois anos.

Obrigado, Ivania, pelos puxões de orelha, pelos conselhos, pelo carinho e pela pipoca. Sei que tudo o que faz sempre é pensando no melhor para nós, pós-graduandos.

Obrigado, Edilaine, por toda a ajuda que sempre me deu, principalmente com os prontuários dos pacientes envolvidos nesta pesquisa. Sem seu auxílio, metade dos meus dados estaria perdida em prateleiras intermináveis.

Agradeço à família periodontia, que tive a sorte de integrar. Gustavo, Raphaella, Luisa e Andréia, me sinto imensamente grato por tê-los conhecido e termos passado por esta experiência juntos. Foram vocês que preencheram meus dias em Bauru. Não importa o que o futuro nos reserve, vocês sempre terão um amigo em mim. Estarei sempre pronto para o que precisarem.

Também agradeço aqueles que vieram antes de mim. Poma, Bruna, Paula Cunha e Paula Karam, obrigado pela amizade e toda ajuda que me deram, explicando ao novato como funcionam as coisas na universidade.

Obrigado aos recém-chegados Matheus, Isis, Erica e Giovana, pelo tempo passado juntos e pelas risadas compartilhadas.

Obrigado a todos os que me ajudaram durante meus dias na clínica multidisciplinar. Minha eterna gratidão à Profa. Cássia, Marcelo, Sueli, Poliane, Anderson e todos os voluntários, estagiários e alunos do crédito que direta ou indiretamente me auxiliaram.

Deixo minha gratidão aos funcionários da clínica de Estomatologia e Radiologia, pois sem seu trabalho não constariam aqui radiografias para serem analisadas.

Agradeço a Eliene e todos do setor da triagem pela disposição em ajudar. Sem vocês, dificilmente haveria um grupo controle.

Obrigado, Ziley e Valquíria, pela disposição e simpatia sempre que precisei agendar um horário na clínica departamental para atender os pacientes desta pesquisa.

Agradeço aos pacientes que confiaram neste trabalho e aceitaram participar da pesquisa. E também a todos aqueles que tiveram a generosidade de dispor parte de si para compor uma soma ao meu aprendizado.

Agradeço também aos membros das equipes da secretaria, biblioteca, esterilização e limpeza, que foram os responsáveis por fornecer as informações e os ambientes necessários para a realização desta pesquisa.

Obrigado aos meus amigos de longa data Leônidas, Milan e Henio. Que venham mais anos pela frente.

Obrigado ao professor Paulo Goldoni, responsável por me colocar na trilha da periodontia.

Agradeço a Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade de São Paulo, por receber tão bem um forasteiro e fazê-lo sentir-se em casa.

Por fim, agradeço à CAPES, por fornecer recursos que permitissem este mestrado.

A vida é feita de muitas jornadas.
Agradeço por compartilharmos esta.

“A minha esperança é que uma elucidação comparativa possa contribuir para a causa, talvez não tão perdida, das forças que estão atuando no mundo de hoje pela unificação, não em nome de algum império eclesiástico ou político, mas no sentido de um mútuo entendimento entre os homens. Como nos dizem os Vedas: ‘A verdade é uma só, os sábios se referem a ela por muitos nomes’.”

Joseph Campbell

RESUMO

Os tumores na região de cabeça e pescoço são frequentes ao redor do mundo, estando relacionados a altas taxas de morbidade e mortalidade. Recentemente, alguns estudos propuseram a associação entre doença periodontal, risco de câncer e piora na qualidade de vida de pacientes oncológicos. O objetivo deste estudo é investigar a possível associação clínica entre doença periodontal e neoplasias de cabeça e pescoço antes e após seu tratamento. Para isso, foram incluídos no grupo teste 40 pacientes de ambos os sexos, ≥ 18 anos e com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Estes pacientes foram subdivididos em dois subgrupos: antes (T1; $n=20$) e após (T2; $n=20$) o tratamento quimio e/ou radioterápico. O grupo controle foi formado por 40 pacientes sistemicamente saudáveis selecionados aleatoriamente, sem diferenças significativas entre os grupos em relação à idade e sexo. Os pacientes responderam a um questionário de qualidade de vida relacionada à saúde oral (OHIP-14) e foram examinados periodontalmente em boca toda quanto às medidas de profundidade de sondagem (PS), recessão (REC)/hiperplasia (HP), nível de inserção clínica (NIC), índice de sangramento gengival (ISG) e índice de placa (IPI) e número de dentes perdidos. O nível ósseo proximal foi determinado a partir de imagens radiográficas pela distância entre junção cimento-esmalte e crista óssea alveolar (JCE-CA). O desfecho primário foi definido pelo diagnóstico de câncer pela equipe médica responsável, enquanto que a medida de exposição foi a doença periodontal. Houve maior número de dentes perdidos ($p= 0.0017$; ANOVA pós-teste Tukey) e maior quantidade de placa ($p= 0.0003$; Kruskal Wallis pós-teste Dunn) no grupo T2 comparativamente ao controle, porém sem diferenças em relação ao grupo T1. Não houve diferença entre os grupos ($p> 0.05$) quanto ao ISG, PS, REC/HP, NIC e prevalência de doença periodontal. A distância JCE-CA ($p= 0.007$; teste exato de Fischer) e a extensão da doença periodontal em $\geq 50\%$ dos sítios ($p= 0.0033$; teste exato de Fischer) foram significativamente maiores no grupo teste. Foi observada associação entre câncer na região de cabeça e pescoço, presença de doença periodontal em $\geq 50\%$ dos sítios (OR= 5,12; 95% CI: 1,76 – 14,91) e distância JCE-CA ≥ 4 mm (OR= 2.91; 95% CI: 1.14 – 7.39). Não houve associação entre câncer na região de cabeça e pescoço e exposição prévia ao fumo ($p= 0.81$; teste exato de Fischer) e etilismo ($p= 0.15$; teste exato de Fischer). Na análise da qualidade de vida relacionada à saúde oral, o

grupo teste apresentou maior impacto do que o controle nas dimensões “limitação funcional” ($p < 0.0001$; Mann Whitney), “dor física” ($p = 0.02$; Mann Whitney), “incapacidade social” ($p = 0.01$; Mann Whitney), “desvantagem social” ($p = 0.03$; Mann Whitney) e na somatória das pontuações ($p = 0.0092$; Mann Whitney). Houve diferenças significantes entre os grupos T1 e T2 apenas no domínio “limitação funcional” ($p = 0.0058$; Kruskal Wallis pós-teste Dunn). Estes resultados sugerem que a extensão da doença periodontal em $\geq 50\%$ dos sítios e a perda óssea interproximal média, determinada por meio da distância JCE-CA, ≥ 4 mm estão associadas ao câncer na região de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Doença periodontal. Câncer de cabeça e pescoço. Medicina periodontal. Fator de risco.

ABSTRACT

Is there association between periodontal disease and cancer? A clinical investigative analysis

Malignant tumors in the head and neck region are frequently observed all around the world, and are related to high morbidity and mortality rates. Recently, some studies have proposed an association among periodontal disease, risk of cancer and worsening of quality of life of oncologic patients. The aim of this study is to investigate the possible clinical association between periodontal disease and neoplastic lesions in head and neck before and after its treatment. It was included in the test group 40 patients, both genders, ≥ 18 years old, diagnosed with cancer in the head and neck region. Patients were divided into two subgroups: before (T1; n= 20) and after (T2; n= 20) oncologic treatment. Control group was constituted by 40 systemically healthy patients randomly selected, with no significant differences in age and gender when compared with test group. All patients answered a quality of life questionnaire (OHIP-14) and were periodontally full-mouth examined according to probing depth (PD), recession (REC)/hyperplasia (HP), clinical attachment level (CAL), gingival bleeding index (GBI) and plaque index (PII) and number of lost teeth. Interproximal bone level was determined from X-ray images as the distance between cementum-enamel junction and alveolar crest (CEJ-AC). Primary outcome was defined by the diagnosis of cancer in the head and neck region by medical staff, and the measure of exposure was periodontal disease. A higher number of missing teeth ($p= 0.0017$; ANOVA post hoc Tukey) and plaque accumulation ($p= 0.0003$; Kruskal Wallis post hoc Dunn) was observed at T2 compared to control, but with no differences when compared to T1. No differences between groups ($p> 0.05$) were found in GBI, PD, REC/HP, CAL and prevalence of periodontal disease. CEJ-AC ($p= 0.007$; Fischer's exact test) and extension of periodontal disease in $\geq 50\%$ of sites ($p= 0.0033$; Fischer's exact test) were significantly higher in test than control group. It was observed a significant association between head and neck cancer, presence of periodontal disease in $\geq 50\%$ sites (OR= 5,12; 95% CI: 1,76 – 14,91) and CEJ-AC distance ≥ 4 mm (OR= 2.91; 95% CI: 1.14 – 7.39). There was no association between head and neck cancer and previous exposition to smoking ($p= 0.81$; Fischer's exact test) and alcohol consumption ($p= 0.15$; Fischer's exact test). In the

analysis of quality of life related to oral health, test group showed more impact than controls in the domains “functional limitation” ($p < 0.0001$; Mann Whitney), “physical pain” ($p = 0.02$; Mann Whitney), “social disability” ($p = 0.01$; Mann Whitney), “handicap” ($p = 0.03$; Mann Whitney) and total score ($p = 0.0092$; Mann Whitney). Significant differences between T1 and T2 groups were found only at “functional limitation” domain ($p = 0.0058$; Kruskal Wallis pós-teste Dunn). These results suggest that extension of periodontal disease in $\geq 50\%$ sites and mean interproximal bone loss, determined by the distance CEJ-AC, ≥ 4 mm are associated to head and neck cancer.

Key words: Periodontal disease. Head and neck cancer. Periodontal medicine. Risk Factor

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 1 - Desenho do estudo: estabelecimento dos grupos experimentais e grupo controle	93
Figura 2 - Sítios selecionados para a avaliação periodontal	95
Figura 3 - Mensuração radiográfica entre junção cimento-esmalte e crista óssea	96

- GRÁFICOS

Gráfico 1 - Tipos de tumores apresentados pelo grupo T conforme diagnóstico fornecido pela equipe médica	101
Gráfico 2 - Sítios tumorais nos pacientes do grupo T, conforme dados fornecidos pela equipe médica	102
Gráfico 3 - Opções terapêuticas utilizadas no tratamento dos pacientes do grupo T2, conforme dados fornecidos pela equipe	102
Gráfico 4 - Número de dentes perdidos nos grupos T1, T2, T e C (média $\pm$ desvio-padrão). Houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos T vs. C (*; $p=0.0054$ – teste t não pareado) e entre o grupo T2 vs. C (**; $p=0.0017$; ANOVA pós-teste Tukey) ...	104
Gráfico 5 - Percentual de fumantes e ex-fumantes vs. não fumantes nos grupos T e C ($p=0.81$; teste exato de Fischer)	104
Gráfico 6 - Percentual de etilistas e não etilistas nos grupos T e C ($p=0.15$; teste exato de Fischer)	105
Gráfico 7 - Número de pacientes apresentando JCE-CA $\geq$ ou < 4 mm nos grupos T e C ($p=0.039$; teste exato de Fischer)	107
Gráfico 8 - Número de pacientes com extensão de doença periodontal em $\geq 50\%$ dos sítios ou em $< 50\%$ dos sítios nos grupos T e C ($p=0.0033$; teste exato de Fischer)	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da amostra por idade, gênero, número de dentes perdidos, tabagismo e etilismo	103
Tabela 2 - Tempo de abstinência de ex-usuários de tabaco e álcool	105
Tabela 3 - Parâmetros periodontais observados nos grupos T1, T2, T e C	106
Tabela 4 - Prevalência e extensão da DP nos grupos do estudo	108
Tabela 5 - Associação entre doença periodontal, fumo e etilismo no grupo controle (teste exato de Fischer)	109
Tabela 6 - Características do grupo de pacientes apresentando CEC na região de boca e orofaringe	109
Tabela 7 - Associação entre doença periodontal vs. fumo e vs. etilismo no grupo de pacientes com CEC	110
Tabela 8 - Valor global e nas sete dimensões do OHIP-14 dos grupos do estudo	111
Tabela 9 - Impacto do CEC na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (vs. controle)	112

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
≤	Menor ou igual a
≥	Maior ou igual a
±	Desvio padrão
5hmC	5-hidroximetilcitosina
5mC	5-metilcitosina
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
ANOVA	Teste de análise de variância
AP-1	Proteína ativadora 1
B7-H1/PD-L1	Ligante de morte programada 1
B7-DC/PDL-2	Ligante de morte programada 2
<i>C. rectus</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
CAPES	Coordenação de aperfeiçoamento pessoal do ensino superior
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CD276	Grupamento de diferenciação 276
CDKN2A	Inibidor 2A de quinase ciclina-dependente, p16
CEC	Carcinoma espinocelular
CEP	Comitê de ética e pesquisa
CI	Intervalo de confiança
COX-2	Ciclo-oxigenase 2, PTGS2
CpG	Citosina-fosfato-guanina
d.p.	Desvio padrão
DAP-quinase	Proteína quinase associada à morte
DCC	Deletado do carcinoma colorretal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNMT	DNA metiltransferase
DP	Doença periodontal
EDNRB	Receptor de endotelina tipo B

EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ERK1/2	Quinase regulada por sinal extracelular 1/2
Ets 1	Fator de transcrição de eucariotos 1
<i>F. nucleatum</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
FAMESP	Fundação para o Desenvolvimento Médico e Hospitalar
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
GABRB3	Receptor ácido gama aminobutírico beta 3
GATA3	Proteína de ligação GATA 3
Gy	Gray
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
H	Histona
HAT	Histona acetiltransferase
HDAC	Histona deacetilase
HR	Hazard ratio
HIP	Hiperplasia
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HOX A9/C6/C12	Proteína homeobox A9/C6/C12
HPV	Papilomavírus humano
HSP27	Proteína do choque térmico 27
IFNG	Interferon gamma
Igf2	Fator de crescimento semelhante à insulina 2
INHBA	Inibina beta a
IL-1 β /4/6/8/10	Interleucina 1 β /4/6/8/10
IPI	Índice de placa
ISG	Índice de sangramento gengival
JCE-CA	Distância entre junção cimento-esmalte e crista óssea alveolar
JMJD3	Histona desmetilase com domínio Jumonji 3
KIF1A	Proteína tipo cinesina KIF1A
LINE-1	Longos elementos nucleares dispersos 1
LPS	Lipopolissacarídeo
MALT1	Tecido linfóide associado às mucosas
MGMT	O6-metilguanina-DNA-metiltransferase
mm	Milímetro
MMP-2/8/9	Metaloproteinase 2/8/9

NER	Reparo por excisão de nucleotídeo
NF- κ B	Fator nuclear κ B
NIC	Nível de inserção clínico
NID2	Osteonidogen
NOTCH1	Gene Notch homólogo 1, Translocação associada (<i>Drosophila</i>)
OR	Odds ratio
OHIP	Oral Health Impact Profile
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
P.S.	Profundidade de sondagem
P16	Inibidor 2A de quinase ciclina-dependente, CDKN2A
p16 ^{INK4a}	p16
P27	Inibidor 1B de quinase ciclina-dependente
p38	Proteína cinase ativada por mitógeno 14
PAR2	Receptor tipo 2 ativado por protease
PARP15	Poli (ADP-ribose) polymerase 15
PAX1	Paired box 1
PIK3AP1	Proteína adaptadora 1 do fosfoinositídeo 3-quinase
PLCB1	Fosfolipase C, beta 1
proMMP	Pro-metaloproteinase
PTGS2	Prostaglandina endoperóxido sintase 2, COX-2
RAR β 2	Receptor de ácido retinóico β 2
REC	Recessão
RR	Risco relativo
SAS	Linhagem celular de carcinoma espinocelular oral
SLCO4C1	Membro 4C1 da família de transporte de soluto
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SOCS1	Supressor de sinalização de citocina 1
STAT-3/5A	Transdutores de sinal e ativadores de transcrição 3
<i>T. denticola</i>	<i>Treponema denticola</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TET	Proteína de translocação dez-onze
TLR2	Receptores do tipo Toll 2
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TP53	Proteína tumoral p53

USP	Universidade de São Paulo
WAF1/C1P1	Inibidor 1 de quinase ciclina-dependente, p21
ZIC4	Membro 4 da família ZIC
ZNF287	Proteína dedo-de-zinco 287

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	41
2	REVISÃO DE LITERATURA	45
2.1	O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	47
2.2	ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....	50
2.3	DOENÇA PERIODONTAL A LUZ DA EPIGENÉTICA.....	53
2.4	O PROCESSO INFECTO-INFLAMATÓRIO PERIODONTAL E O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	59
2.5	ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICAS DA RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....	66
2.6	INTER-RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO PERIODONTAL E O CURSO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO	75
2.6.1	Antes do tratamento oncológico	75
2.6.2	Durante o tratamento oncológico.....	78
2.6.3	Após o tratamento oncológico	81
3	PROPOSIÇÃO	85
4	MATERIAL E MÉTODOS	89
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	91
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	92
4.3	DIAGNÓSTICO DE CÂNCER	92
4.4	QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA, ANAMNESE E EXAME CLÍNICO.....	92
4.5	DESENHO DO ESTUDO.....	93
4.6	EXAME CLÍNICO PERIODONTAL	93
4.7	EXAME RADIOGRÁFICO	95
4.8	DESFECHO PRIMÁRIO	96
4.9	MEDIDA DE EXPOSIÇÃO: PREVALÊNCIA, EXTENSÃO E SEVERIDADE DA DOENÇA PERIODONTAL.....	96

4.10	TRATAMENTO PERIODONTAL	97
4.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	97
5	RESULTADOS	99
6	DISCUSSÃO	113
7	CONCLUSÕES	127
	REFERÊNCIAS	131
	ANEXOS	157

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória associada à presença de biofilme dental composto, sobretudo, por bactérias anaeróbicas Gram-negativas. Em consequência, há um desarranjo da homeostasia do hospedeiro, direcionando ao colapso periodontal. Clinicamente, sua evolução é detectável pela perda continuada de inserção do dente que, em estágio avançado, pode determinar sua condenação à extração (VOZZA et al., 2015). Embora a presença do biofilme seja necessária para este desequilíbrio, por si só é insuficiente para tanto. A doença periodontal (DP) é o resultado de uma complexa interação entre este estímulo e a resposta inflamatória do hospedeiro, sendo estimado que a última seja responsável por quase 80% do risco de dano aos tecidos do periodonto (MEYLE; CHAPPLE, 2015). Múltiplos fatores estão associados ao estabelecimento e progressão da DP, como bases genéticas, epigenéticas, medicamentosas e fatores ambientais (MEYLE; CHAPPLE, 2015).

Nas últimas décadas a DP tornou-se foco de grande interesse por conta de seu possível impacto sistêmico. O principal argumento para sustentar esta influência se baseia nas injúrias da manutenção de um estado infecto-inflamatório crônico por longos períodos, sendo os mediadores da inflamação e patógenos periodontais transportados via saliva e sangue dos sítios doentes para os saudáveis (VOZZA et al., 2015). Variados estudos conseguiram traçar com sucesso uma relação entre o quadro da periodontite instalada e outras desordens sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças pulmonares e malformações neonatais (SAYEHMIRI et al., 2015). Da mesma forma, existe um volume substancial de evidências que fortalecem a associação entre inflamação e infecção com o câncer (MANTOVANI et al., 2008; SAYEHMIRI et al., 2015).

Dentre as lesões neoplásicas, os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) são aqueles que acometem estruturas da cavidade oral, faringe, laringe e cavidade sinonasal. Sua incidência está intimamente relacionada com o fumo, ingestão de altas doses de álcool e infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (OSAZUWA-PETERS et al., 2015). No entanto, a predisposição genética do indivíduo possui grande representatividade sobre o efeito destes carcinogênios (XIONG et al., 2004). Eventos epigenômicos, como a metilação aberrante do DNA e modificações nas histonas, também são comuns em muitos tipos de tumores. Estas alterações são

capazes de determinar a expressão dos genes por meio da ativação ou inativação dos mesmos (LAVU; VENKATESAN; RAO, 2015).

Diversos estudos (BALKWILL; CHARLES; MANTOVANI, 2005; TEZAL; GROSSI; GENCO, 2005; TEZAL et al., 2007; GONDIVKAR et al., 2013; NIBALI et al., 2014; SAYEHMIRI et al., 2015) sugerem que o processo infeccioso-inflamatório da DP é capaz de engatilhar complexas reações envolvendo mediadores da inflamação e microorganismos que podem afetar o painel de expressão gênica do indivíduo, influenciando o risco de desenvolvimento tumoral e a progressão subsequente da doença. Em campo, estes dados parecem encontrar apoio nos resultados de estudos epidemiológicos (ARORA et al., 2010; YAO et al., 2014; JAVED; WARNAKULASURIYA, 2016). No entanto, para total compreensão do processo, ainda é necessário um respaldo apenas fornecido por mais pesquisas.

Na continuidade, o estado de saúde periodontal também pode atuar sobre a morbidade e mortalidade durante o tratamento oncológico. Portadores de um periodonto comprometido tendem a desenvolver mais complicações orais durante a radioterapia e a quimioterapia do que aqueles com bom controle de higiene oral. O mesmo é observado quanto ao risco de bacteremias (WONG, H. M., 2014). Estas complicações podem transcorrer ao longo do tratamento oncológico ou se estender indefinidamente após ele, em muitos casos levando a danos diretos ou indiretos ao periodonto (AMMAJAN et al., 2013).

Assim, este estudo busca contribuir para um melhor entendimento do papel da DP como fator de risco ao desenvolvimento do CCP, bem como os efeitos observados nos tecidos periodontais após a terapia antineoplásica.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O termo amplo *câncer* é empregado para nomear o conjunto de doenças caracterizado pelo crescimento e proliferação descontrolado de células anormais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). Este desequilíbrio deriva de falhas nos processos ordenados que controlam a multiplicação e o tempo de vida da célula. As modificações do comportamento celular são em sua maioria resultados de alterações ou mutações em seu material genético. Variações específicas, somadas à composição genética do indivíduo e seus hábitos, como tabagismo e ociosidade, influenciam a proporção em que a doença se desenvolve e progride. De forma semelhante, a interação entre as células cancerosas com o microambiente tumoral e fatores sistêmicos podem atuar sobre esta evolução (AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, 2014). Colocar em pauta e expandir os conhecimentos acerca das neoplasias é de caráter crítico para a saúde mundial, visto que ao ano estas doenças contabilizam mais de 10 milhões de novos casos e 6 milhões de mortes, correspondendo a quase 12% dos óbitos no mundo (AMMAJAN et al., 2013). Atualmente uma a cada quatro mortes pode ser creditada ao câncer nos Estados Unidos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015), e aproximadamente 4% de sua população é formada por sobreviventes da doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

Denomina-se CCP o subgrupo que acomete as regiões de cavidade oral, cavidade nasal, laringe e faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe). Embora uma variedade de manifestações malignas ocorra nestes sítios, como linfomas e o sarcoma de Kaposi, há uma representação majoritária de cerca de 90% do carcinoma espinocelular (CEC), que também é sua forma mais maligna (BARASCH; COKE, 2007; DIEZ-PEREZ et al., 2011; THOMPSON; BRENNAN; PINTO, 2014). Com apenas este estrato, o CCP se elenca como o sexto câncer mais comum no mundo (GUERRERO-PRESTON et al., 2014), somando cerca de 640.000 novos casos anualmente (JEMAL et al., 2011). Seu tratamento é fundamentado na ressecção cirúrgica, na radioterapia e na quimioterapia, sendo instituída uma abordagem única ou a combinação de técnicas (AMMAJAN et al., 2013). Apesar dos avanços terapêuticos e cirúrgicos no manejo destas neoplasias nas últimas

décadas, ainda observa-se severa morbidade e uma sobrevida de aproximadamente 50% em cinco anos (DIEZ-PEREZ et al., 2011), gerando por volta de 355.000 mortes anuais (JEMAL et al., 2011).

O Brasil é um dos países com a maior incidência de neoplasias no trato digestivo e aéreo superior, como a boca, faringe e laringe (MARQUES; DIB, 2004). Esta incidência elenca a soma do câncer oral e de laringe como a segunda mais comum entre homens e a décima entre as mulheres no país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2014).

Ocasionalmente o CEC oral é precedido por lesões de potencial maligno, como as leucoplasias e as eritroplasias (BANOCZY; CSIBA, 1976; GUPTA et al., 1980; BANOCZY; GINTNER; DOMBI, 2001; DIEZ-PEREZ et al., 2011; KURIBAYASHI et al., 2015; LI et al., 2015). Li et al. (2015) encontraram associação entre o risco de desenvolvimento de CCP e fibrose submucosa oral (OR= 24,24; 95% CI: 7,39 – 79,52), leucoplasia oral (OR= 4,05; 95% CI: 2,44 – 6,71) e ulceração dentária repetitiva (OR= 5,12; 95% CI: 3,17 – 8,28). Kuribayashi et al. (2015) observaram, ao longo de dez anos de acompanhamento não cirúrgico de leucoplasias orais, taxa transformação maligna de 11,6%. Valores entre 0,6% a 18% de transformação maligna são encontrados na literatura (BANOCZY; CSIBA, 1976; GUPTA et al., 1980). Esta consideração carrega grande relevância, visto que diferentes levantamentos epidemiológicos nas últimas três décadas em variados países apontaram prevalência de leucoplasia oral na ordem de 1,1 a 11,7% na população, com média de 2,9% (BANOCZY; GINTNER; DOMBI, 2001). Além disto, foi demonstrado que a periodontite pode aumentar a probabilidade de ocorrência da leucoplasia oral de maneira dose-dependente (TEZAL; GROSSI; GENCO, 2005; MEISEL et al., 2012).

Considera-se que os mais importantes fatores etiológicos para a carcinogênese dos CCP sejam a exposição ao tabaco e o consumo desmoderado de álcool (ROTHMAN, 1978; MAIER et al., 1992; RAITIOLA; PUKANDER, 1997; RIEDEL; GOESSLER; HORMANN, 2003; HASHIBE et al., 2007; LACKO et al., 2014). Assim, o risco do desenvolvimento neoplásico está diretamente relacionado à duração do hábito e número de cigarros fumados e é consideravelmente elevado naqueles que consomem mais de 50 g de álcool ao dia (ABBASI et al., 2009). O tabaco, além de ser um iniciador do tumor por conta de seu material carcinogênico,

também pode conduzir à oncogênese por engatilhar uma inflamação crônica (TAKAHASHI et al., 2010).

A questão microbiológica também marca forte conexão com o risco de desenvolvimento tumoral, visto que a presença do HPV está associada a uma porção expressiva dos casos de câncer orofaríngeos e o vírus Epstein-Barr à maioria dos carcinomas nasofaríngeos (TAO; CHAN, 2007; VIDAL; GILLISON, 2008). Outros fatores de risco são a higiene oral deficitária, o hábito de mascar bétete, a exposição a outros químicos carcinogênicos, a idade, o gênero, a inflamação crônica e possivelmente a exposição ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) (HASEGAWA et al., 2002; POWLES et al., 2004; LIN et al., 2005; STURGIS; PYTYNIA, 2005; ABDULAMIR et al., 2008; CHOI; MYERS, 2008; MEURMAN; UTTAMO, 2008; GILLISON, 2009; DIEZ-PEREZ et al., 2011).

A despeito de grande parcela da população se expor a estes fatores carcinogênicos, apenas parte dela desenvolverá o câncer. Esta individualidade de experimentar ou não a doença, mesmo frente aos mesmos estímulos, pode ser creditada às particularidades do material genético de cada sujeito e sua habilidade ou inabilidade de metabolizar carcinogênicos ou pró-carcinogênicos e reparar seu DNA (SHARMA et al., 2011). Processos de biotransformação, detoxificação, eliminação de pró-carcinogênicos, mecanismos de reparação do DNA e vias de apoptose são alguns dos mais importantes meios de defesa do organismo contra inúmeros cânceres (LACKO et al., 2014). Variantes estruturais polimórficas existem nos genes que codificam as enzimas empenhadas nesses processos, sendo que um polimorfismo genético pode alterar seu funcionamento e assim fornecer uma justificativa para diferenças individuais na resposta contra fatores oncogênicos e na suscetibilidade ao câncer (HOEIJMAKERS, 2001b; HECHT, 2003; LACKO et al., 2009; FLORES-OBANDO; GOLLIN; RAGIN, 2010; WENG et al., 2012).

Assim, o CCP é causado pela interação entre exposição a fatores carcinogênicos e genótipos susceptíveis. Tipicamente esta susceptibilidade se origina por conta de uma série desfavorável de polimorfismos genéticos comuns, sendo o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), onde um nucleotídeo é trocado por outro qualquer na sequência genômica, o mais comum (LACKO et al., 2014). Contudo, não são apenas alterações na estrutura do sequenciamento genético que podem levar a uma vulnerabilidade à doença. Recentemente, o efeito das alterações epigenéticas na carcinogênese tem sido explorado, ampliando a questão

da susceptibilidade para além do campo genômico (BJORNSSON; FALLIN; FEINBERG, 2004; JONES; BAYLIN, 2007; DONG et al., 2008; BAYLIN; JONES, 2011; LACKO et al., 2014).

2.2 ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS NO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O processo carcinogênico se desenvolve a partir de uma sequência de acúmulos de alterações no material genético das células, comprometendo o seu funcionamento. Como definido, o contato com agentes pró-oncogênicos permite danos à cadeia de DNA. Esta, por sua vez, precisa ser reparada para preservar a estabilidade genômica, sendo empregado por volta de 150 genes nesta função. Estes genes podem codificar enzimas reparadoras do DNA, estar associados com a resposta celular ao dano genético ou então relacionados com a instabilidade genética ou sensibilidade aos agentes danificadores do DNA (WOOD; MITCHELL; LINDAHL, 2005). Ainda assim, apenas uma parcela da população submetida a um regime de exposições prolongadas e de altas doses de carcinogênicos irá desenvolver um CCP, sugerindo a necessidade de uma predisposição genética (BARTSCH; HIETANEN, 1996; HOEIJMAKERS, 2001a; WU; GU; SPITZ, 2007).

É possível que variações genômicas, como as SNPs, nestes genes específicos comprometam a ação reparadora do DNA, justificando a susceptibilidade de alguns indivíduos (SHUCK; SHORT; TURCHI, 2008). Em um estudo do tipo caso-controle de Abassi et al. (2009), 248 pacientes com câncer de laringe e 647 indivíduos saudáveis foram analisados quanto à exposição ao tabaco e álcool considerando SNPs em 8 genes do NER (reparo por excisão de nucleotídeo), participantes da principal via de remoção dos adutos de DNA causados por mutagênicos químicos presentes no tabaco e no álcool. Sua conclusão foi de que variações destes genes modificavam significativamente o risco de câncer na laringe.

O surgimento de CEC de cabeça e pescoço também já foi associado com mutações inativando o gene NOTCH1, sugerindo seu papel como supressor tumoral (AGRAWAL et al., 2011). Já o gene TP53 foi identificado como o mais comumente alterado na doença, sendo também associado com baixa sobrevida e maior probabilidade de recidiva após completa ressecção e radioterapia, ocorrendo principalmente nos casos não associados ao HPV (POETA et al., 2007;

GUERRERO-PRESTON et al., 2014). Alterações cromossômicas em variadas regiões também são comuns nos CCP, bem como a ativação dos oncogenes EGFR, ciclina D1 e COX-2 e inativação de genes supressores tumorais p16, p27 e WAF1/C1P1 (COLOMBO; RAHAL, 2009).

Somando-se aos conhecimentos já estabelecidos, atualmente há a compreensão de que não é possível creditar o resultado da expressão gênica unicamente às alterações sequenciais do DNA. Algumas modificações podem ser atribuídas não ao sequenciamento genômico, mas sim a eventos epigenômicos. O conceito da epigenética deriva das teorias propostas por Waddington para justificar as diferenças fenotípicas das células codificadas por um único genoma de um organismo multicelular (WADDINGTON, 1959; 1961). Neste raciocínio, as diferenças seriam atribuídas à variabilidade dos genes ativados ou não em cada tipo de célula, sem depender de mudanças na sequência do DNA. Desta forma, o epigenoma está relacionado às mudanças na expressão gênica não codificada no genoma (LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015).

Além disto, uma alteração epigenética também se difere do polimorfismo genético por conta de uma possível reversibilidade, podendo vir a ocorrer tanto através de alterações comportamentais quanto intervenções farmacológicas (SZYF, 2009). O que se observa é uma grande influência do meio sobre estas mudanças, traçando um vínculo entre a carga genética herdada e os hábitos de um indivíduo (BARROS; OFFENBACHER, 2009; LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015). Por meio do DNA metiltransferase (DNMTs) o padrão epigenômico é replicado de forma semiconservativa, perpetuando a informação para as células filhas (SZYF, 2009).

Os eventos epigenômicos ocorrem basicamente por conta de alterações químicas no DNA e proteínas associadas que levam à reorganização da cromatina, sendo a ativação e desativação de genes uma consequência do processo. Isto possibilita o desenvolvimento e a manutenção de cânceres, doenças autoimunes e inflamatórias, como a periodontite (LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015). Um silenciamento de genes supressores de tumor pode ocorrer por conta de mecanismos epigenéticos (HERMAN et al., 1995).

As principais modificações do epigenoma são a metilação e acetilação das histonas e a metilação do DNA (WILSON, 2008). As histonas são proteínas responsáveis por condensar ou descondensar a cromatina no núcleo da célula

conforme a demanda celular. Agrupam-se em um núcleo contendo um par de histonas H2A, H2B, H3 e H4, fornecendo suporte para 146 pares de bases do DNA se envolverem. Cada uma destas unidades constitui um único nucleossomo, e estes são conectados por meio da histona H1 (LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015). A acetilação e a metilação das histonas ocorre por meio de caudas que se projetam do nucleossomo (SZERLONG; HANSEN, 2011). O processo de acetilação e deacetilação é regido pela atividade das enzimas histona acetiltransferase (HAT) e histona deacetilase (HDAC), respectivamente (BACKDAHL; BUSHELL; BECK, 2009). A remoção do acetil resulta em alterações da condensação do DNA ao redor da histona, e por consequência a inativação de genes. A acetilação possui, portanto, o efeito oposto (BACKDAHL; BUSHELL; BECK, 2009).

A metilação do DNA se dá no quinto carbono das citocinas de dinucleotídeos CpG, que são regiões do DNA onde uma citocina é encontrada próxima a uma guanina, intercaladas e unidas por uma molécula de fosfato (PRESHAW; TAYLOR, 2011). Estes complexos costumam estar agrupados em ilhas de CpG, que englobam uma sequência de mais de 200 CpGs, e normalmente concentradas em regiões promotoras e no primeiro exon de genes codificadores de proteínas (DIEZ-PEREZ et al., 2011; BARROS; OFFENBACHER, 2014). Em condições normais certas citocinas não estão metiladas, mas ao desencadear o processo suas estruturas são modificadas em 5-metilcitosina (5mC) (LINDROTH; PARK, 2013). Isto leva a um desajuste com o fator de transcrição, impedindo que ele se ligue à região promotora e comprometendo a expressão gênica (DIEZ-PEREZ et al., 2011). O padrão de metilação celular é regulado pela complexa interação de pelo menos três DNMTs. A adição do grupo metil a bases hemi ou não metiladas ocorre por meio das DNMT3a e DNMT3b, que catalisam a transferência do metil da doadora s-adenosilmetionina (ROBERTSON; WOLFFE, 2000; LINDROTH; PARK, 2013). O papel de manutenção da metilação normalmente é feito pela DNMT1 (ROBERTSON; WOLFFE, 2000; LINDROTH; PARK, 2013).

Uma particularidade do perfil epigenômico é que o processo de metilação pode ser revertido por meio da oxidação pelas proteínas de translocação dez-onze (TET: ten-eleven translocation). As enzimas TET possuem o potencial de converter a 5-metilcitosina (5mC) em 5-hidroximetilcitosina (5hmC), uma base nitrogenada pirimidina do DNA, resultando em sua hipometilação (LINDROTH; PARK, 2013; LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015).

Os genes inibidos geralmente se relacionam com o crescimento celular, reparo do DNA, ligação intracelular, inibição de metástase, entre outros, que possuem importante papel nas células saudáveis. Seu silenciamento é uma observação comum em células malignas. A hipermetilação das ilhas de CpG estão relacionadas com este bloqueio gênico, enquanto a não metilação condizem com uma alta atividade transcricional (DIEZ-PEREZ et al., 2011).

Na maioria dos tumores, o que se nota é uma redução da metilação global do DNA acompanhada pelo aumento da metilação em genes promotores específicos. Enquanto a hipermetilação pode ser justificada pelo silenciamento de genes supressores de tumor, a hipometilação global pode ser explicada pelo fato do estado de metilação regular depender da atividade das DNMTs, das demetilases e a taxa de divisão celular. Caso a taxa de divisão celular aumente sem um ajuste adequado do mecanismo de metilação, o nível global de metilação do DNA irá reduzir automaticamente (JELTSCH; JURKOWSKA, 2014).

Furusawa et al. (2011) encontraram um perfil epigenético de 17 genes hipo e 9 hipermetilados em células tronco tumorais em CEC de cabeça e pescoço. A metilação dos genes CDKN2A, HOXA9, NID2, EDNRB, KIF1A e DCC também foram identificadas e caracterizadas nestas lesões (CARVALHO et al., 2006; DEMOKAN et al., 2010; GUERRERO-PRESTON et al., 2011). Guerrero-Preston et al. (2014) encontraram genes supressores de tumor (GABRB3, HOXC12, PARP15, SLCO4C1, CDKN2A, PAX1, PIK3AP1, HOXC6, PLCB1 e ZIC4) inativados por metilação ou mutação somática neste mesmo tipo de câncer. A metilação do p16^{INK4a}, MGMT, DAP-quinase, RARβ2, E-caderina também já foram apontadas (DIEZ-PEREZ et al., 2011).

As alterações infligidas nas histonas e as metilações do DNA não são eventos isolados, mas ocorrem simultaneamente e desencadeiam reações celulares específicas. O cenário formado pela presença de histonas hipoacetiladas e CpGs hipermetiladas nas doenças inflamatórias crônicas, por exemplo, podem resultar na persistência da inflamação (LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015).

2.3 DOENÇA PERIODONTAL À LUZ DA EPIGENÉTICA

Embora o mecanismo da DP não seja plenamente compreendido, há uma concordância de que é resultante da interação entre produtos bacterianos e o

sistema imune, convergindo na destruição do tecido de suporte. Assim, figura como sua consequência direta a perda de inserção dentária, expressada pelo aumento da profundidade de sondagem, da recessão ou de ambos, podendo findar na condenação do dente (HINRICHS; NOVAK, 2011). A Classificação das Doenças e Condições Periodontais estabelecida em 1999 pela Academia Americana de Periodontologia subdivide as periodontites em crônica, agressiva ou oriunda de manifestação de doença sistêmica (ARMITAGE, 1999). A versão crônica é a mais prevalente, sendo iniciada por uma colonização bacteriana sequencial que engatilha e perpetua uma resposta imuno-inflamatória do hospedeiro frente ao biofilme (KORNMAN, 2008; OFFENBACHER; BARROS; BECK, 2008). A DP está entre as doenças bucais mais comuns na população adulta ao redor do mundo (EKE et al., 2012). Entre 10,4% e 11,9% da população apresenta a periodontite em sua forma severa (KASSEBAUM et al., 2014), porém mais de 90% pode ser afetada por alguma configuração mais branda da doença ou pela gengivite (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005).

Por conta de sua pluralidade etiológica, fatores intrínsecos e extrínsecos contribuem para a manifestação e progressão da periodontite (SCHULZ et al., 2015). Apesar desta complexidade, é possível afirmar que a inflamação decorrente da ação microbiana, como das bactérias *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, é um ponto fundamental para a doença (LINDROTH; PARK, 2013). Sua influência se dá por conta de um desequilíbrio da homeostasia hospedeiro-microbiana e não apenas pela proliferação das bactérias patogênicas em si (HAJISHENGALLIS; LAMBRIS, 2012).

A questão da variabilidade na resposta inflamatória frente à agressão bacteriana indica que alguns indivíduos são mais susceptíveis à progressão da doença e menos responsivos ao seu tratamento (SCHULZ et al., 2015). Desta forma, desviando o foco dos tipos microbiológicos e da condição bucal instalada, é possível afirmar que a resposta do hospedeiro também é determinada por fatores ambientais e genéticos (LINDROTH; PARK, 2013; LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015).

Atualmente, questões sobre como as variações na expressão gênica podem influenciar esta disparidade foram levantadas, e a epigenética tem sido visitada em busca de respostas (KORNMAN, 2008; GOMEZ; DUTRA; MOREIRA, 2009; LINDROTH; PARK, 2013; BARROS; OFFENBACHER, 2014; LOD et al., 2014;

LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015). Sabe-se, no entanto, que o peso destas alterações sobre a etiologia da periodontite apenas constituirão um fator de risco se sob a influência de agentes extrínsecos e/ou injúrias físicas (LINDROTH; PARK, 2013).

Acredita-se que a destruição episódica da periodontite seja um resultado da flutuação transitória entre a carga bacteriana e a cadeia de citocinas, sendo estas sujeitas às variações da expressão gênica (BARROS; OFFENBACHER, 2014). Sabendo desta dinâmica, é compreensível que um dos processos adaptativos das bactérias consista na alteração metabólica do hospedeiro por meio de modificações cromossômicas a fim de favorecer o ambiente para sua sobrevivência (MINAROVITS, 2009). Desta maneira temos um cenário de relação bidirecional entre alterações epigenômicas e ação bacteriana, com cada uma das partes influenciando e sendo influenciada pela outra.

Em um estudo com camundongos, Bobetsis et al. (2007) observaram que a infecção por *Campylobacter rectus* pode levar à hipermetilação do gene do fator de crescimento semelhante à insulina 2 (Igf2) e, por consequência, à redução dos níveis do hormônio. A presença de *C. rectus* na placa dental está associada a achados clínicos da periodontite, como profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e índice gengival (IHARA et al., 2003), sugerindo que a redução do IGF2 possa ser uma conexão da doença e partos prematuros (BOBETIS et al., 2007).

Miao et al. (2014) observaram que a *Treponema denticola* levou a uma hipometilação do gene promotor e relacionado à MMP-2 em células do ligamento periodontal, acentuando sua expressão e potencializando a reabsorção óssea. Contudo, o baixo nível de DNA metilado e o fato da bactéria sobreviver por apenas 24 horas no interior da célula, enquanto a ativação do MMP-2 perdurou por 5 dias, sugere que a aderência e/ou internalização da *T. denticola* contribuiu para esse processo por mais de um mecanismo regulador, como modificação de histonas. Larsson et al. (2012) observaram a estimulação resultante do lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia coli*, havendo aumento na acetilação das histonas H3 e H4 e na metilação das H3 no promotor de IL-10 de células B.

Em seus estudos, Imai et al. (2009) e Imai et al. (2012) notaram que o patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* produz altas concentrações de ácido butírico. Esta substância age como um potente inibidor de HDACs, promovendo a acetilação de histonas. Esta reação permitiria uma associação da DP como um fator

de risco para a reativação dos vírus HIV (IMAI; OCHIAI; OKAMOTO, 2009) e Epstein-Barr (IMAI et al., 2012). Outra ação atribuída às *P. gingivalis* foi a redução da transcrição nos queratinócitos de DNMT1, DNMT3a e histona desmetilase com domínio Jumonji 3 (JMJD3). O decréscimo de JMJD3 poderia levar a alterações no nível da transcrição de genes ligados à inflamação. A mesma relação não foi observada em fibroblastos e nem houve diferença estatística na expressão gênica na análise de tecido gengival biopsiado sadio e com periodontite, possivelmente devido à combinação de diferentes tipos celulares no material coletado (DE CAMARGO PEREIRA et al., 2013).

Yin et al. (2011) compararam os efeitos da infecção de células epiteliais gengivais com *P. gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*. O padrão de metilação de cada exposição variou. Na primeira, houve uma hipermetilação dos genes CD276 (regulador imune), elastase 2 (protease envolvida no processo inflamatório), INHBA (proteína supressora tumoral), GATA3 (suposto supressor tumoral), TLR2 (envolvido com o sistema imune inato), IL-12A (atuante na resposta antigênica), e uma hipometilação dos ZNF287 (envolvida na regulação da atividade celular) e STAT5A (media resposta celular do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos e das interleucinas 2, 3 e 7).

Já na *F. nucleatum* houve uma hipometilação nos genes GATA3 e elastase 2, acompanhado de uma hipermetilação em MALT1 (com ação em vias inflamatórias e imunológicas). Utilizando Western Blot para analisar enzimas associadas ao remodelamento da cromatina, observou-se, ao comparar expressão gênica das células epiteliais sadias, decréscimo de HDAC1, HDAC2 e DNMT1 nas células infectadas por *P. gingivalis* e nenhuma alteração nas por *F. nucleatum*. Com isto os autores sugeriram que as células epiteliais respondem a diferentes bactérias com eventos epigênicos em genes distintos.

Juntamente à infecção bacteriana, o próprio processo inflamatório crônico da periodontite promove metilações no DNA que irão contribuir para a progressão da DP (GOMEZ; DUTRA; MOREIRA, 2009). As modificações epigenéticas na inflamação periodontal ocorrem localmente, afetando o tecido gengival em contato com o biofilme, como observado por Barros e Offenbacher (2014). Desta forma, o epigenoma irá variar entre sítios periodontais inflamados e não inflamados em um mesmo indivíduo. Isto justificaria a natureza sítio-específica da DP.

Ao compararem sítios inflamados de indivíduos com DP crônica e não inflamados de indivíduos saudáveis, Zhang et al. (2010b) observaram hipermetilação nas ilhas de CpG de áreas controladoras da diferenciação celular, da apoptose, da oncogênese e da adesão celular nas amostras alteradas. A cronicidade da doença também demonstrou importância nas modificações epigenômicas no promotor IFNG, responsável pela expressão de interferon γ . O nível de metilação nas seis CpG analisadas nas amostras com DP crônica foi significativamente inferior do que nas com gengivite experimental induzida e nas saudáveis, correspondendo a uma maior transcrição da proteína. Não houve significância quando comparado os dois últimos grupos. Viana et al. (2011), por sua vez, não observaram diferenças estatísticas no nível de metilação do IFNG entre amostras de pacientes com e sem DP crônica.

Uma variada gama de eventos epigenômicos parece conduzir a periodontite por meio da expressão de mediadores inflamatórios ao longo da doença. A hipometilação do gene IL8 já foi observada em células epiteliais orais tanto na periodontite agressiva (ANDIA et al., 2010) quanto na crônica (OLIVEIRA et al., 2009) quando comparado a um grupo controle, independente do hábito de fumo. Não se observou diferença quando tomadas como base de comparação células gengivais e sanguíneas (OLIVEIRA et al., 2009).

Stefani et al. (2013) não encontraram significância no padrão de metilação do gene IL6, embora a expressão da citocina tenha sido superior no grupo com DP crônica do que no controle. Para os autores, este resultado sugere que outros mecanismos estariam envolvidos na regulação da transcrição do gene. Por outro lado, Ishida et al. (2012) obtiveram níveis de metilação estatisticamente inferiores na região promotora -74bp do IL-6 em pacientes com DP crônica do que em saudáveis. A expressão da interleucina no soro e em células mononucleares acompanhou o resultado anterior e foi maior no grupo doente. Após sua liberação, a IL-6 é capaz de aumentar a expressão e atividade de DNMTs, podendo induzir a metilações e favorecer a cronicidade da inflamação (HODGE et al., 2001). Quanto à IL-10, nenhuma diferença na metilação de portadores de DP crônica e saudáveis foi notada por Viana et al. (2011).

Em estudo avaliando a regulação epigenética do gene TNFA, as biópsias gengivais com manifestação da DP crônica severa estavam com duas CpG na região -163 e -161 bp da região promotora hipermetiladas quando comparadas ao tecido sadio. A metilação na região -163 se mostrou inversamente proporcional ao

nível de transcrição do TNF- α . Já as amostras de gengivite experimental coletadas durante sua indução e resolução não apresentaram diferenças nos padrões de metilação ao comparar os períodos, compactuando com a reversibilidade da lesão (ZHANG et al., 2013). Variações da atividade epigenômica no TNFA são frequentes na periodontite, contudo ainda não se pode afirmar se estão conectadas à etiologia da doença ou se são consequência da ativação do DNMT persistente na inflamação crônica (LOD et al., 2014).

Além das citocinas, a ação epigenética sobre outros genes associados à inflamação também foram estudados. De Faria Amormino et al. (2013) notaram uma hipermetilação e uma menor expressão do gene TLR2, havendo uma correlação positiva com a profundidade de sondagem. Baptista et al. (2014) compararam amostras gengivais com periodontite agressiva e saudável e observaram menor desmetilação do primeiro grupo no SOCS1 (supressor de sinalização de citocina 1), um dos mais potentes inibidores da sinalização de citocinas.

O COX-2, que governa a produção da prostaglandina, logo importante nos processos de inflamação e dor, apresentou expressão reduzida em amostras com DP crônica quando comparado com tecidos saudáveis (ZHANG et al., 2010a). A metilação do gene PTGS2, responsável por sua expressão, confirmou-se em um estudo de Loo et al. (2010). Neste, foram comparadas amostras de sangue de indivíduos com câncer de mama, DP crônica e um controle saudável. A metilação das ilhas de CpG tanto nos genes da COX-2 quanto da e-caderina foi mais frequente no grupo com DP crônica do que nos saudáveis, mas menos do que no grupo oncológico. Ainda assim, este padrão de metilação sugere um elo entre inflamação e câncer.

Além das intervenções no DNA, outras alterações epigenéticas estão envolvidas na DP. Poucos estudos avaliaram modificações nas histonas durante a periodontite. A manutenção da acetilação de histonas relacionadas à osteoclastogênese pareceu importante para inibir a reabsorção óssea na periodontite experimental (LARSSON; CASTILHO; GIANNOBILE, 2015). Por isto, tratamentos com inibidores de HDAC suprimiram com eficiência a perda óssea em um modelo de periodontite em camundongos (CANTLEY et al., 2011). Em um estudo de Larsson et al. (2012), a administração do HDACi butirato e ácido valproico resultou no aumento da expressão do gene IL-10.

De maneira geral, os tecidos coletados de pacientes com DP parecem ter padrões epigenéticos distintos, contudo ainda faltam dados para determinar se estão diretamente relacionados a um mecanismo que guia a doença por meio de mudanças de transcrição em genes chaves, ou se são apenas consequências dos eventos do processo inflamatório crônico (LINDROTH; PARK, 2013).

2.4 O PROCESSO INFECTO-INFLAMATÓRIO PERIODONTAL E O CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Já no século XIX, Rudolf Virchow foi o primeiro a levantar a hipótese de uma ligação entre a microinflamação e o desenvolvimento neoplásico ao observar a presença frequente de infiltrado inflamatório na área tumoral (HEIDLAND et al., 2006; ROKAVEC; ONER; HERMEKING, 2016). Anos depois, Peyton Rous reconheceu o desenvolvimento de um “estado neoplásico subliminar” induzido por alterações somáticas ocasionadas por carcinogênicos químicos ou virais (MACKENZIE; ROUS, 1941; ROUS; KIDD, 1941). O termo atual que define este estado é *iniciação*, sendo caracterizado por uma aparente normalidade tecidual. A malignidade seria desencadeada por um estímulo subsequente, denominado *promoção*, quando estas células fossem expostas a fatores como irritantes químicos, hormônios, irritação crônica e inflamação (COUSSENS; WERB, 2002). Mais recentemente, o conceito de imunoeedição também fortaleceu o elo entre inflamação crônica e o câncer ao descrever as interações entre sistema imune e a formação e desenvolvimento tumoral (DUNN et al., 2002).

Durante seu curso, a imunoeedição subdivide-se em três fases: eliminação, equilíbrio e escape ou evasão. Na primeira, as células neoplásicas recém-formadas entram em contato com células do sistema imune e agentes pró-inflamatórios, podendo ou não resultar em sua destruição. As sobreviventes atuam na segunda fase, onde entram em equilíbrio com o sistema imunológico, sendo a ação deste ainda suficiente para coibir a progressão do tumor. Na sequência, este mesmo mecanismo contribui para uma seleção das variantes antigênicas de menor imunogenicidade, como as com mutações e outras alterações na expressão gênica, que resistem ou suprimem as células imunológicas, desencadeando a terceira fase. Assim, estas células neoplásicas já não são mais contidas pelo sistema imune, findando no escape e progressão da doença (DUNN et al., 2002). Desta forma, o

sistema imune também contribuiria com a oncogênese ao selecionar de maneira darwiniana as células neoplásicas.

A inflamação é um mecanismo de defesa não específico desencadeado por danos teciduais de qualquer natureza (FERNANDES, J. V. et al., 2015b). Este processo consiste na ativação das células do sistema imune inato, especialmente os neutrófilos, macrófagos e células dentríticas, e de uma complexa cascata de eventos envolvendo mediadores solúveis, como as citocinas e quimiocinas (SIMONATTO; NATOLI, 2013). Seu objetivo primário é destruir ou isolar rapidamente um agente agressor, restabelecendo a homeostasia e reparando danos.

Na ausência de agressão, genes importantes no processo inflamatório não são expressidos, o que sugere que a resposta inflamatória é naturalmente suprimida a fim de preservar a saúde e não induzir a potenciais injúrias (FERNANDES, J. V. et al., 2015a; FERNANDES, J. V. et al., 2015b). Em situações normais a inflamação é auto-limitante, com a liberação de citocinas pró-inflamatórias sendo precedida pela de anti-inflamatórias. Assim, pode-se atribuir os casos de cronicidade a uma persistência dos fatores promotores ou a uma falha nos mecanismos responsáveis pela resolução da reação inflamatória (COUSSENS; WERB, 2002).

Este painel formado pela constante renovação celular e presença de agentes pró e anti-inflamatórios e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio podem causar danos ao DNA e/ou alterações na expressão gênica. A instabilidade resultante estaria relacionada tanto com a transformação inicial de células neoplásicas quanto com a progressão do tumor (KUNDU; SURH, 2008; FELLER; ALTINI; LEMMER, 2013). Já é aceito que a inflamação crônica representa um fator de risco importante para o desenvolvimento e progressão de neoplasias, sendo esta relação notada em aproximadamente uma em cada quatro manifestações da doença (PARKIN, 2006). Esta influência pode se manifestar em vários eventos, como na transformação celular e na progressão, sobrevivência, invasão, angiogênese e metástase do tumor (YASMIN et al., 2015).

O ambiente oral é propício ao stress inflamatório, visto que mantém contato constante com agentes irritantes e carcinogênicos, como microorganismos, o tabaco e o álcool (GASCHE et al., 2011). Algumas condições inflamatórias bucais já foram associadas com a patogênese do CEC oral, como a fibrose submucosa, o líquen plano, o lúpus eritematoso discoide e a doença periodontal crônica (FELLER;

ALTINI; LEMMER, 2013). No entanto, como a presença de lesões orais crônicas é muito superior à do câncer oral, fica claro que apenas em poucos casos são as responsáveis por induzir à carcinogênese (FELLER; ALTINI; LEMMER, 2013). Ainda assim, qualquer risco em potencial merece atenção.

A doença periodontal em suas manifestações mais severas instaura uma significativa carga inflamatória no organismo. A despeito de sua natureza localizada, concentrações elevadas de marcadores inflamatórios podem ser encontrados no sangue de pacientes com periodontite, o que pode ampliar seu campo de influência (KHAW et al., 2014b). Isto poderia explicar os impactos na progressão de condições sistêmicas em pacientes com periodonto comprometido, como nas doenças cardiovasculares, no diabetes mellitus, na artrite reumatoide e no câncer (LOOS, 2005; TEZAL et al., 2012; KHAW et al., 2014a). Com isto, é possível estabelecer que a DP pode impactar no curso de manifestações extra-bucais através de variados mecanismos.

Nos casos do CCP, a saliva também parece desempenhar um importante papel na interação e mobilidade anatômica dos carcinogênicos. Além de atuar como meio para a dispersão destes produtos, ainda favorece a origem de novos agentes agressores através da metabolização do tabaco, do álcool e de componentes alimentares por meio de enzimas salivares. Somando-se a isto, também é um veículo para as citocinas inflamatórias, bactérias e vírus, como o HPV e Epstein-Barr, originadas das bolsas periodontais. Concentrações estatisticamente elevadas de IL-1 β , IL-6, IL-4, MMP-8 já foram encontradas na saliva de pacientes com DP quando comparado a indivíduos saudáveis (COSTA et al., 2010; EBERSOLE et al., 2013; PRAKASAM; SRINIVASAN, 2014). Esta atuação transportadora pode ser intuída ao observar que mais de 75% dos CCP ocorrem em áreas de drenagem salivar (HORMIA et al., 2005; SAYGUN et al., 2005; TEZAL et al., 2009a).

Segundo Tezal et al. (2005), o papel da DP na carcinogênese é biologicamente plausível e pode encontrar apoio em uma série de processos, como:

- A perda da integridade epitelial na região da bolsa periodontal que aumenta a penetração de carcinogênicos no meio interno.
- A elevação de celularidade nos vasos sanguíneos e tecido conjuntivo na inflamação crônica.

- A imunossupressão, que é um mecanismo associado a ambas as doenças.
- A presença de vírus e outros microorganismos, como HPV e *Candida albicans*, que é encontrada tanto na DP quanto no câncer
- A proliferação bacteriana nos pacientes com baixo controle de placa que pode levar a um aumento na produção de metabólitos de potencial carcinogênico, como o acetaldeído.

Tezal et al. (2007) pontuam ainda que os microorganismos possuem o potencial de ativar células como neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e células epiteliais para gerar espécies reativas de oxigênio e hidrogênio, MMPs e outras substâncias que podem induzir ao dano do DNA. Em paralelo, a produção de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e outros sinalizadores irão auxiliar na sobrevivência, proliferação, migração, angiogênese e inibição de apoptose, resultando em um ambiente propício ao acúmulo de mutações nas células epiteliais.

Utilizando o raciocínio inverso, Balkwill et al. (2005) destacaram que a inibição de mediadores inflamatórios coíbe o desenvolvimento de cânceres experimentais. De forma semelhante, a supressão de genes inflamatórios altera a susceptibilidade e severidade da doença, e o uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais pode até mesmo reduzir o risco de alguns tumores. Desta forma, fatores de transcrição que regulam genes responsáveis pela produção de mediadores inflamatórios podem sustentar uma explicação para a associação entre DP e câncer (FELLER; ALTINI; LEMMER, 2013).

Estas mudanças na expressão gênica podem ser resultado de processos epigenômicos, indo desde a modulação de genes específicos até uma reprogramação mais ampla (ROKAVEC; ONER; HERMEKING, 2016). A produção persistente de citocinas, quimiocinas, radicais livres, prostaglandina, fatores de crescimento, metaloproteinases e enzimas como a ciclooxigenase podem induzir a alterações genéticas e epigenéticas e atuar sobre a carcinogênese e desenvolvimento tumoral (FERNANDES, J. V. et al., 2015a; YASMIN et al., 2015). Estes produtos são produzidos tanto pelo tumor quanto pelas células saudáveis circundantes (GASCHE et al., 2011).

O SOCS1 é um regulador negativo da sinalização de citocinas e supressor da inflamação. Assim como várias citocinas, pode ter uma regulação

aberrante originada por processos epigenômicos (BAPTISTA et al., 2014; YASMIN et al., 2015). A hipermetilação do SOCS1 mediada pela DNMT1 leva à redução de sua expressão, elevando a produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-6 (CHENG et al., 2014).

A IL-6 induzida pela inflamação crônica também pode ocasionar a hipermetilação de genes supressores tumorais através da indução transcripcional e estabilização da DNMT1 (GASCHE et al., 2011; LOD et al., 2014; ROKAVEC; ONER; HERMEKING, 2016). Também foi observado na interleucina o potencial de induzir à hipometilação global das sequências do LINE-1 (GASCHE et al., 2011).

Os mediadores inflamatórios também são capazes de estimular os fatores de transcrição STAT-3, AP-1 e NF- κ B, que por sua vez podem ativar oncogenes e a produção de mais produtos da inflamação, como citocinas e prostaglandinas (FELLER; ALTINI; LEMMER, 2013). Dentre elas, a prostaglandina endoperoxídeo sintetase 2 possui um papel na invasão local e metástase do tumor. Expressões elevadas também aparecem associadas a uma resposta radioterápica fraca e prognóstico ruim. Zhang et al., ao avaliar o padrão epigenético de pacientes periodontalmente comprometidos, observaram um aumento de metilação de 5,06 vezes no grupo doente quando confrontado com o saudável (ZHANG et al., 2010a).

A cronicidade de uma inflamação é sustentada pelo estímulo imunológico gerado por agressores químicos e microbiológicos (GASCHE et al., 2011). No caso da DP, o fator bacteriano desempenha um papel importante. Hooper et al. (HOOPER; WILSON; CREAN, 2009) concluíram por meio de uma revisão sistemática que há uma soma considerável de evidências para sugerir uma ligação epidemiológica e etiológica entre infecções bucais e o câncer oral. Uma delas é contribuição de tipos bacterianos, como os *Streptococci*, no aumento da concentração bucal de acetaldeídos (KURKIVUORI et al., 2007; SCHWABE; JOBIN, 2013). Em um estudo comparativo, indivíduos com má higiene oral apresentaram níveis de acetaldeído maiores do que os com bons hábitos de escovação em um modelo ajustado quanto ao gênero, idade e consumo de álcool e fumo (HOMANN et al., 2001).

A DP e um ambiente de pouca higiene oral também predis põem a níveis elevados de nitrosamina por conta da presença de bactérias redutoras de nitrato. Isto pode culminar na ativação de vias mitogênicas e anti-apoptóticas nos

queratinócitos e eventualmente contribuir para a promoção do CEC oral (FELLER; ALTINI; LEMMER, 2013).

Niwa et al., 2010 analisaram a metilação de ilhas de CpG em células gástricas cancerosas infectadas por *Helicobacter pylori* em gerbos. Entre a 5ª e 10ª semana após a infecção iniciou-se um aumento no nível de metilação, atingindo seu ápice por volta da 50ª semana. Curiosamente, após a erradicação do *H. pylori* os níveis de metilação decresceram entre 10 e 20 semanas, mas ainda estavam superiores aos de células cancerosas nunca infectadas. Somando-se a isto, observaram que a utilização de ciclossporina para induzir à imunossupressão nas células infectadas bloqueou a indução de metilações aberrantes no DNA. Estes resultados evidenciaram que as mudanças epigenéticas dependem da infecção associada à resposta inflamatória, não somente do fator bacteriano (NIWA et al., 2010).

Células gástricas cancerosas também foram utilizadas por Huang et al. (2012), onde notaram um aumento do nível de metilação no gene de E-caderina após estimulação da *Helicobacter pylori*. A ação bacteriana induziu a eventos epigenômico via estimulação da IL-1 β , que influencia a transcrição do gene NF- κ B, resultando na ativação de DNMTs pela produção de óxido nítrico. Este processo possivelmente indica um papel do óxido nítrico na alteração epigenômica que liga inflamação à carcinogênese.

Outra possível explicações para a associação entre periodontite e desenvolvimento do CEC é a invasão do tumor por *Porphyromonas gingivalis*, levando à indução da expressão de proMMP e sua ativação. Em um estudo de Inaba et al. (2014), a proMMP9 foi continuamente secretada por células SAS de carcinoma, enquanto que a infecção por *P. gingivalis* aumentou a expressão da pró-enzima, subsequentemente processando a ativação de MMP9 no sobrenadante, favorecendo a invasão celular. Além disso, *P. gingivalis* foi observada com células altamente invasivas, mas não com tipos pouco invasivos. Os resultados obtidos demonstraram que *P. gingivalis* ativam as vias do ERK1/2-Ets1, p38/HSP27, e PAR2/NF- κ B para induzir a expressão de MMP9, após o que a pró-enzima é ativada por gingipains para promover a invasão celular nas linhagens celulares de carcinoma de células escamosas.

A análise imunohistoquímica para investigar a presença de *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus Gordonii* em biópsias de carcinoma de

gengiva (n= 10) e gengival normal (n= 5) mostrou a presença das bactérias nas duas amostras, porém em níveis significativamente maiores (> 33%) nas amostras de carcinoma. A intensidade da marcação também foi aumentada significativamente em 2 vezes em amostras de carcinoma, sugerindo potencial associação das bactérias com carcinoma de gengiva (KATZ et al., 2011).

Também foi demonstrado que as *P. gingivalis* pode induzir à expressão dos receptores B7-H1 e B7-DC em células de carcinoma e queratinócitos gengivais humanos, o que pode facilitar o escape de neoplasias orais. O receptor B7-H1 das células do hospedeiro podem influenciar a cronicidade de desordens inflamatórias que frequentemente precedem o desenvolvimento do câncer em humanos (GROEGER et al., 2011).

De acordo com Allon et al. (2014), a gengiva sujeita à inflamação pode servir como nicho pré-metastático para a atração de células malignas. Assim, comparando lesões metastáticas gengivais com outros sítios da mucosa bucal a partir de dados obtidos da literatura, encontraram 207 casos descritos, sendo a gengiva o sítio mais comum (60,4%). A presença dos dentes foi significativamente associada com o desenvolvimento das metástases gengivais: em 108/125 metástases gengivais, as lesões foram encontradas adjacentes aos dentes ($p < 0.001$; OR= 8.2).

A metástase é um ponto crítico no prognóstico da doença, visto que está associada a 90% das mortalidades (MEHLEN; PUISIEUX, 2006). A inflamação tem o potencial de agir em diferentes pontos neste processo. Marcadores pró-inflamatórios secretados por células saudáveis e doentes criam um microambiente que potencializa a capacidade de invasão do tumor, facilitam a penetração no sistema sanguíneo e linfático por meio do aumento de permeabilidade modular além de aumentar a sobrevivência destas células (ROKAVEC; ONER; HERMEKING, 2016). A expressão elevada de IL-1 α , por exemplo, sustenta uma relação positiva com metástases a distância em casos de CCP (LEON et al., 2015).

Assim, vários achados biológicos evidenciam que há plausibilidade na relação entre a DP e entidades neoplásicas, cabendo a realização de mais estudos para questionar a veracidade deste elo.

2.5 ANÁLISES EPIDEMIOLÓGICAS DA RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Nas últimas décadas, vários estudos observacionais foram conduzidos objetivando investigar o peso que a doença periodontal poderia exercer sobre as lesões neoplásicas. Evidências que direcionam a um possível elo foram notadas em diversos cânceres, como o gástrico, de pulmão, próstata, pâncreas, rim, mama e os hematológicos (HUJOEL et al., 2003; MEYER et al., 2008; MICHAUD et al., 2008; ARORA et al., 2010).

Em estudo envolvendo 15.333 gêmeos, Arora et al. (2010) encontraram incidência 15% superior de câncer em indivíduos com periodontite após ajustes de covariantes, como o fumo. Isolando sítios específicos, este valor foi de 120% para o câncer de corpo uterino, 62% para o colorretal, 106% para o de pâncreas e 47% para o de próstata. Estes níveis podem ainda estar subestimados, pois o parâmetro usado para determinar a presença da DP foi um questionário autoaplicável sobre o histórico da perda de dentes decorrente de mobilidade. Aqueles com comprometimento em pelo menos metade da arcada foram tidos como portadores DP severa, e os com menos que isso, com uma DP menor. Esta estratégia pode ter comprometido a soma da DP ao favorecer um escape de manifestações leves e moderadas da doença. Além disto, por se tratar de um estudo prospectivo de 41 anos, alguns dos participantes podem ter desenvolvido periodontite após o exame inicial.

Contudo, Michaud et al. (2008) obtiveram valores semelhantes ao aplicar um questionário sobre mobilidade e perda óssea a profissionais da área de saúde, onde se espera que sejam familiares a estes conceitos. Em sua observação, a DP esteve associada a um aumento no risco de câncer de 14% após ajustes de diversos fatores. Outras estruturas também mantiveram alguma relação, sendo o aumento de 36% nos pulmões, 49% nos rins, 54% no pâncreas e 30% nos cânceres hematopoiéticos.

Seguindo esta lógica, o tratamento da DP parece ser positivo na redução do risco ao câncer. Hwang et al. (2014) obtiveram sua amostra a partir de inscritos no seguro social de saúde, sendo selecionado para o grupo teste aqueles que realizaram tratamento periodontal de rotina (n= 38.902). O controle foi formado por indivíduos não tratados na proporção de 1:2. Tomando como base o índice de 95%

de incidência da DP no país, os autores consideraram que este grupo seria por extensão constituído por indivíduos com periodontite sem tratamento. O resultado encontrado foi um risco significativamente menor de desenvolver câncer no grupo tratado do que no outro (HR= 0,72; 95% CI: 0,68 – 0,76).

Quanto aos estudos com enfoque nos CCP, a estratégia de utilizar a mobilidade dental como uma manifestação representativa da DP também já foi empregada (HUJOEL et al., 2003; DIVARIS et al., 2010). Outros parâmetros utilizados para sugerir a presença da periodontite foram:

- perda dentária auto relatada (WINN et al., 1991; MARSHALL et al., 1992; BUNDGAARD et al., 1995; HIRAKI et al., 2008; MICHAUD et al., 2008; DIVARIS et al., 2010; NARAYAN et al., 2014);
- perda dentária observada por profissional (ZHENG et al., 1990; TALAMINI et al., 2000; GARROTE et al., 2001; ROSENQUIST, 2005; ROSENQUIST et al., 2005; GUHA et al., 2007; REZENDE et al., 2008; TEZAL et al., 2009b; TEZAL et al., 2009a; ANSAI et al., 2013);
- avaliação clínica do aspecto oral geral (GRAHAM et al., 1977; ZHENG et al., 1990; MAIER et al., 1993; TALAMINI et al., 2000; GARROTE et al., 2001; HUJOEL et al., 2003; ROSENQUIST, 2005; ROSENQUIST et al., 2005; GUHA et al., 2007);
- questionários sobre cuidados com higiene oral e consultas odontológicas (ZHENG et al., 1990; WINN et al., 1991; MARSHALL et al., 1992; BUNDGAARD et al., 1995; VELLY et al., 1998; MORENO-LOPEZ et al., 2000; GARROTE et al., 2001; GUHA et al., 2007; REZENDE et al., 2008; HOLMES et al., 2009; DIVARIS et al., 2010; ELIOT et al., 2013; MOERGEL et al., 2013; NARAYAN et al., 2014);
- auto relato de periodontite pregressa (WINN et al., 1991; MICHAUD et al., 2008; ELIOT et al., 2013) ;
- histórico de tratamento periodontal (MOERGEL et al., 2013; WEN et al., 2014);
- sondagem do sulco (ROSENQUIST et al., 2005; TEZAL; GROSSI; GENCO, 2005; REZENDE et al., 2008; AHN; SEGERS; HAYES, 2012; NARAYAN et al., 2014);

- validação de perda óssea radiográfica (ROSENQUIST et al., 2005);
- mensurações radiográficas da distância entre crista alveolar e junção cimento-esmalte (TEZAL et al., 2007; TEZAL et al., 2009b; TEZAL et al., 2009a; MOERGEL et al., 2013);
- avaliações microbiológicas (NARAYAN et al., 2014)

Em uma metanálise sobre a associação da DP e CCP, Zeng et al. (2013) encontraram sete estudos observacionais, incluindo dois coortes e seis casos-controle, indicando associação significativa entre as doenças (OR= 2,63; 95% CI: 1,1 – 4,14; $p < 0.001$). Ao restringir a avaliação apenas a neoplasias malignas de cavidade oral, a metanálise de Yao et al. (2014) também considerou a periodontite um fator de risco (OR= 3,53; 95% CI: 1,52 – 8,23; $p = 0.003$), mantendo a relação até mesmo em um modelo com variáveis ajustadas (OR= 2,66; 95% CI: 1,12 – 6.36; $p = 0.03$).

Hujoel et al. (2003) acompanharam longitudinalmente 11.328 adultos com idades entre 25 a 74 anos. Exames odontológicos e médicos foram realizados no exame inicial e em quatro acompanhamentos por um período de 10 anos. Para o critério da avaliação da saúde periodontal, uma pontuação foi instituída pelos cirurgiões-dentistas conforme a extensão da inflamação gengival, a presença ou ausência de bolsa periodontal e a mobilidade dentária. Embora o estudo tenha concluído que houve uma relação positiva entre a DP e a morte por câncer em modelo ajustado (OR= 1,55; 95% CI: 1,25 – 1,92), a associação com os CCP não pode ser explorada devido ao número limitado de casos.

Em um estudo realizado em 46 cidades da Carolina do Norte entre 2002 e 2006, 1361 controles saudáveis e 1289 indivíduos com carcinoma na região de cabeça e pescoço foram entrevistados em relação à perda dentária, mobilidade e frequência de visitas ao dentista (DIVARIS et al., 2010). O histórico de mobilidade auto relatado estava associado ao aumento no risco de 33%, mas a relação não persistia quando considerados apenas os não fumantes. Já visitas regulares ao cirurgião dentista corresponderam a um decréscimo de 32%. Por sua vez, a perda dentária também demonstrou uma relação significativa.

Ao avaliar 866 pacientes com câncer em cavidade oral e faringe, Winn et al. (1991) não encontraram correlação com a condição bucal e dental e a neoplasia por meio de um relatório auto aplicado que incluía a quantidade de dentes,

frequência de escovação e dados sobre sangramento gengival. O único achado foi uma maior prevalência de leucoplasias na presença de condições mais precárias.

Marshall et al. (1992) avaliaram quanto à perda dentária e os hábitos de higiene oral 290 indivíduos com CCP e 290 controles pareados. Embora apresentando uma significância muito inferior ao fumo e ao álcool, a condição bucal também se apresentou como um risco. A perda de 11 ou mais dentes esteve relacionada com um aumento de 2,7 no risco de câncer após ajustes para álcool e fumo. Além disso, indivíduos sob influência dos três fatores apresentaram um risco bastante superior (OR= 12,8; 95% CI: 4,9 – 33,8) do que aqueles que não estavam expostos a nenhum.

Por meio de um questionário sobre a condição dental e frequência de consultas odontológicas, Bundgaard et al. (1995) avaliaram 161 pacientes com CEC oral e 400 controles pareados em gênero e idade. Visitas irregulares e mais dentes perdidos estavam associados a um aumento no risco do câncer ($p < 0.001$), sendo superior em indivíduos com menos de 5 dentes (OR= 2,4; CI: 1,3 – 4,1) do que aqueles com 15 ou mais.

Hiraki et al. (2008) aplicaram questionário sobre a quantidade de dentes em 5.240 indivíduos com 14 diferentes tipos de câncer e 10.480 controles pareados em gênero e idade. Os resultados indicaram que quantidades reduzidas de dentes estavam relacionadas a um aumento no risco do CCP (OR= 1,68; 95% CI: 0,88 – 19,3; $p = 0.055$), do câncer de esôfago (OR= 2,36; 95% CI: 1,17 – 4,75; $p = 0.002$) e de pulmão (OR= 1,54; 95% CI: 1,05 – 2,27; $p = 0,027$).

Em amostra formada por 48.375 homens acompanhados por 18 anos, Michaud et al. (2008) coletaram dados auto relatados quanto à quantidade de dentes perdidos e histórico de doença periodontal. Após ajustes considerando o tempo de fumo e fatores dietéticos, a doença periodontal esteve associada com aumento do risco total de câncer (HR= 1,14; 95% CI: 1,07 – 1,22), do câncer de pulmão (HR= 1,36; 95% CI: 1,15 – 1,60), de rim (HR= 1,49; 95% CI: 1,12 – 1,97), de pâncreas (HR= 1,54; 95% CI: 1,16 – 2,04) e hematopoiéticos (HR= 1,30; 95% CI: 1,11 – 1,53). Já a quantidade de elementos dentais não apresentou aumento significativo no risco total de câncer (HR= 1,09; 95% CI: 0,99 – 1,20), mas sim com o câncer de pulmão (HR= 1,70; 95% CI: 1,37 – 2,11). A análise para os cânceres orais não foi realizada por conta da quantidade reduzida na amostra.

Outro estudo de caso-controle foi realizado por Zheng et al. (1990) na China. Nele, foram registrados os hábitos de higiene oral e quantidade de dentes perdidos de 404 casos e controles pareados por meio de um questionário. A ausência dentária resultou em aumento do risco de câncer oral em homens e mulheres tanto para os que fizeram reposições protéticas (OR= 2,4; CI: 1,3 – 4,5 e OR= 5,6; CI: 2,2 – 14,5) quanto nos que não (OR= 3,7; CI: 2,2 – 6,4 e OR= 8,3; CI: 3,5 – 19,6), respectivamente. Ainda, a ascensão do risco acompanhou o aumento de dentes perdidos ($p < 0.01$). Da mesma forma, em um modelo ajustado a higiene oral precária também mostrou uma elevação no risco tanto para homens (OR= 6,9; CI: 2,5 – 19,4) quanto para mulheres (OR= 2,5 CI: 0,9 – 7,5) quando comparado com aqueles que escovavam os dentes uma ou mais vezes ao diariamente.

Corroborando com este resultado, Velly et al. (1998) também examinaram a relação entre fatores odontológicos e CCP no sul do Brasil através de uma população de 717 casos e 1.434 controles pareados em idade e gênero. Em um modelo ajustado quanto a cofatores, como tabaco e consumo de álcool, a frequência de escovação dentária inferior a uma vez ao dia estava associada a um aumento do risco do câncer de língua (OR= 2,1; 95% CI: 1,0 – 4,3) e de outras partes da boca (OR= 2,4; 95% CI: 1,0 – 5,4).

O mesmo foi notado por Moreno-Lopez et al. (2000), que consideraram a escovação diária como um fator protetor contra o câncer oral em um modelo ajustado (OR= 0,41; 95% CI: 0,2 – 0,81), ao passo que a rotina de visitas odontológicas não mostrou redução relevante (OR= 0,63; 95% CI: 0,14 – 2,88).

Em uma população italiana, Talamini et al. (2000) avaliaram 132 casos de CCP e um controle de 148 indivíduos sem câncer quanto ao número de dentes faltantes e a condição oral geral. Após ajustes, a quantidade de atendimentos no cirurgião dentista não esteve correlacionada com o risco de CCP, assim como a quantidade de dentes. No entanto, uma condição bucal precária no grupo com neoplasia foi mais frequente que no controle (OR= 4,5; CI: 1,8 – 10,9), mesmo com ajuste para fumo, álcool e ingestão de frutas e vegetais. O grupo doente também relatou mais sangramento gengival esporádico (OR= 1,8; 95% CI: 0,9 – 3,6) ou constante (OR= 3,9; 95% CI: 1,2 – 12,6).

Em 2001, Garrote et al. (2001) conduziram um estudo em Cuba avaliando variados fatores de risco para o câncer de orofaringe em uma amostra de 200 casos e 200 controle pareados por sexo e idade. Entre os indicadores orais, apresentaram

risco elevado o número de dentes perdidos (OR= 2,7; 95% CI: 1,2 – 6,1; para ≥ 16 dentes perdidos) e higiene oral precária (OR= 2,6; 95% CI: 1,2 – 5,2). Embora o grupo doente tenha relatado menor frequência de escovação e episódios de sangramento gengival mais constantes, após ajustes de fumo e ingestão de álcool a diferença não foi significativa.

Rosenquist et al. (2005) também ponderaram a relação de uma série de variáveis com o CEC oral o orofaríngeo em uma população na Suécia contendo 132 pacientes com diagnóstico da doença e um controle de 320 indivíduos. No que compete ao ambiente oral, a higiene oral mediana (OR= 2,0; 95% CI: 1,1 – 3,6) e a precária (OR= 5,3; 95% CI: 2,5 – 11,3), a presença de mais de 5 dentes comprometidos (OR= 3,1; 95% CI: 1,2 – 8,2) e a perda de mais de 20 (OR= 3,4; 95% CI: 1,4 – 8,5) foram identificadas como fatores de risco significantes. Já o tratamento odontológico regular indicou redução deste risco (OR= 0,4; 95% CI: 0,2 – 0,6). Utilizando a mesma amostra, Rosenquist (2005) concluiu que a infecção por HPV (OR= 63; 95% CI: 14 – 280) também se trata de um fator de risco.

Guha et al. (2007) conduziram duas avaliações multicêntricas quanto ao risco oferecido pela condição oral ao CEC de cabeça e pescoço e esôfago. Para tanto, foram recrutados 924 casos e 928 controles na Europa Central e 2.286 casos e 1.824 controles na América Latina. Todos os grupos foram submetidos a um exame odontológico onde foi registrada a quantidade de dentes perdidos, presença de lesão visível e saúde bucal geral. Os participantes também responderam um relatório sobre frequência de escovação e, apenas para a população latino-americana, ocorrência de sangramento gengival e regularidade de consultas odontológicas. Os resultados indicaram uma relação de risco com os tumores e a condição bucal precária (Europa Central: OR= 2,89; 95% CI: 1,74 – 4,81; América Latina: OR= 1,89; 95% CI: 1,47 – 2,42) e hábito de escovação deficiente (América Latina: OR= 2,36; 95% CI: 1,28 – 4,36), independente do consumo de álcool e tabaco. A perda de 6-15 dentes também mostrou risco aumentado para o câncer de esôfago em um modelo ajustado (Europa Central: OR= 2,84; 95% CI: 1,26 – 6,41; América Latina: OR= 2,18; 95% CI: 1,04 – 4,59).

Ansai et al. (2013) acompanharam 656 japoneses com mais de 80 anos e registraram os motivos de suas mortes durante 12 anos. Por meio de auto relato do número de dentes perdidos, observou-se a presença de um risco geral de morte por câncer em um modelo ajustado quanto ao sexo e hábito de fumo (HR= 1,03; 95% CI:

1,00 – 1,07), porém não houve significância no modelo completamente ajustado. Já o câncer orodigestivo manteve-se significativo mesmo após todos os ajustes (HR= 1,06; 95% CI: 1,01 – 1,13). Um ponto para questionamento, no entanto, foi que o estudo contou com um volume pouco expressivo deste grupo de tumores.

Por meio de questionários e exames bucais em 584 homens com câncer oral e 1.222 controles, Graham et al. (1977) encontraram um aumento do risco para o desenvolvimento da doença devido ao fumo, ingestão de álcool e pobre condição bucal. A associação dos três fatores resultou em um risco 7,7 vezes superior do que na ausência dos mesmos.

Lançando mão de amostra com 30.475 participantes, Holmes et al. (2009) fizeram um estudo transversal onde cruzaram auto relatos do uso de assistência odontológica e incidência de câncer oral. Após controle de variáveis, aqueles que utilizaram nos últimos 12 meses assistência odontológica apresentaram um risco 62% inferior do que os que não (POR=0,38; 95% CI: 0,13 – 1,10).

Em estudo caso-controle envolvendo 100 pacientes com CEC no trato aéreo superior e 214 controles pareados quanto ao sexo e a idade, a higiene oral e status dental provaram-se significativamente piores no grupo com o tumor. A presença de cálculo dentário $\geq 3\text{mm}$ foi encontrada em 40,9% dos casos e 22% dos controles. Já a DP crônica foi observada em 28% dos casos contra 13,5% dos controles (MAIER et al., 1993).

Já em estudo transversal prospectivo, Rezende et al. (2008) concluíram que há uma associação entre DP severa e câncer oral e orofaríngeo independente da higiene e condição dental. Foram coletados dados de 50 indivíduos doentes e 50 saudáveis por meio de questionários, avaliação periodontal pelo Índice Comunitário de Necessidade de Tratamento Periodontal (CPITN) e inspeção bucal pela contabilização de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD). A única diferença relevantes entre os grupos foi quanto à severidade da DP, com bolsas $\geq 6\text{mm}$ em 76% dos casos e 10% dos controle.

Ahn et al. (2012) utilizaram perda clínica de inserção, presença de bolsa periodontal e profundidade de sondagem de 12.605 indivíduos para elencar os resultados da DP conforme a sua severidade e assim estabelecer uma relação causal nos cânceres orodigestivos. Assim, a DP moderada ou severa esteve associada ao aumento do risco de mortalidade deste tipo de neoplasia (RR= 2,28;

95% CI: 1,17 – 4,45). No entanto, a análise estatística de dos sítios orais e faríngeos isolados não foi possível devido à sua incidência limitada na amostra.

Em outro estudo (ELIOT et al., 2013) realizado em 513 casos de carcinoma na região de cabeça e pescoço e 567 controles, foi observada associação entre doença periodontal auto relatada e risco ligeiramente elevado de câncer (OR= 1,09; 95% CI: 1,02 – 1,16). Não foi relatada diferença significativa entre o hábito de consultas odontológicas entre os grupos.

Embora vários estudos se baseiem no histórico de periodontite relatado em entrevistas com os participantes, outros empregaram bancos de dados para basear seus argumentos. Utilizando informações de inscritos no seguro social de saúde, Wen et al. (2014) compararam a incidência de câncer entre pacientes com gengivite e com periodontite. O modelo ajustado mostrou aumento no risco de câncer oral (HR= 1,79; 95% CI: 1,42 – 2,25) e geral (HR= 1,14; 95% CI: 1,11 – 1,17) em sujeitos com periodontite quando comparado com portadores de gengivite.

Em estudo publicado por Moergel et al. (2013), a perda óssea periodontal de pacientes com CCE oral (n= 178) foi determinada em imagens radiográficas e comparada àquela existente em pacientes sistemicamente saudáveis (n= 123). Os resultados demonstraram maior perda óssea no grupo com CCE oral (4.3 mm vs. 2.9 mm; $p < 0.001$). Isto foi confirmado em um modelo de regressão multivariável (OR= 2,4; 95% CI: 1,5 – 3,8; $p < 0.001$). A história de tratamento periodontal, conforme identificado por questionário, foi associada com risco significativamente inferior de CCE oral ($p < 0,001$; OR= 0,2; CI: 0,1 – 0,5).

Tezal et al. (2005) avaliaram em 13.798 indivíduos as mensurações realizadas nos sítios vestibulares centrais e vestíbulo-mesiais de todos os dentes de um quadrante superior e um inferior aleatoriamente selecionados. O nível de inserção esteve relacionado com presença de neoplasia oral (OR= 4,57; 95% CI: 2,25 – 9,30) e lesões pré-cancerosas (OR= 1,55; 95% CI: 1,06 – 2,27). Por outro lado, não foi observada associação em ex-fumantes e não fumantes (neoplasia oral: OR= 21,76; 95% CI: 3,60 – 131.63; lesões pré-cancerosas: OR= 2,08; 95% CI: 1,16 – 3,71). De forma similar, não foi notada relação do tabaco com as lesões na presença de nível de inserção $\leq 1,5\text{mm}$, porém este valor aumentou drasticamente quando o nível de inserção foi $> 1,5\text{mm}$ (OR= 37,34; 95% CI: 8,67 – 157,59; OR= 11,02; 95% CI: 1,49 – 81.45, respectivamente).

Alguns estudos utilizaram as medidas entre junção cimento-esmalte e crista óssea em radiografias panorâmicas para avaliar o comprometimento periodontal. Tezal et al. (2007) compararam as mensurações obtidas em homens com CEC de língua (n= 51) e um controle saudável (n= 54). Após ajustes de idade, hábito de fumo e número de dentes, cada milímetro de osso alveolar perdido estava significativamente relacionado a um aumento de 5,23 vezes no risco de câncer de língua (OR=5,23; 95% CI: 2,64 – 10,35). O valor da perda óssea foi maior no grupo teste do que no controle entre os fumantes (5,32 vs. 3,29 mm; p= 0.001), ex-fumantes (4,12 vs. 2,58mm; p= 0.001) e não fumantes (3,31 vs. 2,33mm; p= 0.003).

Tezal et al. (2009b) avaliaram pacientes com CEC de cabeça e pescoço e observaram que cada milímetro de osso alveolar perdido nas mensurações radiográficas estava associado ao aumento de mais de 4 vezes do risco do câncer (OR= 4,36; 95% CI: 3,16 – 6,01). Ao realizar uma estratificação por sítios, a associação mais forte foi de câncer na cavidade oral (OR= 4,52; 95% CI: 3,03 – 6,75), seguida pela orofaringe (OR= 3,64; 95% CI: 2,54 – 5,22) e laringe (OR= 2,72; 95% CI: 1,78 – 4,16). Além disto, paciente com periodontite estavam mais propensos a desenvolver um CEC pouco diferenciado na cavidade bucal do que os com periodonto saudável (32,8% vs. 11,5%; p= 0.038).

Tezal et al. (2009a) avaliaram a sinergia entre o HPV e a doença periodontal em tumores de base de língua. Os pacientes com tumores HPV-positivos apresentaram níveis de perda óssea alveolar significativamente superiores aos HPV-negativos (3,90 mm vs. 2,85 mm; p= 0.01) e maior prevalência de periodontite (86% vs. 22%; p= 0.002). Em modelo ajustado para idade do diagnóstico, sexo, etnia, consumo de álcool, hábito de fumo e número de dentes perdidos, cada milímetro de osso perdido estava associado ao aumento do risco de um tumor HPV-positivo em quase 4 vezes (OR= 3,96; 95% CI: 1,18 – 13,36). Em uma estratificação quanto ao hábito de fumo, o histórico de DP esteve associado a tumores HPV-positivo tanto em fumantes quanto em não fumantes. Por outro lado, o efeito do cigarro no status HPV do tumor dependeu da condição periodontal. Dos não fumantes com tumores HPV-positivo, 83% possuíam histórico de DP. Dos fumantes, 87% dos HPV-positivos possuíam histórico de periodontite, e 78% dos HPV-negativos, não. A mesma relação foi observada no álcool, periodontite em 77% dos não usuários de álcool e 75% dos usuários cm HPV-positivo, e 75% dos não usuários de álcool e 80% dos usuários com tumor HPV-negativo sem histórico de DP.

Além dos parâmetros periodontais e de higiene oral, Narayan et al. (2014) avaliaram os tipos bacterianos presentes no meio bucal em indivíduos saudáveis (n=254) e com carcinoma espinocelular oral (n=242). Os microorganismos predominantes isolados nos grupos doente e controle foram *Streptococcus α-hemolíticos* (62% vs. 66% quando associado a hábitos, 40% vs. 66% quando não), seguidos por *Staphylococcus sp.* (10% vs. 4% quando associado a hábitos, 13,3% vs. 6,7% quando não). Embora a diferença entre os grupos não tenha sido significativa, aqueles com carcinoma espinocelular apresentaram níveis aumentados de microorganismos patogênicos. Quanto ao número de dentes perdidos por causas periodontais, o valor foi significativamente elevado no grupo com neoplasia (p<0.002), embora a quantia tenha sido maior no grupo controle quando incluídas as perdas por outros motivos. Ademais, o grupo doente apresentou maior índice de sangramento (p= 0.001), pior higiene oral (p< 0.001) e maior profundidade de bolsas (p< 0.001) do que o grupo controle, embora não tenha sido encontrada diferença considerando apenas aquelas de 4 e 5 mm.

2.6 INTER-RELAÇÃO ENTRE CONDIÇÃO PERIODONTAL E O CURSO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

2.6.1 Antes do tratamento oncológico

O tratamento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço é implementado por meio de procedimentos cirúrgicos e terapêuticas quimioterápicas e radioterápicas (AMMAJAN et al., 2013). Por tratar-se de uma região anatômica nobre tanto no âmbito estético quanto fisiológico, este manejo é um grande desafio. A modalidade de terapia selecionada deve basear-se no estadiamento do tumor e nas particularidades da doença de base (EPSTEIN et al., 2012). Tumores em estádios iniciais podem ser removidos inteiramente por via cirúrgica, enquanto nos avançados geralmente é necessária uma associação com a radioterapia e/ou a quimioterapia. Esta ponderação é fundamental quando se visa à cura com o mínimo de comprometimento funcional e anatômico que o caso possibilite (KHAW et al., 2014b).

O objetivo do tratamento oncológico está na total remoção das células neoplásicas do organismo. Uma cirurgia pode atingir este alvo quando permite a

retirada mecânica de todo conjunto tumoral, o que normalmente está restrito às doenças iniciais. Já a ação da quimioterapia e da radioterapia mina a atividade de replicação do câncer ao destruir células com rápido potencial de divisão. Embora sejam meios efetivos de erradicar o tumor, significantes efeitos colaterais são observados ao longo do tratamento, já que células normais também são afetadas (BARASCH; COKE, 2007). Os tecidos bucais são altamente susceptíveis aos efeitos colaterais tóxicos da quimioterapia. A prevalência de complicações orais associadas ao tratamento varia de <10% a 80%, dependendo do tipo de tumor e quimioterápico utilizado. Já a radioterapia afeta os tecidos bucais com sua radiação ionizante apenas quando a região está incluída em sua área de incidência (BARASCH; COKE, 2007). Estas influências indesejadas podem conduzir a eventos secundários que comprometem a qualidade de vida dos pacientes, podendo até mesmo a levar à interrupção do tratamento (AMMAJAN et al., 2013).

Estas complicações podem manifestar-se de forma aguda, caso desenvolvam-se durante os primeiros estágios da terapêutica oncológica até o período imediatamente após o fim do tratamento (2-3 semanas), ou crônica, quando ocorrerem em qualquer período posterior (KHAW et al., 2014a). Manifestações agudas englobam a mucosite, xerostomia, disfagia, disgeusia e infecções oportunistas. Já as crônicas podem incluir trismo, cáries de irradiação, osteorradionecrose e alterações na inserção periodontal. Enquanto os eventos agudos são um reflexo da citotoxicidade da terapêutica oncológica, os crônicos resultam de alterações vasculares e danos teciduais decorrentes do tratamento que se perpetuam ao longo dos anos (AMMAJAN et al., 2013).

Algumas destas complicações podem ter sua potencial morbidade reduzida, seja pelo controle da severidade ou incidência, quando infecções pré-existentes e a carga bacteriana são controladas no meio oral. Assim, a vigilância e intervenção para o controle da DP e condição bucal são imprescindíveis. Cabe à equipe médica referenciar o cirurgião-dentista para que este possa esclarecer junto ao paciente as complicações que pode desenvolver ao longo do tratamento oncológico e a importância de um comprometimento com a saúde e os hábitos de higiene bucal (BARASCH; COKE, 2007). Em paralelo, o tratamento odontológico deve ser instituído o quanto antes. É possível projetar que grande parte destes indivíduos passará por estágios de neutropenia, portanto recomenda-se que idealmente haja um intervalo de duas semanas entre a conclusão do tratamento

odontológico e o início do oncológico para reduzir as chances de infecção (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001).

Dada a importância de uma adequação bucal prévia como coadjuvante do tratamento oncológico, pode-se dizer que o procedimento ainda é subjugado na prática. Há mais de duas décadas, Lizi (1992) já apontou a necessidade da presença do cirurgião-dentista em um centro de radioterapia. Os resultados de um estudo retrospectivo dos arquivos do hospital indicaram que apenas 13,2% dos pacientes haviam recebido tratamento bucal prévio. Em seguida, ao analisar 250 novos casos sequenciais, notou que 68% destes precisavam de tratamento odontológico imediato, 20,8% eram desdentados e possuíam dentaduras desajustadas e apenas 11,2% apresentavam boas condições orais. Apesar de este apontamento remontar há mais de 20 anos, a importância da adequação bucal como auxiliar no tratamento oncológico ainda não teve toda sua importância reconhecida. Em um estudo mais recentemente, Bertl et al. (2015) avaliaram transversalmente o estado de saúde oral e hábitos de higiene de pacientes que concluíram o tratamento contra CEC de cabeça e pescoço (n=48) há pelo menos 6 meses. Apenas 52% dos participantes haviam solicitado avaliação odontológica após o diagnóstico de câncer e antes do início de seu tratamento. Destes, 80% necessitaram de alguma intervenção. Já na avaliação pós-tratamento feita pelos pesquisadores, 69% dos participantes haviam consultado um cirurgião-dentista no último ano, sendo que 88% ainda precisavam de algum tipo de procedimento. Desta soma, 75% possuíam pelo menos um dente cariado e 78% apresentavam periodontite moderada ou severa.

Outros estudos corroboram com esta precariedade na condição bucal do paciente pré-tratamento oncológico. Niewald et al. (2013) avaliaram pacientes antes da radioterapia, onde observaram média de 22 dentes perdidos. Boa parte dos elementos restantes mostraram-se comprometidos, contabilizando em média 2 dentes cariados, 1,5 condenados por mobilidade e 1,4 amplamente danificados. Ao fim da intervenção odontológica, em média 6 dentes puderam ser preservados. Ainda, 11% dos pacientes possuíam DP crônica com perda de inserção de leve a moderada e 40% com severa. Jham et al. (2008) também se depararam com condições bucais insatisfatórias em pacientes antes do início do tratamento. De um total de 207 indivíduos, 57,9% apresentaram alguma alteração bucal, sendo que 41% possuíam DP, 21,2% raízes residuais, 12% cáries, 7,2% candidíase e 5,8%

dentes não irrompidos. Restaurações foram indicadas para 15,9% dos participantes e exodontias para 50,2%.

Schuurhuis et al. (2011) catalogaram as informações de pacientes conseguidas previamente ao tratamento oncológico, onde observaram a presença de um foco de infecção oral em 75% dos pacientes, bolsa periodontal com mais de 6 mm em 23%, cáries severas em 4%, dentes impactados em 4% e raízes residuais em 3%. O tratamento periodontal teve que ser realizado em 6% dos pacientes, e exodontias em 30%, resultando na remoção média de 7,7 dentes. Já no estudo de Lockhart et al. (1994), 97% dos pacientes precisariam de cuidados bucais prévios à radioterapia, contudo 81% destes não buscaram o tratamento indicado.

2.6.2 Durante o tratamento oncológico

Se por um lado a DP tem a capacidade de influenciar a morbidade de manifestações bucais, por outro, o aparato periodontal também é sujeito a grandes influências da terapêutica oncológica. A radiação induz à isquemia e fibrose do tecido mole, enquanto que o osso torna-se hipovascularizado e hipóxico (AMMAJAN et al., 2013). Destes pontos derivam fatores predisponentes à DP, como a redução da celularidade de um ligamento periodontal com rupturas, espessamento e desorientação das fibras de Sharpey e a capacidade prejudicada de reparação e remodelação óssea. Assim, uma evolução desenfreada da periodontite pode ocorrer na ausência de boa higiene oral (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001). Por este motivo, a condição periodontal do paciente deve ser cautelosamente considerada antes do início da quimioterapia e/ou radioterapia. Os critérios que determinam a condenação de um elemento periodontalmente comprometido diferem entre o paciente oncológico e o não oncológico. A adoção de uma abordagem mais criteriosa visa reduzir as intercorrências na evolução do paciente ocasionadas por dentes de prognóstico duvidoso. Além disto, realizar exodontia antes da radioterapia oferece menos riscos de osteorradionecrose do que após ela (EPSTEIN et al., 1987).

Depois de iniciado o tratamento, uma manifestação de risco que reflete o deficitário controle bacteriano no meio bucal é a infecção. Durante a supressão imune, a cavidade bucal pode se tornar uma fonte de infecção sistêmica. Evidências apontam que microorganismos presentes na bolsa periodontal podem desencadear

essa disseminação, sendo o risco proporcional à severidade da periodontite (SOGA et al., 2009). Além disto, durante a quimioterapia, os microorganismos e suas toxinas, bem como citocinas e marcadores inflamatórios, podem alcançar a circulação sanguínea e linfática através do epitélio ulcerado das bolsas periodontais, induzindo a resposta imune e inflamatória sistêmica (HEMMERLE; FRANK, 1991; EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001; RABER-DURLACHER et al., 2002). Estudos em animais demonstraram que agentes citotóxicos podem contribuir para a perda de integridade epitelial do sulco e diminuir o número de neutrófilos presentes nos tecidos periodontais (WONG, J. K.; WOOD; MCLEAN, 1997), permitindo a invasão tecidual por bactérias (BARASCH; COKE, 2007). Assim, os pacientes imuno-deprimidos com infecções gengivas estão mais sujeitos a experimentar episódios de sepse e febre do que aqueles com periodonto saudável (RABER-DURLACHER et al., 2002).

A raspagem e polimento corono-radicular é uma abordagem básica para a manutenção da saúde periodontal, reduzindo o risco de infecção nos períodos de baixa imunológica. Ao compararem uma amostra de pacientes com leucemia aguda que recebeu cuidados periodontais previamente à quimioterapia com outra que não, Greenberg et al. (1982) suspeitaram de septicemia por origem bucal em 25% dos pacientes do primeiro grupo e em 77% do segundo. A remoção de placa e cálculo das superfícies dentárias traz benefícios quando realizada antes do início da terapêutica oncológica, porém deve ser repetida sempre que necessário ao longo do tratamento, pois não há associação do procedimento com o aumento do risco de febre e bacteremia (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001). Visto que o quimioterápico promove uma depressão imunológica transitória após sua administração, os procedimentos periodontais devem ser feitos no intervalo entre a recuperação e o novo ciclo da quimioterapia (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001). Além disso, o uso prolongado de quimioterápicos e antibióticos para controle das infecções secundárias pode, consequentemente, alterar a microbiota bucal e também levar ao desenvolvimento ou manutenção da mucosite oral (BARASCH; COKE, 2007).

A ocorrência de mucosite oral é uma das complicações mais frequentes da radioterapia e quimioterapia. Trata-se de um tipo de inflamação resultante de dano secundário do DNA e não-DNA à radiação aos quimioterápicos, e que se manifesta como eritema, ulceração e edema do revestimento mucoso do sistema

digestivo superior. A gravidade de mucosite oral se baseia no grau de ulceração bem como no comprometimento da deglutição. Embora a mucosite de grau 1 e 2 possa resultar em desconforto para os pacientes, a ocorrência de mucosite de graus 3 e 4 é mais relatada na literatura (MURPHY; GILBERT, 2011). Sua média de incidência geral é de 80% nos pacientes recebendo radioterapia, sendo 100% na radioterapia de fracionamento alterado, 97% na radioterapia convencional e 90% na quimioradioterapia (TROTTI et al., 2003). Pacientes com mucosite oral apresentam diversas condições que prejudicam muito a qualidade de vida, incluindo dor intensa, disfagia, dificuldade de deglutição consequente e perda de peso, sendo que esta debilitação pode demandar a interrupção do tratamento oncológico e, assim, comprometer a cura (VERA-LLONCH et al., 2006; MURPHY; GILBERT, 2011).

A mucosite oral tem sido considerada como o principal fator de risco ao desenvolvimento de bacteremia, podendo até mesmo levar ao choque séptico (ELTING; BODEY; KEEFE, 1992; RUESCHER et al., 1998). Esta preocupação se dá principalmente nos tratamentos quimioterápicos, já que a radioterapia nem sempre está relacionada à imunossupressão (BARASCH; COKE, 2007). Considerando a variedade de microorganismos presentes no meio bucal, uma ruptura da integridade do tecido epitelial merece grande atenção, já que se torna uma via de acesso aos linfonodos locais e à corrente sanguínea (RUESCHER et al., 1998). Assim, um parâmetro que pode influenciar a severidade da mucosite é a presença de DP, graças a sua natureza infecto-inflamatória (EPSTEIN et al., 2012). Variados estudos indicam que a severidade, frequência e duração da mucosite podem ser reduzidas ao se promover uma adequação bucal prévia ao regime de mielossupressão (SONIS; KUNZ, 1988; BOROWSKI et al., 1994; SANTOS et al., 2011; CORACIN et al., 2013; GURGAN et al., 2013; FERNANDES, L. L. et al., 2014). Desta forma, além de diminuir a morbidade, o controle periodontal também contribui para a redução do tempo e gastos de internação.

Elting et al. (2003) avaliaram em um estudo retrospectivo 599 pacientes submetidos à mielossupressão induzida por quimioterápicos. Manifestações de mucosites estiveram presentes em 37% dos 1236 ciclos de quimioterapia. Infecções também foram mais frequentes na sua presença do que na ausência (73% vs 36%; $p < 0.0001$). Além disso, a média de hospitalização foi de 4, 6 e 12 dias para ausência de mucosite, mucosite oral e mucosite gastrointestinal, respectivamente. Já

Ruescher et al. (1998) observaram uma diferença de 6 dias a menos na ausência de ulcerações orais.

Embora seja fundamental esta manutenção da saúde do periodonto, as influências do tratamento oncológico durante e após a sua administração contribuem para uma higiene oral deficitária. O controle de placa do paciente oncológico pode ser prejudicado por um quadro de hipossalivação. A xerostomia é uma das queixas mais reportadas por pacientes após a radioterapia em carcinomas de nasofaringe (POW et al., 2003). A radiação age dramaticamente quando incidida sobre as glândulas salivares, resultando em um decréscimo no volume de saliva. A ação glandular já se torna debilitada desde o início do tratamento, podendo recuperar sua função alguns meses após seu fim. No entanto, pacientes tratados com mais de 50 Gy normalmente não tem seu fluxo salivar normalizado (BARASCH; COKE, 2007; SPEKSNIJDER et al., 2010). Este quadro de salivação reduzida associado ao aumento do acúmulo de placa e alterações na microbiota bucal beneficia a progressão da DP (LEUNG et al., 1998).

Somando-se a isto, a ocorrência de trismo pode comprometer a escovação dental. A restrição na abertura bucal é decorrente da fibrose da musculatura empregada nos movimentos mandibulares, sendo observada entre 21% a 30% dos pacientes com carcinoma nasofaríngeo irradiados (POW et al., 2003).

2.6.3 Após o tratamento oncológico

Encerrado o tratamento oncológico, os pacientes que receberam quimioterapia tendem a apresentar complicações com menos frequência e severidade conforme se recuperam da supressão hematopoiética. Já aqueles que passaram por sessões de radioterapia na região de cabeça e pescoço poderão manifestar complicações ao longo da vida (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001; BARASCH; COKE, 2007). Como mostrado por Yusuf e Bakri (1993), altas incidências da radiação sobre o periodonto podem levar ao aumento do nível de inserção, da perda óssea e do risco de osteoradionecrose.

A osteoradionecrose é uma entidade que exige grandes cuidados e pode ter seu desenvolvimento relacionado a dentes irradiados com comprometimento periodontal (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001). A irradiação do periodonto torna-o mais vulnerável à infecção e reduz sua vascularização e potencial de reparo,

favorecendo a instalação da osteoradionecrose (MARQUES; DIB, 2004). Sua incidência pode chegar aos 8,6 a 22,9% dependendo do regime da radioterapia utilizado (NIEWALD et al., 1996).

Katsura et al. (2008) acompanharam por 3 anos após o fim da radioterapia para CCP 39 pacientes com área de irradiação envolvendo dentes. Destes, 6 sofreram osteoradionecrose e 33 não. Não havia diferença significativa entre os que desenvolveram a lesão e os que não quanto à profundidade de sondagem e índice de placa antes do início da radioterapia. No entanto, estes valores se tornaram significativamente piores no grupo que desenvolveu a osteoradionecrose após a radioterapia. Assim, os autores sugerem que a prevenção do desenvolvimento da DP ao longo do tratamento oncológico minimiza os riscos da osteoradionecrose. Outro ponto levantado é a importância da adequação prévia à radioterapia, onde recomendam a extração de dentes com profundidades de sondagem superior a 5-6 mm como medida preventiva. Visto que o potencial deletério da radioterapia é cumulativo com o passar do tempo, considera-se a janela entre 3 e 6 meses após fim da radioterapia a última oportunidade de realizar procedimentos dentários invasivos com menor risco de osteoradionecrose (BARASCH; COKE, 2007). Desta forma, é recomendada uma abordagem preventiva, incluindo um controle de placa e ponderação nas exodontias após o início da radioterapia, quando não realizadas idealmente antes do tratamento (EPSTEIN et al., 2012).

Pow et al. (2003) compararam em um estudo transversal sobreviventes de carcinoma nasofaríngeo (n=38), pacientes recém diagnosticados com a doença (n=40) e indivíduos saudáveis (n=31). Nos sobreviventes, foi notada maior xerostomia (92%, $p<0.01$) e trismo (29%, $p<0.01$) do que demais. Quanto às medidas periodontais (Índice Periodontal Comunitário e perda de inserção), nenhuma diferença foi observada entre os três grupos. Os autores interpretaram os achados periodontais como um possível reflexo da assistência odontológica que os pacientes receberam durante o tratamento, incluindo a extração de dentes periodontalmente comprometidos antes da radioterapia. No entanto, outros autores conseguiram observar em seus estudos um comprometimento do tecido periodontal decorrente da radioterapia.

Marx e Johnson (1987) listam seis eventos teciduais relacionados a danos da irradiação em função do tempo: hiperemia, inflamação, trombose, perda celular,

hipovascularização e fibrose. Este cenário favorece uma perda de inserção progressiva e comprometimento periodontal. Ao avaliar paciente antes, 6 e 8 meses após a radioterapia na região de cabeça e pescoço (n=27), Marques e Dibs (2004) observaram que 70,3% deles apresentaram perda no nível de inserção, sendo 92% das ocorrências em mandíbula.

Epstein et al. (1998) acompanharam 10 pacientes ao longo de uma média de 6,01 anos que receberam campos de irradiação unilateralmente e incluindo parte de sua dentição. Os dados obtidos indicaram que mais dentes foram extraídos por causa DP na área irradiada do que na oposta. Os dentes na região irradiada apresentaram profundidade de sondagem aumentada em 0,82 mm, enquanto na porção não irradiada o aumento foi de 0,40 mm ($p=0.05$). Uma situação desfavorável nos dentes irradiados também foi notada quanto às recessões vestibulares (1,88 mm vs. 1,16 mm; $p=0.001$) e linguais (2,10 mm vs. 0,91 mm; $p=0.05$), ao nível de inserção (2,81 mm vs. 1,43 mm; $p=0.003$) e ao aumento da mobilidade dentária ($p=0.02$).

Ammajan et al. (2013) também avaliaram as alterações dos índices periodontais em dentes superiores (n=29) e inferiores (n=26) antes e após a radioterapia. Observou-se que o índice de higiene oral, nível clínico de inserção e a recessão gengival estavam significativamente aumentados no segundo momento. Apenas a profundidade de sondagem não apresentou diferença entre os dois pontos temporais.

Para se tratar áreas periodontalmente comprometidas em pacientes irradiados em cabeça e pescoço, é importante o conhecimento prévio do mapa da irradiação. Estudos apontam que havendo necessidade, a realização de cirurgias periodontais em dentes dentro da área irradiada é possível, sendo um procedimento mais tolerado do que a exodontia (EPSTEIN; STEVENSON-MOORE, 2001). Assim, o status periodontal deve ser acompanhado antes e após o tratamento antineoplásico, sendo obrigação do cirurgião-dentista como membro de uma equipe oncológica enfatizar a importância dos hábitos de higiene e a saúde oral a fim de estabilizar a DP e contribuir para uma melhor qualidade de vida do indivíduo com câncer.

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

Objetivo primário

O objetivo primário deste estudo é investigar a possível associação entre câncer na região de cabeça e pescoço e doença periodontal por meio de análise investigativa clínica.

Objetivos secundários

Os objetivos secundários deste estudo são:

- Investigar a associação entre parâmetros clínicos de doença periodontal e câncer na região de cabeça e pescoço, antes e depois da terapia anti-neoplásica (ressecção cirúrgica, quimioterapia e/ou radioterapia);
- Investigar a associação entre fumo e etilismo e câncer na região de cabeça e pescoço;
- Investigar a condição periodontal de pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço antes e depois da terapia anti-neoplásica;
- Determinar o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde oral nos grupos teste, antes e depois do tratamento anti-neoplásico, e controle;
- Investigar se as condições periodontais podem ser consideradas como fator de risco ao desenvolvimento ou progressão do câncer de cabeça e pescoço, bem como investigar seus valores diagnósticos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo;
- Investigar a associação entre parâmetros clínicos de doença periodontal e carcinoma espinocelular (CEC) na região de cabeça e pescoço;
- Investigar a associação entre fumo e etilismo e CEC na região de cabeça e pescoço;
- Avaliar a condição periodontal de pacientes com CEC na região de cabeça e pescoço.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FOB-USP sob o número CAAE 43830314.5.0000.5417 (Anexo A).

Foram convidados para integrar o grupo teste pacientes em atendimento na Clínica Multidisciplinar da FOB-USP, sob a coordenação do Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos, do Departamento de Estomatologia, Patologia e Cirurgia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, onde é realizado tratamento odontológico de pacientes oncológicos. Estes pacientes são encaminhados para o acompanhamento odontológico majoritariamente pela FAMESP (Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP e Hospital Estadual, Bauru, São Paulo) e pela Fundação Amaral Carvalho (Jaú, São Paulo), mas a instituição é aberta ao público em geral.

O grupo controle foi formado por indivíduos sistemicamente saudáveis selecionados a partir do Setor de Triagem da FOB-USP.

Previamente à inclusão no estudo, os potenciais participantes foram informados quanto aos seus objetivos e sua natureza verbalmente e por escrito. Aqueles que concordaram com a participação assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B), tendo garantido seu direito ao tratamento mesmo se decidissem, a qualquer momento, não mais participar da pesquisa.

4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos nos grupos teste pacientes apresentando diagnóstico de CCP, de ambos os sexos, de qualquer raça, com 18 anos de idade ou mais submetidos ou não a tratamento radioterápico e quimioterápico. Todos os pacientes encaminhados para tratamento odontológico previamente ao início do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico ou em controle pós-tratamento oncológico na clínica Multidisciplinar da FOB-USP foram convidados a participar do estudo.

No grupo controle foram incluídos pacientes sistemicamente saudáveis de ambos os sexos, qualquer raça e com 18 anos ou mais. O convite dos participantes foi feito de forma consecutiva conforme a data de entrada no setor de Triagem da FOB-USP e visando parear gênero e idade entre os grupos.

4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos dos grupos teste pacientes com menos de 18 anos de idade, gestantes, doentes terminais, desdentados totais ou pacientes que não desejaram participar do estudo. Para o grupo controle, foram excluídos desdentados totais, aqueles com história de tratamento periodontal recente (< 12 meses), uso de antibióticos (< 6 meses), usuários de medicamentos com influência nos tecidos periodontais (anti-convulsivantes, bloqueadores de canais de cálcio, ciclosporina, bisfosfonatos, contraceptivos à base de hormônios, corticóides), gestantes e pacientes requerendo profilaxia antibiótica prévia a procedimentos invasivos (ex.: história de endocardite bacteriana).

4.3 Diagnóstico de câncer

O diagnóstico de câncer foi realizado pela equipe médica encarregada do tratamento oncológico, responsável por referenciar o paciente para o acompanhamento odontológico.

4.4 Questionário de qualidade de vida, anamnese e exame clínico

Na primeira consulta, todos os pacientes foram submetidos à anamnese, foram examinados clinicamente e responderam a questionário auto aplicável de qualidade de vida relacionada à saúde oral (OHIP-14) (Anexo C). Este questionário é uma ferramenta para avaliar a percepção do indivíduo sobre o impacto de desordens orais em seu bem estar, trazendo uma análise global e uma fragmentária por meio da investigação de sete dimensões: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e desvantagem social. Cada dimensão é formada por duas perguntas cujas respostas são codificadas em uma escala de 0 a 4, sendo: 0= nunca; 1= dificilmente; 2= às vezes; 3= quase sempre; 4= sempre. As pontuações obtidas são multiplicadas por diferentes pesos que refletem a opinião da população sobre a importância de um item em detrimento de seu par em cada dimensão (SLADE, 1997). Assim, após esta compensação, o valor conseguido em cada dimensão varia entre 0-4, e a somatória da pontuação geral entre 0-28. A confiabilidade, validade e precisão do questionário

já foram confirmadas, bem como de suas validações para o português (CASTRO RDE; PORTELA; LEAO, 2007).

4.5 Desenho do estudo

O grupo controle foi formado por 40 pacientes sistemicamente saudáveis, com idade e sexo pareados em relação ao grupo teste. Neste, foram incluídos 40 pacientes com diagnóstico de CCP determinado pela equipe médica responsável (Figura 1). Os pacientes incluídos no grupo teste foram divididos em dois subgrupos, de acordo com a fase de tratamento do câncer:

- Grupo T1: diagnóstico recente de câncer e sem início do tratamento radioterápico e/ou quimioterápico (n=20);
- Grupo T2: em fase de monitoramento pós-radioterapia e/ou quimioterapia (n=20).

Figura 1– Desenho do estudo: estabelecimento dos grupos experimentais e grupo controle.

4.6 Exame clínico periodontal

Todos os pacientes incluídos no estudo (grupos teste e controle) tiveram todos os dentes examinados periodontalmente de acordo com as medidas de profundidade de sondagem, recessão/hiperplasia, nível de inserção clínica, sangramento à sondagem e índice dicotômico de placa por examinador único,

previamente calibrado, com sonda periodontal milimetrada convencional, marcação de Williams, conforme descrito a seguir:

- Profundidade de sondagem (P.S.): definida pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco ou bolsa, em milímetros. A sonda foi introduzida no sulco gengival paralelamente ao longo eixo do dente, com pressão suave de aproximadamente 25g, até notar-se resistência dos tecidos acompanhada de ligeira isquemia do tecido gengival. Na hipótese da posição da margem ficar localizada entre duas marcas contíguas, a maior medida foi tomada (RAMFJORD, 1967);
- Recessão (REC) ou Hiperplasia (HP): considerada a distância em milímetros da margem gengival até a junção cimento-esmalte ou margem de restaurações terapêuticas ou protéticas (quando a JCE não for visível), posicionando-se a sonda periodontal milimetrada o mais paralelamente possível ao longo eixo do dente. Os valores das recessões foram anotados na ficha clínica do paciente com sinal positivo, enquanto as medidas de hiperplasia com sinal negativo;
- Nível de inserção clínica (NIC): distância entre a junção cimento-esmalte ou margem de restaurações terapêuticas ou protéticas (quando a JCE não for visível) e o fundo do sulco ou bolsa formado pela soma em milímetros dos valores da profundidade de sondagem e da recessão ($NIC = P.S. + REC$) ou pela subtração da medida da hiperplasia do total da profundidade de sondagem ($NIC = P.S. - HP$);
- Índice de sangramento gengival (ISG): definido pela presença (1) ou ausência de sangramento gengival (0) após até 10 segundos da remoção da sonda milimetrada do interior do sulco gengival, conforme proposta de (AINAMO; BAY, 1975);
- Índice de placa (IPI): dicotomicamente avaliado conforme a presença (1) ou ausência de placa (0) por meio de avaliação visual, conforme preconizado por (O'LEARY; DRAKE; NAYLOR, 1972).

Os valores da P.S., REC/HIP, NIC e ISG foram tomados em 6 sítios por dente (DV: distovestibular; V: centro da face vestibular; MV: mesiovestibular; DL:

distolingual; L: centro da face lingual; ML: mesiolingual), enquanto o IPI considerou 4 sítios (MV, V, DV e L) (Figura 2). O índice kappa do avaliador para esta avaliação foi de 0,86, 0,88 e 0,91 para P.S., REC/HIP e ISG, respectivamente.

Figura 2– Sítios selecionados para a avaliação periodontal.

4.7 Exame radiográfico

Foram solicitadas a todos os participantes radiografias panorâmicas no momento da primeira consulta. As imagens radiográficas foram obtidas na Clínica de Radiologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP, como parte do atendimento de rotina dos pacientes.

Para mensuração da perda óssea, as imagens foram digitalizadas e analisadas em software para análise de imagens radiográficas (ImageJ. Disponível para download em: <http://imagej.nih.gov/ij/download.html>). A distância em milímetros entre o ponto mais apical da junção cimento-esmalte (JCE) ou margem de restaurações terapêuticas ou protéticas (quando a JCE não fosse visível) e o ponto mais coronal da crista alveolar (CA) nas faces proximais dos dentes presentes foram medidas para determinação da perda óssea alveolar (Figura 3). Esta mensuração resultou na medida JCE-CA. A avaliação foi feita por examinador único, cegado em relação à condição sistêmica dos pacientes e calibrado, com índice kappa de 0,84.

Figura 3– Mensuração radiográfica entre junção cimento-esmalte e crista óssea.

4.8 Desfecho primário

O desfecho primário foi o diagnóstico confirmado de CCP, contando com informações quanto ao tipo e estadiamento do tumor quando fornecidas pela equipe médica responsável pelo tratamento oncológico dos pacientes.

4.9 Medida de exposição: Prevalência, extensão e severidade da doença periodontal

A determinação da prevalência da DP nos participantes do estudo foi realizada de acordo com os critérios de definição de doença periodontal sugeridos pelo Centro de Controle de Doenças (Centers of Disease Control - CDC) conjuntamente com a Academia Americana de Periodontia (AAP) para investigação epidemiológica da doença periodontal (PAGE; EKE, 2007; EKE et al., 2012), sendo adotado um ranqueamento onde:

- Periodontite severa: presença de 2 ou mais sítios interproximais com $NIC \geq 6$ mm em dentes diferentes e 1 ou mais sítios interproximais com $P.S. \geq 5$ mm.
- Periodontite moderada: presença de 2 ou mais sítios interproximais com $NIC \geq 4$ mm (em dentes diferentes) ou 2 ou mais sítios interproximais com $P.S. \geq 5$ mm (também em dentes diferentes);

- Periodontite leve: presença de 2 sítios interproximais ou mais com NIC ≥ 3 mm (em dentes diferentes) e 2 ou mais sítios com P.S. ≥ 4 mm ou 1 sítio com P.S. ≥ 5 mm.

A determinação da prevalência total foi resultado da soma dos casos de periodontite leve, moderada e severa.

A severidade da DP foi considerada como média de perda de inserção e profundidade de sondagem, enquanto que a extensão da periodontite foi relatada por meio da porcentagem de sítios afetados (EKE et al., 2012).

4.10 Tratamento periodontal

Todos os pacientes incluídos no grupo teste receberam tratamento periodontal básico constituído por raspagem e alisamento radicular, polimento e instrução de higiene oral, com objetivo de eliminar os depósitos de placa e cálculo e reduzir a inflamação dos tecidos periodontais. Na sequência, estes participantes tiveram o restante de seu tratamento odontológico realizado na Clínica Multidisciplinar.

Como medidas de instrução de higiene, os participantes foram orientados quanto ao uso de escovas de cerdas macias ou extra-macias, uso do fio dental e, conforme a necessidade do caso, bochechos com solução de clorexidina a 0,12% duas vezes ao dia e utilização de saliva artificial (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2002).

Os pacientes incluídos no grupo controle receberam o mesmo tratamento periodontal básico e na sequência foram encaminhados para tratamento na Faculdade de Odontologia de Bauru- USP, de acordo com a necessidade de cada caso.

4.11 Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente no *software* GraphPad Prism 6.0 para Mac, adotando-se em todos os testes nível de significância de 5%. Os dados foram analisados por métodos descritivos, determinando-se a média $\pm$ desvio-padrão das medidas de P.S., NIC, ISG, IPI,

distância JCE-CA, número de dentes perdidos e idade. As medidas lineares médias de P.S., NIC e distância JCE-CA foram comparadas entre os grupos teste e controle por meio de teste t paramétrico (não pareado), enquanto ISG e IPI foram comparados entre os grupos teste e controle por meio de teste não paramétrico (Mann Whitney). A análise comparativa entre os grupos T1, T2 e controle foi realizada por meio de análise de variância múltipla (ANOVA) pós-teste Tukey para as medidas paramétricas (PS, NIC, número de dentes perdidos e idade) e por meio de Kruskal Wallis pós-teste Dunn para as medidas não paramétricas (ISG, IPI, prevalência e extensão de doença periodontal). A prevalência de gêneros foi investigada por meio do teste Chi-quadrado.

A associação entre câncer (geral) e CEC e os diferentes parâmetros de doença periodontal, fumo e etilismo foram investigados por meio do teste exato de Fischer. A força da associação foi descrita por meio das análises OR e RR. Foram ainda relatados os valores de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo e negativo de cada fator de risco analisado.

O impacto na qualidade de vida relacionado à condição bucal investigado por meio da aplicação do questionário OHIP-14 (geral e domínios ou dimensões) foi analisado estatisticamente pelo método não paramétrico de Mann Whitney (teste vs. controle) e Kruskal Wallis pós-teste Dunn (T1 vs. T2 vs. controle).

5 Resultados

5 RESULTADOS

Neste estudo foram atendidos 40 indivíduos que nunca tiveram câncer e outros 40 acometidos por CCP, sendo 20 destes recrutados antes do início da radioterapia e/ou quimioterapia e 20 após. Com esta amostra foi possível analisar 1.542 dentes (C= 848; T= 694), correspondendo a um total de 9.252 sítios. O tipo de tumor maligno mais prevalente no total do grupo experimental (T) foi o carcinoma espinocelular (CEC), seguido de outros tipos de carcinoma e linfomas (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Tipos de tumores apresentados pelo grupo T conforme diagnóstico fornecido pela equipe médica.

Os sítios mais frequentemente acometidos foram a língua móvel e o assoalho bucal (Gráfico 2). Dentre os pacientes tratados (T2), a maioria realizou radioterapia (Gráfico 3).

Gráfico 2- Sítios tumorais nos pacientes do grupo T, conforme dados fornecidos pela equipe médica.

Gráfico 3- Opções terapêuticas utilizadas no tratamento dos pacientes do grupo T2, conforme dados fornecidos pela equipe médica.

A distribuição quanto à idade, gênero, dentes perdidos, etilismo e tabagismo está descrita na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição da amostra por idade, gênero, número de dentes perdidos, tabagismo e etilismo.

	T1	T2	T (T1 + T2)	C
N	20	20	40	40
Idade (anos)	53,75±16,91	59,00±10,59	56,38±14,18	59,00±11,38
Gênero (%)				
<i>Masculino</i>	75%	85%	80%	82,5%
<i>Feminino</i>	25%	15%	20%	17,5%
Dentes perdidos (n)[†]	9,30±8,163 ^{a,b}	12,00±6,905 ^b	10,65±7,587	6,80±3,831 ^{a*}
Tabagismo (%)				
<i>Tabagista</i>	35%	10%	22,5%	20%
<i>ex-tabagista</i>	15%	50%	32,5%	42,5%
<i>hist..tabagismo[‡]</i>	50%	60%	55%	62,5%
<i>não tabagista</i>	50%	40%	45%	37,5%
Etilismo (%)				
<i>Etilista</i>	35%	10%	22,5%	20%
<i>ex-etilista</i>	5%	35%	20%	5%
<i>hist. etilismo[‡]</i>	40%	45%	42,5%	25%
<i>não etilista</i>	60%	55%	57,5%	75%

[†]histórico de tabagismo: tabagistas + ex-tabagistas

[‡]histórico de etilismo: etilistas + ex-etilistas

^{*}teste t; ANOVA post hoc Tukey: p= 0,0017; letras iguais nas linhas representam ausência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, enquanto que letras diferentes representam diferenças significantes entre os grupos; * teste t (T vs. C): p= 0,0054

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com relação à idade (p= 0.28) e gênero (p= 0.99).

Já quanto ao número de dentes perdidos, houve diferenças significantes entre os grupos teste e controle (p= 0.0054; teste t não pareado). A análise por meio de ANOVA pós-teste Tukey demonstrou diferenças significantes entre o grupo T2 e o grupo C (p< 0.05). Contudo, não foram notadas diferenças significantes entre T1 vs. T2 e entre T1 vs. C (Gráfico 4).

Gráfico 4- Número de dentes perdidos nos grupos T1, T2, T e C (média $\pm$ desvio-padrão). Houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos T vs. C (*; $p=0.0054$ – teste t não pareado) e entre o grupo T2 vs. C (**; $p=0,0017$; ANOVA pós-teste Tukey).

Não houve diferenças entre os grupos T e C quanto ao número de indivíduos com histórico de tabagismo e não tabagistas ($p=0,81$; teste exato de Fischer), bem como com histórico de etilismo e não-etilistas ($p=0,15$; teste exato de Fischer), conforme demonstrado, respectivamente, nos Gráficos 5 e 6. O tempo de abstinência dos ex-usuários de tabaco e álcool está demonstrado na Tabela 2.

Gráfico 5– Percentual de fumantes e ex-fumantes vs. não fumantes nos grupos T e C ($p=0,81$; teste exato de Fischer).

Gráfico 6- Percentual de etilistas e não etilistas nos grupos T e C ($p=0,15$; teste exato de Fischer).

Tabela 2: Tempo de abstinência de ex-usuários de tabaco e álcool.

	T1	T2	T (T1 + T2)	C
Ex-fumantes [% (n)]				
0-9 anos	80,00% (4)	76,92% (10)	77,77% (14)	5,88% (1)
10-19 anos	0	15,38% (2)	11,11% (2)	11,76% (2)
≥ 20 anos	20,00% (1)	7,69% (1)	11,11% (2)	82,35% (14)
Ex-etilistas [% (n)]				
0-9 anos	0	42,85% (3)	37,50% (3)	50,00% (1)
10-19 anos	0	57,14% (4)	50,00% (4)	0
≥ 20 anos	100% (1)	0	12,50% (1)	50,00% (1)

Nesta amostra, o histórico de tabagismo não foi associado ao desenvolvimento do CCP (OR= 1,24; 95% CI: 0,49 – 3,13), havendo baixos valores de especificidade (0,375; 95% CI 0,22 – 0,54) e sensibilidade (0,67; 95% CI: 0,50 – 0,81). O mesmo foi notado quanto ao histórico de etilismo (OR= 2,21; 95% CI 0,85 – 5,74), também com baixa especificidade (0,75; 95% CI 0,58 – 0,87) e sensibilidade (0,42; 95% CI 0,27 – 0,59).

Os resultados obtidos durante a avaliação clínica da condição periodontal estão organizados na Tabela 3. O grupo teste apresentou quantidade significativamente maior de placa do que o grupo controle (Mann Whitney; $p=0.0002$). A análise de comparação múltipla pelo método não paramétrico de Kruskal Wallis mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p=0.0003$). O teste complementar de Dunn mostrou diferenças significantes entre os grupos T2 e C ($p<0.05$); porém não houve diferenças significantes entre os grupos T1 vs. T2 e T1 vs. C. O grupo T apresentou mais perda de altura do osso alveolar interproximal do que o grupo C, representado por valor JCE-CA aumentado ($p=0.007$; teste t).

Não houve diferenças entre os grupos nos demais parâmetros periodontais investigados.

Tabela 3: Parâmetros periodontais observados nos grupos T1, T2, T e C.

	T1	T2	T	C	P (T vs. C)
IPI (%)[*]	45.55±24.23 ^{a,b}	58.92±25.98 ^b	52.24±25.70	32.18±18.12 ^a	0.0002 ^{&}
ISG (%)^{**}	20.06±13.10	16.64±11.19	18.35±12.15	15.20±13.18	0.08 ^{&}
P.S. (mm)^{***}	2.08±0.54	1.99±0.57	2.04±0.08	1.95±0.09	0.51 [#]
P.S.I.[†] (mm)^{****}	2.28±0.61	2.20±0.83	2.24±0.11	2.08±0.10	0.29 [#]
NIC (mm)[†]	2.82±1.02	2.92±1.05	2.87±0.16	2.59±0.15	0.21 [#]
NICI.[†] (mm)^{††}	2.92±1.02	3.04±1.39	2,98±0,19	2,63±0,15	0.14 [#]
JCE-CA (mm)⁺⁺⁺	4.46±1.29	4.50±1.47	4.48±0.21	3.69±0.18	0.007 [#]

[†] Medidas interproximais

[&] Mann Whitney; [#] teste t não pareado

^{*} comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo método não paramétrico de Kruskal-Wallis pós-teste Dunn (p= 0.0003): letras diferentes na linha representam diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (p< 0.05); letras iguais nas linhas representam ausência de diferenças significantes entre os grupos

^{**} comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo método não paramétrico de Kruskal Wallis (p= 0.17)

^{***} comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo teste ANOVA (p= 0.71)

^{****} comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo teste ANOVA (p= 0.55)

[†] comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo teste ANOVA (p= 0.44)

^{††} comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo teste ANOVA (p= 0.33)

⁺⁺⁺ comparação múltipla entre T1, T2 e C pelo teste ANOVA pós-teste Tukey (p= 0.02)

A presença de distância JCE-CA média ≥ 4 mm foi mais prevalente no grupo T do que no C (p= 0,03; teste exato de Fischer) (Gráfico 7). Também houve associação entre a presença de JCE-CA média ≥ 4 mm e risco de desenvolvimento de câncer na região de cabeça e pescoço (OR= 2,91; 95% CI: 1.14 – 7.39), com valores moderados de sensibilidade (0,52; 95% CI: 0,36 – 0,68) e moderadamente altos de especificidade (0,72; 95% CI: 0,56 – 0,85).

Gráfico 7- Número de pacientes apresentando JCE-CA $\geq$ ou $<$ 4 mm nos grupos T e C ($p= 0.039$; teste exato de Fischer).

Também não houve diferenças na prevalência de doença periodontal moderada a severa entre os grupos teste e controle ($p= 1.0$; teste exato de Fischer) (Tabela 4), nem associação entre prevalência de doença periodontal e câncer na região de cabeça e pescoço (OR= 1,00; 95% CI: 0,23 – 4,31), havendo altos valores de sensibilidade (0,90; 95% CI: 0,76 – 0,97) e baixos de especificidade (0,10; 95% CI: 0,02 – 0,23).

Por outro lado, houve diferenças estatisticamente significantes na extensão de sítios com doença periodontal entre os grupos teste e controle ($p= 0.0473$; Mann Whitney), porém sem diferenças entre T1 e T2 ($p= 0.95$; Mann Whitney), o que indica que pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço apresentam maior extensão (maior número de sítios) com doença periodontal (Tabela 4). Existiram diferenças significativas entre os grupos no acometimento de doença periodontal em $\geq 50\%$ dos sítios ($p= 0.03$; teste exato de Fischer) conforme ilustrado no Gráfico 8. Houve associação entre presença de doença periodontal $>50\%$ dos sítios e desenvolvimento de câncer na região de cabeça e pescoço (OR= 5,12; 95% CI: 1,76 – 14,91), com valores relativamente baixos de sensibilidade (0,47; 95% CI: 0,31 – 0,63) e altos de especificidade (0,85; 95% CI: 0,70 – 0,94). Esses dados indicam que a extensão da doença periodontal em 50% ou mais dos sítios presentes na cavidade bucal é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer na região de cabeça e pescoço.

Tabela 4: Prevalência e extensão da DP nos grupos do estudo.

	T1	T2	T (T1 + T2)	C
Prevalência (%)				
<i>Sem e leve</i>	15%	5%	10%	10%
<i>Moderada</i>	45%	65%	55%	55%
<i>Severa</i>	40%	30%	35%	35%
Extensão (%)⁺⁺	48,59±28,50	49,12±24,91	48,86±26,42	36,45±20,71

⁺⁺ Mann Whitney (p=0,04)

Gráfico 8- Número de pacientes com extensão de doença periodontal em $\geq 50\%$ dos sítios ou em $< 50\%$ dos sítios nos grupos T e C (p= 0.0033; teste exato de Fischer).

A possível associação entre etilismo e fumo, prováveis fatores de risco ao câncer de boca e orofaringe, e a doença periodontal foi investigada por meio do teste exato de Fischer no grupo controle. Os resultados obtidos não mostraram associação significativa entre etilismo e doença periodontal (p= 0.55) ou entre fumo e doença periodontal (p= 0.62). Os resultados obtidos estão descritos na Tabela 5, a seguir:

Tabela 5: Associação entre doença periodontal, fumo e etilismo no grupo controle (teste exato de Fischer).

	Etilismo	Fumo
p	0.55	0.62
RR (95% CI)	1.15 (1.00; 1.32)	1.06 (0.84; 1.33)
OR (95% CI)	3.56 (0.17; 72.25)	1.76 (0.22; 14.09)
Sensibilidade (95% CI)	0.27 (0.14; 0.45)	0.63 (0.46; 0.79)
Especificidade (95% CI)	1.00 (0.39; 1.00)	0.50 (0.06; 0.93)
Valor predictivo + (95% CI)	1.0 (0.69; 1.00)	0.92 (0.73; 0.99)
Valor predictivo – (95% CI)	0.13 (0.03; 0.30)	0.13 (0.01; 0.40)
LR	3.81	1.27

RR- risco relativo; OR- razão lógica; LR- *likelihood ratio* (razão de probabilidade)

Considerando que o CEC foi o tipo de tumor maligno mais prevalente na amostra estudada e que tem relação direta com as condições bucais, a associação entre CEC e doença periodontal foi investigada. Na Tabela 6 estão descritas as principais características do grupo de pacientes apresentando CEC comparativamente ao grupo controle saudável sistemicamente. Os resultados obtidos demonstraram diferenças significantes ($p < 0.05$) entre os grupos CEC e controle relativamente ao número de dentes perdidos, extensão de doença periodontal, índice de placa e perda óssea.

Tabela 6: Características do grupo de pacientes apresentando CEC na região de boca e orofaringe.

Parâmetro	Média $\pm$ d.p.	p (vs. controle)
Idade	56.24 $\pm$ 2.84	0.41*
Dentes perdidos (n)	10.24 $\pm$ 1.61	0.02*
Extensão doença periodontal (%)	50.82 $\pm$ 23.90	0.04**
IPI (%)	50.28 $\pm$ 22.53	0.0019**
ISG (%)	19.17 $\pm$ 10.95	0.08**
P.S. (mm)	2.15 $\pm$ 0.49	0.23*
P.S.I* (mm)	2.41 $\pm$ 0.74	0.09*
NI (mm)	3.02 $\pm$ 1.03	0.13*
NI* (mm)	3.22 $\pm$ 1.32	0.05*
JCE-CA (mm)	4.80 $\pm$ 1.44	0.0033*

* Medidas interproximais

* teste t não pareado; ** Mann-Whitney

Não houve, de acordo com o teste exato de Fischer, associação entre doença periodontal e fumo (0.28) ou etilismo ($p = 0.38$) no grupo de pacientes apresentando CEC (Tabela 7).

Tabela 7: Associação entre doença periodontal vs. fumo e vs. etilismo no grupo de pacientes com CEC.

	Etilismo	Fumo
p	0.38	0.28
RR (95% CI)	1.14 (0.87; 1.48)	1.20 (0.83; 1.71)
OR (95% CI)	5.40 (0.19; 149.9)	8.45 (0.29; 240.00)
Sensibilidade (95% CI)	0.65 (0.40; 0.84)	0.75 (0.50; 0.91)
Especificidade (95% CI)	1.00 (0.02; 1.00)	1.00 (0.02; 1.00)
Valor predictivo + (95% CI)	1.00 (0.75; 1.00)	1.00 (0.78; 1.00)
Valor predictivo – (95% CI)	0.12 (0.003; 0.52)	0.16 (0.004; 0.641)

Os valores obtidos no OHIP-14 indicaram que o câncer na região de cabeça e pescoço teve impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (domínios de limitação funcional, dor física, incapacidade social, desvantagem social e total), conforme descrito na Tabela 8. O tratamento anti-neoplásico também exerceu impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (domínios de limitação funcional, incapacidade social e total), também descrito na Tabela 8, a seguir.

Tabela 8: Valor global e nas sete dimensões do OHIP-14 dos grupos do estudo.

	T1	T2	P (T1 vs. T2)	T	C	p* (T vs. C)
Limitação funcional ¹	1,25±1,02 ^a	2,34±1,16 ^b	0.0058	1,79±0,19	0,68±0,14 ^a	< 0.0001
Dor física ²	1,96±1,07	2,26±1,33	0.41	2,11±1,20	1,49±1,23	0.02
Desconforto psicológico ³	1,98±1,35	1,87±1,27	0.70	1,92±1,30	1,53±1,13	0.16
Incapacidade física ⁴	1,51±1,30	1,43±1,44	0.72	1,47±1,36	1,01±1,09	0.16
Incapacidade psicológica ⁵	0,78±0,71	1,17±0,96	0.23	0,97±0,86	0,96±0,87	0.86
Incapacidade social ⁶	1,38±1,10	1,26±1,00	0.66	1,32±1,04	0,80±1,04	0.01
Desvantagem social ⁷	1,27±1,23	1,45±1,24	0.65	1,36±1,22	0,86±1,16	0.03
Total ⁸	10,15±4,84 ^a	10,75±5,75 ^b	0.63	10,45±5,25	7,35±5,69 ^a	0.0092

* Mann Whitney

¹ Kruskal Wallis pós-teste Dunn: $p < 0.0001$. Letras iguais na linha representam ausência de diferenças significantes entre os grupos T1, T2 e C; letras diferentes na linha representam diferenças significantes ($p < 0.05$) entre os grupos T1, T2 e C

² Kruskal Wallis pós-teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = 0.056$

³ Kruskal Wallis pós teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = 0.34$

⁴ Kruskal Wallis pós teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = 0.34$

⁵ Kruskal Wallis pós teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = 0.44$

⁶ Kruskal Wallis pós-teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = \mathbf{0.03}$

⁷ Kruskal Wallis pós teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = 0.10$

⁸ Kruskal Wallis pós teste Dunn (T1 vs. T2 vs. C): $p = \mathbf{0.03}$.

Letras iguais na linha representam ausência de diferenças significantes entre os grupos T1, T2 e C; letras diferentes na linha representam diferenças significantes ($p < 0.05$) entre os grupos T1, T2 e C.

Considerando apenas o impacto na qualidade de vida relacionada à saúde bucal nos casos de CEC em região de boca e orofaringe, não foram observadas diferenças significantes com relação ao grupo C, com exceção do domínio “limitação funcional”, onde o impacto negativo foi significativamente maior no grupo com a doença (Tabela 9).

Tabela 9: Impacto do CEC na qualidade de vida relacionada à saúde bucal (vs. controle).

	Média ± d.p.	p (Mann Whitney)
OHIP-14	9.86 ± 5.29	0.08
Limitação funcional	1.90 ± 1.34	0.0003
Dor física	1.99 ± 1.39	0.14
Desconforto psicológico	1.79 ± 1.26	0.43
Incapacidade física	1.32 ± 1.43	0.58
Incapacidade psicológica	0.79 ± 0.71	0.47
Incapacidade social	1.23 ± 1.04	0.07
Desvantagem social	1.22 ± 1.12	0.18

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre a DP e o CCP através da comparação clínica dos parâmetros periodontais de indivíduos livres do câncer e de pacientes com CCP antes e após o tratamento anti-neoplásico. Além disto, avaliou-se a associação do tabagismo e do etilismo com estas doenças e o impacto que a condição bucal exercia sobre a qualidade de vida dos participantes. Os resultados obtidos sugeriram uma possível associação entre a periodontite e o CCP.

A intenção de pareamento quanto a gênero e idade que guiou o recrutamento dos participantes saudáveis garantiu que estas características demográficas não apresentassem diferenças significantes entre os grupos controle e experimentais (T, T1 e T2). Ainda, a proporção manteve-se ao confrontar os subgrupos T1 e T2. A distribuição quanto ao gênero foi em sua maioria masculina, estando de acordo com o encontrado na literatura quanto à incidência do CCP (SIMARD; TORRE; JEMAL, 2014). Com relação à idade dos participantes, a média em anos do grupo T foi de $56,38 \pm 14,18$ (20-80). Este deslocamento para uma faixa etária mais velha é comum na manifestação da doença, acometendo tipicamente maiores de 45 anos (MAJCHRZAK et al., 2014). No entanto, nas últimas décadas observou-se um aumento na incidência destas neoplasias em jovens adultos, normalmente descritos como aqueles entre os 18 e 45 anos (SHIBOSKI; SCHMIDT; JORDAN, 2005; MAJCHRZAK et al., 2014).

Estudos apontam que a representação deste nicho etário pode variar conforme a idade de corte utilizada como critério. Assim, jovens adultos com menos de 45 anos podem corresponder a 6,7% dos CEC de cabeça e pescoço, reduzindo o valor para 0,4-3,6% se a marca considerada for até os 40 anos (TONER; O'REGAN, 2009). Em nosso estudo, 17,5% (7/40) dos pacientes desenvolveram CCP antes dos 45 anos, sendo que aproximadamente 71,43% (5/7) destes não relataram histórico de tabagismo ou etilismo.

Já foi sugerido que a carcinogênese é desencadeada por painéis de fatores de risco distintos conforme a idade do indivíduo, visto que há diferenças comportamentais e orgânicas que influenciam a exposição e a resposta aos agentes carcinogênicos (TONER; O'REGAN, 2009; MAJCHRZAK et al., 2014). Não diferente, a questão etária parece influir sobre a associação entre DP e as manifestações

neoplásicas, assumindo uma representação de risco mais significativa em idades avançadas (ARORA et al., 2010). Um maior tempo de exposição aos agentes carcinogênicos decorrente do processo infecto-inflamatório poderia ser um fator contribuinte para esta situação. Vale considerar que por si só a DP mantém uma relação de risco com a progressão da idade (EKE et al., 2012) e que o próprio envelhecimento é um fator de risco para mudanças epigenéticas (FRAGA et al., 2005). Desta forma, os valores observados em nossos resultados podem ter sofrido alguma influência menor deste percentual considerável de jovens adultos incluídos no grupo T.

Grande parte das análises epidemiológicas que investigaram a existência de uma relação entre DP e CCP basearam-se no uso de questionários autoaplicáveis sobre perda dentária, histórico de tratamento, hábitos de higiene e condição bucal para indiretamente avaliar a periodontite. Embora a utilização de questionários seja uma alternativa viável para coleta de dados, a maneira como são endereçados ao paciente e a bagagem cultural do entrevistado podem influenciar as respostas (BLICHER; JOSHIPURA; EKE, 2005). Buhlin et al. (2002) verificaram a concordância entre questionário e exame clínico e notaram divergências quanto à percepção da saúde periodontal. Os dados obtidos em exames orais concluíram que apenas 63% dos indivíduos sabiam se possuíam sangramento gengival ou não e 76% se possuíam bolsa periodontal ou não. Já o relato da presença ou ausência de mobilidade dentária não encontrou correlação clínica. Por outro lado, Gilbert et al. (1999) encontraram especificidade de 92% quanto à mobilidade auto relatada comparada ao exame clínico, porém com sensibilidade baixa para predizer a DP devido a este quadro se manifestar em estágios mais severos da doença. Assim, os questionários estão sujeitos a entregar informações menos precisas sobre o comprometimento periodontal quando comparados ao exame clínico, mas o seu uso pode ser útil em estudos epidemiológicos acerca da saúde do periodonto (BUHLIN et al., 2002).

Por outro lado, o auto relato do número de dentes perdidos ou preservados em boca sugere uma maior precisão. Douglass et al. (1991) obtiveram um coeficiente de correlação de 0,97 entre a mensuração clínica e o auto relato. Buhlin et al. (2002), por sua vez, notaram uma diferença média de $1,4 \pm 1,7$ dentes entre as duas medidas. Certo grau de discordância é esperado, visto que agenesias,

supranumerários, terceiros molares e a própria confusão do entrevistado podem mascarar o resultado.

A utilização do número de dentes perdidos para avaliar indiretamente a DP é uma abordagem bastante empregada na literatura epidemiológica que investiga uma associação com o CCP. O respaldo para esta prática está no fato de que em uma população mais velha, como geralmente é o público afetado por estas neoplasias, a DP é a principal causadora de perdas dentárias (PAPAPANOU, 1996), ao passo que a cárie mantém esta relação causal em pacientes mais jovens (CHAUNCEY; GLASS; ALMAN, 1989). Contudo, não é possível caracterizar a perda dentária exclusivamente como um histórico da periodontite em populações de idade avançada. Phipps e Stevens (1995) investigaram os dados de pacientes entre 40-69 anos submetidos à extração ao longo de um ano, resultando em uma amostra de 839 registros. Dos procedimentos, pouco mais de 51% foram realizados devido a DP, 35,4% devido à cárie, 9,5% por uma combinação de ambos e 3,5% por outras razões. Assim, é correto dizer que a perda dentária é o desfecho de uma série de eventos ocorridos ao longo da vida do indivíduo e sua relação com a DP pode ser confundida por inúmeros de fatores, como o autocuidado, acesso ao tratamento, nível e qualidade do tratamento recebido e fatores socioeconômicos (MEYER et al., 2008; DIVARIS et al., 2010). Desta forma, a despeito de seu emprego rotineiro, este critério não é o ideal para espelhar a ação da DP. No entanto, seu uso pode ser considerado uma boa ferramenta para compreender o papel da saúde bucal geral no contexto do câncer (MEYER et al., 2008).

Em nosso estudo, foram observadas diferenças significantes no número de dentes perdidos entre os grupos C e T2 [$6,800 \pm 3,831$ (0-18) vs $12,000 \pm 6,905$ (0-23); $p < 0,05$], mas não entre T1 [$9,300 \pm 8,163$ (0-24)] e C ou T1 e T2. Ao contrário do nosso resultado, os estudos Bundgaard et al. (1995), Hiraki et al. (2008) e Marshall et al. (1992), que avaliaram pacientes com CCP pré tratamento, elencaram a perda dentária auto relatada como um fator de risco para a doença, mesmo em modelos ajustados para fatores de confusão. O mesmo não foi notado por Divaris et al. (2010), onde a significância se perdeu após o controle das covariáveis. Talvez a diferença nestas conclusões tenha se dado pelos autores do último estudo citado terem formulado seu questionário com perguntas sobre “histórico de mobilidade” e “mobilidade dentária patológica, não resultante de trauma”, ao invés de apenas

computar os dentes perdidos, eliminando o possível viés de perda por cárie, trauma ou outro fator.

Já por meio de uma investigação clínica direta, o fator de risco da perda dentária no CCP também foi notado por Ansai et al. (2013), Garrote et al. (2001), Rosenquist et al. (2005), Zheng et al. (1990) e Rosenquist (2005), mas não por Guha et al. (2007) e apenas em um modelo não ajustado por Tezal et al. (2009a). Revisões sistemáticas com metanálise sobre o tema sustentam uma relação de risco positiva entre perda dentária e CCP, sendo indicado por Wang et al. (2013) um odds ratio de 2,00 (95% CI: 1.28–3.14) e por Zeng et al. (2013) um de 1,58 (95% CI: 1.08–2.32).

A divergência destes resultados com o que observamos entre nosso grupo controle e pré-tratamento oncológico pode decorrer da conformação utilizada para a análise estatística, já que alguns autores escalonaram as perdas dentárias não como uma variável contínua, mas sim em conjuntos fechados, como Michaud et al. (2008) que agruparam os indivíduos com 0-16, 17-24 e 25-32 dentes. Já o aumento significativo da perda dentária pós-tratamento pode ser reflexo de algum acompanhamento odontológico prestado aos pacientes em outro centro previamente à inclusão neste estudo. Assim, dentes de prognóstico duvidoso, próximos à área tumoral ou a irradiada podem ter sido extraídos antes ou durante o tratamento antineoplásico. Este cenário poderia subestimar ou sobrestimar nossos resultados, dependendo da condição periodontal destes dentes removidos.

A fim de conseguir maior fidelidade quanto à manifestação da periodontite, neste experimento também foi realizada sua avaliação direta através da observação clínica de índices já consagrados, como o IPI, ISG, P.S., REC/HIP e NIC, e da mensuração radiográfica da JCE-CA. Para tanto, optou-se pela análise em boca toda ao invés de dentes índices. Em relação ao IPI, o grupo T apresentou uma quantidade significativamente maior de placa do que o C ($p=0.0002$). A diferença estatística manteve-se entre o grupo T2 e C ($p<0.05$), mas não entre T1 e T2 ou T1 e C. Vários estudos (ZHENG et al., 1990; MARSHALL et al., 1992; VELLY et al., 1998; MORENO-LOPEZ et al., 2000; TALAMINI et al., 2000; ROSENQUIST, 2005; ROSENQUIST et al., 2005; NARAYAN et al., 2014) indicaram o controle de placa precário como um fator de risco para os CCP, sendo seus valores superiores em indivíduos com CCP antes do tratamento.

Já em concordância com o que observamos, a revisão sistemática de Hong et al. (2010) sobre condição bucal de pacientes em terapia antineoplásica, encontrou valores elevados no índice de placa ao fim do tratamento ($1,38 \pm 0,25$; $n=189$) quando comparado a indivíduos saudáveis ($0,91 \pm 0,12$; $n=152$). Ammajan et al. (2013) também notaram uma significância estatística no aumento do índice de Green e Vermillion antes (média de 3,13mm) e 6 meses após a radioterapia (3,38mm). As diferenças entre estudos podem decorrer dos diferentes tempos de acompanhamento e índices de placa adotados, além do programa de controle de placa e da motivação utilizado em cada um.

O fato das manifestações do tratamento oncológico não se encerrarem em sua conclusão, mas poderem se perpetuar e agravar ao longo de anos, contribui em grande parte para o acúmulo de placa notado nestes pacientes em fase de manutenção. Uma boa representação deste cenário foi observada por Markitziu et al. (1992), onde verificaram um aumento anual no índice de placa em um intervalo de 5 anos após a terapêutica antineoplásica. A maior parte de nossa amostra foi formada por indivíduos que receberam radioterapia na região de cabeça e pescoço, o que está diretamente relacionado a sequelas continuadas nas estruturas orais e periorais irradiadas.

A radiação é responsável por mudanças quantitativas e qualitativas na saliva e no fluido crevicular, reduzindo a circulação de imunoglobulinas, debilitando a resposta imune do hospedeiro, promovendo mudanças vasculares, decrescendo a capacidade de reparo do periodonto e favorecendo o acúmulo de placa (BUENO et al., 2013; MIZUTANI et al., 2015). Visto que a maioria dos pacientes submetidos a um regime radioterápico em cabeça e pescoço pode desenvolver algum quadro de hipossalivação, este cenário merece consideração. Schuurhuis et al. (2011) acompanharam pacientes com CPP em três momentos: pré-irradiação, ao fim do tratamento e ao longo dos meses seguintes. Na conclusão da radioterapia, 69% dos pacientes se queixaram de xerostomia, sendo confirmada clinicamente a hipossalivação de todos. Após um ano do fim do tratamento, 88% dos pacientes passaram a apresentar a queixa. Jham et al. (2008) obtiveram o relato de xerostomia em 62,6% (CI 54,3-70,8) dos pacientes com CCP durante a radioterapia, enquanto o valor antes dela era de 9,1% (CI 5,2-13,1). Após um intervalo médio de 251 dias (7-1.005) da conclusão da radioterapia, o valor foi de 53,2% (CI 43,8-62,5) entre os sobreviventes.

Além disto, outras manifestações da irradiação em cabeça e pescoço podem contribuir para a elevação do índice de placa ao prejudicar direta ou indiretamente os hábitos de higiene bucal. A mecânica da escovação pode ser comprometida pelo aumento das recessões gengivais após a radioterapia, trazendo sensibilidade dentária durante esta manipulação (MARQUES; DIB, 2004), e pela redução da abertura vertical máxima da mandíbula, que limita o alcance da escova dental (MARQUES; DIB, 2004; AMMAJAN et al., 2013).

Baixos níveis de motivação também estão atrelados a um desleixo com cuidados pessoais nestes pacientes. Ansiedade e falta de motivação física e emocional podem comprometer os hábitos de higiene oral (MARQUES; DIB, 2004). Este declínio na auto preservação é bem ilustrado pelo fato de que em pacientes com CCP a incidência de suicídios é mais de 3 vezes superior do que na população geral dos Estados Unidos (KAM et al., 2015). No entanto, com um acompanhamento profissional regular associado à motivação do paciente, é possível um controle da placa. Bueno et al. (2013) obtiveram uma redução significativa neste índice entre o exame inicial e 180 dias após a radioterapia ao instituir um protocolo de manutenção (83% vs. 28%).

Diretamente associado ao acúmulo de placa, o sangramento gengival é um parâmetro muito utilizado para identificar sítios gengivais inflamados. Nossos resultados indicaram um valor decrescente entre T1, T2 e C, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Um menor sangramento no grupo pós-tratamento, mesmo apresentando um maior índice de placa, é compreensível devido ao comprometimento vascular em áreas irradiadas (MARKITZIU et al., 1992). A radiação age sobre o periodonto afetado, levando à esquia e redução de sangramento no tecido inflamado (BUENO et al., 2013). Marques e Dib (2004) também observaram uma menor tendência de sangramento na mandíbula, justificado pelas particularidades vasculares na região em comparação com a maxila.

Quanto aos outros índices periodontais observados clinicamente (P.S., REC/HIP e NIC), não houve diferenças estatisticamente significantes em nossa amostra, embora todos os valores tenham sido maiores nos grupos experimentais. Nosso cálculo estatístico utilizou a média das medidas de todos os sítios avaliados em cada indivíduo, mas apenas este parâmetro não é suficiente para descrever

fielmente a apresentação da DP. Por isto, para complementar esta visualização também calculamos a prevalência e extensão da periodontite.

Assim como outras condições crônicas, a prevalência da DP tende a elevar-se conforme o envelhecimento (REYNOLDS, 2014). Em um levantamento feito na população americana, 47% da amostra, correspondendo a 64.700.000 de adultos, apresentavam periodontite. Dentre os adultos com mais de 65 anos, em 64% a manifestação da DP foi moderada ou severa (EKE et al., 2012). Nosso grupo C foi constituído em 90% por indivíduos com periodontite moderada e severa, sendo os valores 85% para T1 e 95% para T2, de modo que não foi estabelecida uma relação de risco ao desenvolvimento de CCP. Bueno et al. (2013) expuseram as diferenças encontradas quanto a prevalência da DP quando utilizados diferentes critérios de classificação em uma mesma população de indivíduos com CPP. A frequência de periodontite encontrada variou de 13,1% a 81%, deixando clara a amplitude que pode ser encontrada conforme o método adotado.

Quanto à extensão da DP, nosso estudo encontrou diferenças estatisticamente significantes entre T e C ($p=0.0473$), mas não entre T1 e T2. Isto pode ser compreendido como a presença de uma maior quantidade de sítios acometidos pela doença nos pacientes com CCP. Além do mais, a presença de periodontite em >50% dos sítios apresentou uma relação de risco com o CCP (OR= 5,12; 95% CI: 1,76 – 14,91). Os demais estudos que avaliaram clinicamente a DP não informam sobre o cálculo de extensão da doença, o que impossibilita uma comparação com nossos resultados.

Outra maneira de averiguar a perda óssea decorrente da DP é sua mensuração em radiografias, sendo que a técnica encontra extenso apoio na literatura (HAUSMANN et al., 1989; BENN, 1990; WALSH; AL-HOKAIL; FOSAM, 1997). O desvio médio entre a altura óssea observada deste modo e a verdadeira é menor do que 5%, e a concordância entre a perda de inserção e a medida radiográfica no mesmo sítio é maior do que 80% (TEZAL et al., 2012). Contudo, as radiografias podem subestimar a verdadeira quantidade de perda óssea (HAUSMANN et al., 1989; PAPAPANOU; WENNSTROM, 1989; BENN, 1990). Esta perda óssea reflete um histórico da DP pregresso ao surgimento do tumor, já que seu aumento varia de 0,04 a 0,28 mm ao ano (CRAIG et al., 2003).

Nossos resultados encontraram associação entre a distância JCE-CA e o CCP. Valores ≥ 4 mm foram mais prevalentes nos grupos experimentais do que no

controle ($p=0.03$), sendo um fator de risco para o desenvolvimento do câncer ($OR=2,91$; 95% CI: 1,14 – 7,39). Para Tezal et al. (2009b), o valor de risco foi ainda superior ($OR= 4,36$; 95% CI: 3,16 – 6,01). Em uma estratificação de sua amostra, o risco foi ligeiramente maior para câncer na cavidade oral ($OR= 4,52$; 95% CI: 3,03-6,75) do que na orofaringe ($OR= 3,64$; 95% CI: 2,54-5,22) e laringe ($OR= 2,72$; 95% CI: 1,78 – 4,16). Tezal et al. (2005) notaram uma relação da perda óssea, expressa pelo aumento da distância JCE-CA, com a presença do tumor ($OR= 4,57$; 95% CI: 2,25-9,30) e de lesões pré-cancerizáveis ($OR=1,55$; 95% CI: 1,06 – 2,27). Segundo Tezal et al. (2007), cada milímetro de perda óssea alveolar estava relacionada a um aumento do risco de câncer de língua em 5,23 vezes ($OR=5,23$; 95% CI: 2,64-10,35) e para Tezal et al. (2009a) cada milímetro estava associado a um aumento de quase 4 vezes no risco de um tumor HPV-positivo ($OR=3,96$; 95% CI: 1,18-13,36). Por sua vez, Moergel et al. (2013) encontrou um aumento estatisticamente significante na distância JCE-CA no grupo com CEC oral ($4,3\text{mm} \pm 1,8$; 95% CI: 4 – 4,6) quando comparado ao grupo controle ($2,9\text{mm} \pm 0,7$; 95% CI: 2,8 – 3) ($p<0,001$), caracterizando a perda óssea como um fator de risco para o câncer ($OR= 2,4$; 95% CI 1,5-3,8; $p<0,001$).

Neste estudo, também foi avaliado o histórico de exposição ao álcool e ao tabaco na amostra, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, o tempo de abstinência dos ex-usuários de álcool e tabaco variou entre os grupos, sendo que no grupo C houve um número maior do que no T daqueles que abandonaram o hábito há 20 anos ou mais, principalmente quanto ao fumo. Além disto, 9 participantes do grupo T2 ainda fumavam e 1 ainda ingeriam bebida alcoólica com frequência no momento do diagnóstico do câncer, embora já tivessem abandonado o vício no instante da inclusão no estudo. Um ponto não considerado nesta pesquisa e que também poderia exercer algum peso sobre estes resultados é a exposição passiva ao fumo, já que está associado tanto à DP quanto ao CCP (MALLIS et al., 2011; TROY et al., 2013; UENO et al., 2015).

Embora o tabagismo e o etilismo sejam fatores de risco reconhecidos para a carcinogênese em área de cabeça e pescoço, muitas vezes os jovens atingidos pela doença não estão expostos a estes agentes. Além disto, o aumento acompanhado nas últimas décadas quanto à incidência de CCP nesta população é contrasta com a redução geral do tabagismo, o que sugere que outros fatores estão envolvidos no processo, sendo eles genéticos, virais ou comportamentais

(MAJCHRZAK et al., 2014). O percentual da população acometida por CCP devido à exposição ao tabaco varia ao redor do mundo, sendo que em uma recente análise populacional envolvendo a América do Norte, América Latina e Europa, este valor foi de aproximadamente 33% dos casos (SIMARD; TORRE; JEMAL, 2014).

A observação da DP pode ser confundida pelo hábito de fumo, sendo ele um fator de risco para a progressão doença. Foi observada em um estudo recente a prevalência de DP em 64,2% dos fumantes, enquanto que em 39,8% dos não-fumantes (EKE et al., 2012). Kerdvongbundit e Wikesjö (2002) notaram que fumantes apresentavam comprometimento periodontal nos molares inferiores com maior frequência e severidade do que não fumantes. Também foram significativamente maiores os valores quanto à recessão gengival, formação de bolsa periodontal, perda de inserção clínica, mobilidade dentária e envolvimento de furca.

Esta associação entre DP e fumo é particularmente crítica em estudos que avaliam o peso da periodontite sobre outra doença também relacionada ao tabagismo. Para contornar este obstáculo, pode-se trabalhar com grupos pareados, empregar cálculos estatísticos eliminando co-fatores de confusão ou remover participantes com histórico de fumo da amostra. Michaud et al. (2016) avaliaram 19.933 homens que nunca fumara e observaram um aumento de 13% no número total de câncer entre aqueles com DP, elevando este valor para 45% quando considerado apenas os casos de periodontite avançada. A DP esteve associada a um aumento de 33% nos cânceres associados ao fumo, como os de pulmão, bexiga, orofaringe, esôfago, rim, estômago e fígado (HR= 1,33; 95% CI: 1,07 – 1,65). Considerando apenas a periodontite avançada, o valor para os cânceres associados ao fumo também se mostrou aumentado (HR= 2,57; 95% CI: 1,56 – 4,21; $p < 0.0002$), bem como quando considerando apenas os cânceres de esôfago e o CCP (HR= 6,29, 95% CI: 2,13 – 18,6). Além disto, Graham et al. (1977) indicaram que sinergia ocasionada pela associação entre tabagismo, etilismo e higiene bucal precária pode levar a um risco 7,7 vez maior em indivíduos com os três hábitos do que aqueles sem nenhum

Outro ponto abordado neste trabalho foi o comprometimento da qualidade de vida relacionada à saúde oral de pacientes pré e pós-tratamento antineoplásico em cabeça e pescoço comparado a indivíduos que não experienciaram a doença. Os integrantes do grupo T relataram um impacto estatisticamente superior na

qualidade de vida quando comparados aos do grupo C nas dimensões “limitação funcional” ($p < 0.0001$), “dor física” ($p = 0.02$), “incapacidade social” ($p = 0.01$), “desvantagem social” ($p = 0.03$) e na somatória total ($p = 0.0092$). Não houve significância quanto ao “desconforto psicológico” ($p = 0.16$), “incapacidade física” ($p = 0.16$) e “incapacidade psicológica” ($p = 0.86$). Considerando apenas aqueles com diagnóstico de CEC fornecido pela equipe médica, a única dimensão significativamente superior ao controle foi a “limitação funcional” ($p = 0.003$). Em um comparativo entre os dois momentos do tratamento oncológico (T1 vs. T2), apenas a “limitação funcional” foi estatisticamente superior no grupo pós-tratamento ($p = 0.0058$).

Dos estudos que utilizaram o OHIP-14 para fazer um comparativo semelhante, nenhum utilizou o critério de atribuição de pesos para cada item dentro das dimensões, o que de certa forma prejudica uma comparação fiel com nossos resultados. Barrios et al. (2015) analisaram o OHIP-14 pelo método aditivo, onde a somatória da pontuação é feita de maneira direta, gerando uma variância entre 0-56 no total de pontos. Seus resultados trouxeram um impacto estatisticamente superiores no grupo doente em comparação ao saudável em todas as dimensões ($p < 0.001$) e na somatória total dos pontos (18.9 ± 11.8 vs. 5.9 ± 6.2 , $p < 0.001$). Barrios et al. (2014) também notaram a presença de impacto na qualidade de vida ao analisar o OHIP-14 por meio da contagem simples, onde é feita a somatória dos itens onde as respostas foram “às vezes”, “quase sempre” e “sempre”. Por este método a pontuação máxima é de 14 pontos, sendo que seu resultado totalizou 5.8 ± 3.7 na população com neoplasia. A amostra de ambos os estudos foi formada por participantes com câncer oral e orofaríngeo após o tratamento oncológico, sendo que o tratamento mais comum recebido foi a cirurgia sem quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante. Em nosso estudo, nenhum participante teve como terapêutica oncológica a cirurgia isolada, além de 85% terem recebido radioterapia.

Já Karbach et al. (2014) avaliaram qualidade de vida relacionada à saúde oral de pacientes com CEC oral pré-tratamento antineoplásico também pela técnica aditiva, obtendo um valor total de $8,81 \pm 8,6$. Os resultados destes estudos indicam que há um comprometimento da qualidade de vida do paciente com CCP por motivos bucais tanto antes quanto após o seu tratamento. Com isto, é evidente a importância de um acompanhamento adjuvante do cirurgião dentista ao longo de todo o curso do tratamento oncológico. Cabe ao profissional o controle de focos

orais de infecção previamente ao início da terapêutica oncológica, a manutenção da qualidade bucal durante sua implementação, e o controle continuado de manifestações tardias após seu encerramento, propiciando a possibilidade de uma melhor qualidade ao paciente oncológico. Contudo, parece faltar à formação do cirurgião dentista uma familiaridade com o trato destes pacientes. Em uma pesquisa recente realizada na Inglaterra, dos 198 cirurgiões-dentistas entrevistados, 53% dos que responderam a questão (99/188) relataram se sentir nada ou pouco bem com o manejo de pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço (HUSEIN et al., 2011).

Por fim, cabe apontar que este trabalho possui suas limitações. A primeira e mais explícita é a impossibilidade de cegamento do avaliador durante o exame clínico. Em geral, o paciente com CCP pré ou pós-tratamento carrega marcas que o distinguem daquele sem a doença, seja pela visibilidade do tumor, sinais da doença de base, evidências cirúrgicas ou manifestações físicas da quimioterapia e/ou radioterapia. Outro ponto foi a inclusão de cânceres de variados tipos e sítios em um mesmo grupo. Agrupar os CCP em uma única entidade já vem sendo criticado na literatura, pois estas lesões em geral são diagnosticadas em estádios diferentes, logo recebendo diferentes abordagens terapêuticas, e possuem diferentes níveis de susceptibilidade a um mesmo fator etiológico (ADELSTEIN et al., 2009; BESSELL et al., 2011). A posição anatômica por si só pode gerar esta singularidade, como é o caso do câncer de lábio que possui como principal fator etiológico a exposição à radiação ultravioleta (DEDIOL; LUKSIC; VIRAG, 2008).

Assim, outros estudos são necessários para melhor investigar a associação entre CCP e doença periodontal, quer do ponto de vista clínico, quer dos pontos de vista moleculares e microbiológicos.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Dentro das limitações deste estudo, pode-se concluir que a periodontite está associada ao câncer na região de cabeça e pescoço. Dentre os parâmetros clínicos, a associação é significativa com extensão de doença periodontal em 50% ou mais dos sítios e com perda óssea interproximal, medida por meio da distância JCE-CA, de 4mm ou mais.

Adicionalmente, pode-se concluir que:

- Não há agravamento significativo das condições periodontais antes e depois do tratamento anti-neoplásico na amostra investigada;
- Não há associação entre CCP, fumo e etilismo na amostra investigada;
- Há impacto negativo na qualidade de vida em pacientes com CCP nas dimensões de limitação funcional, dor física, incapacidade social, desvantagem social e escore total;
- Há diferenças significantes no impacto de vida relacionado à saúde oral antes e depois do tratamento anti-neoplásico apenas na dimensão limitação funcional;
- Há associação entre extensão da periodontite em 50% ou mais dos sítios e perda óssea interproximal igual ou maior do que 4mm e CCP;
- Não há, na amostra investigada, associação entre fumo e etilismo e CCP.

Referências

REFERÊNCIAS

- ABBASI, R.; RAMROTH, H.; BECHER, H.; DIETZ, A.; SCHMEZER, P.; POPANDA, O. Laryngeal cancer risk associated with smoking and alcohol consumption is modified by genetic polymorphisms in ERCC5, ERCC6 and RAD23B but not by polymorphisms in five other nucleotide excision repair genes. **Int J Cancer**, v. 125, n. 6, p. 1431-1439, 2009.
- ABDULAMIR, A. S.; HAFIDH, R. R.; ABDULMUHAIMEN, N.; ABUBAKAR, F.; ABBAS, K. A. The distinctive profile of risk factors of nasopharyngeal carcinoma in comparison with other head and neck cancer types. **BMC Public Health**, v. 8, n., p. 400, 2008.
- ADELSTEIN, D. J.; RIDGE, J. A.; GILLISON, M. L.; CHATURVEDI, A. K.; D'SOUZA, G.; GRAVITT, P. E.; WESTRA, W.; PSYRRI, A.; KAST, W. M.; KOUTSKY, L. A.; GIULIANO, A.; KROSnick, S.; TROTTI, A.; SCHULLER, D. E.; FORASTIERE, A.; ULLMANN, C. D. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. **Head Neck**, v. 31, n. 11, p. 1393-1422, 2009.
- AGRAWAL, N.; FREDERICK, M. J.; PICKERING, C. R.; BETTEGOWDA, C.; CHANG, K.; LI, R. J.; FAKHRY, C.; XIE, T. X.; ZHANG, J.; WANG, J.; ZHANG, N.; EL-NAGGAR, A. K.; JASSER, S. A.; WEINSTEIN, J. N.; TREVINO, L.; DRUMMOND, J. A.; MUZNY, D. M.; WU, Y.; WOOD, L. D.; HRUBAN, R. H.; WESTRA, W. H.; KOCH, W. M.; CALIFANO, J. A.; GIBBS, R. A.; SIDRANSKY, D.; VOGELSTEIN, B.; VELCULESCU, V. E.; PAPADOPOULOS, N.; WHEELER, D. A.; KINZLER, K. W.; MYERS, J. N. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. **Science**, v. 333, n. 6046, p. 1154-1157, 2011.
- AHN, J.; SEGERS, S.; HAYES, R. B. Periodontal disease, Porphyromonas gingivalis serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 5, p. 1055-1058, 2012.
- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, n. 4, p. 229-235, 1975.
- ALLON, I.; PESSING, A.; KAPLAN, I.; ALLON, D. M.; HIRSHBERG, A. Metastatic tumors to the gingiva and the presence of teeth as a contributing factor: a literature analysis. **J Periodontol**, v. 85, n. 1, p. 132-139, 2014.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. AACR Cancer Progress Report. **Clin Cancer Res**, v. 20, n. Supplement 1, p. SI-S112, 2014.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer treatment and survivorship facts & figures 2014-2015**. Atlanta: American Cancer Society, 2014
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & Figures 2015**. Atlanta: American Cancer Society, 2015

- AMMAJAN, R. R.; JOSEPH, R.; RAJEEV, R.; CHOUDHARY, K.; VIDHYADHARAN, K. Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: a hospital-based study. **J Cancer Res Ther**, v. 9, n. 4, p. 630-637, 2013.
- ANDIA, D. C.; DE OLIVEIRA, N. F.; CASARIN, R. C.; CASATI, M. Z.; LINE, S. R.; DE SOUZA, A. P. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in aggressive periodontitis. **J Periodontol**, v. 81, n. 9, p. 1336-1341, 2010.
- 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**, v. 13, n., p. 814, 2013.
- ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.
- ARORA, M.; WEUVE, J.; FALL, K.; PEDERSEN, N. L.; MUCCI, L. A. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. **Am J Epidemiol**, v. 171, n. 2, p. 253-259, 2010.
- BACKDAHL, L.; BUSHELL, A.; BECK, S. Inflammatory signalling as mediator of epigenetic modulation in tissue-specific chronic inflammation. **Int J Biochem Cell Biol**, v. 41, n. 1, p. 176-184, 2009.
- BALKWILL, F.; CHARLES, K. A.; MANTOVANI, A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. **Cancer Cell**, v. 7, n. 3, p. 211-217, 2005.
- BANOCZY, J.; CSIBA, A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 42, n. 6, p. 766-774, 1976.
- BANOCZY, J.; GINTNER, Z.; DOMBI, C. Tobacco use and oral leukoplakia. **J Dent Educ**, v. 65, n. 4, p. 322-327, 2001.
- BAPTISTA, N. B.; PORTINHO, D.; CASARIN, R. C.; VALE, H. F.; CASATI, M. Z.; DE SOUZA, A. P.; ANDIA, D. C. DNA methylation levels of SOCS1 and LINE-1 in oral epithelial cells from aggressive periodontitis patients. **Arch Oral Biol**, v. 59, n. 7, p. 670-678, 2014.
- BARASCH, A.; COKE, J. M. Cancer therapeutics: an update on its effects on oral health. **Periodontol 2000**, v. 44, n., p. 44-54, 2007.
- BARRIOS, R.; TSAKOS, G.; GARCIA-MEDINA, B.; MARTINEZ-LARA, I.; BRAVO, M. Oral health-related quality of life and malnutrition in patients treated for oral cancer. **Support Care Cancer**, v. 22, n. 11, p. 2927-2933, 2014.
- BARRIOS, R.; BRAVO, M.; GIL-MONTOYA, J. A.; MARTINEZ-LARA, I.; GARCIA-MEDINA, B.; TSAKOS, G. Oral and general health-related quality of life in patients

treated for oral cancer compared to control group. **Health Qual Life Outcomes**, v. 13, n., p. 9, 2015.

BARROS, S. P.; OFFENBACHER, S. Epigenetics: connecting environment and genotype to phenotype and disease. **J Dent Res**, v. 88, n. 5, p. 400-408, 2009.

BARROS, S. P.; OFFENBACHER, S. Modifiable risk factors in periodontal disease: epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response. **Periodontol** **2000**, v. 64, n. 1, p. 95-110, 2014.

BARTSCH, H.; HIETANEN, E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. **Environ Health Perspect**, v. 104 Suppl 3, n., p. 569-577, 1996.

BAYLIN, S. B.; JONES, P. A. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications. **Nat Rev Cancer**, v. 11, n. 10, p. 726-734, 2011.

BENN, D. K. A review of the reliability of radiographic measurements in estimating alveolar bone changes. **J Clin Periodontol**, v. 17, n. 1, p. 14-21, 1990.

BERTL, K.; LOIDL, S.; KOTOWSKI, U.; HEIDUSCHKA, G.; THURNHER, D.; STAVROPOULOS, A.; SCHNEIDER-STICKLER, B. Oral health status and dental care behaviours of head and neck cancer patients: a cross-sectional study in an Austrian tertiary hospital. **Clin Oral Investig**, v., n., p., 2015.

BESSELL, A.; GLENNY, A. M.; FURNESS, S.; CLARKSON, J. E.; OLIVER, R.; CONWAY, D. I.; MACCLUSKEY, M.; PAVITT, S.; SLOAN, P.; WORTHINGTON, H. V. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. **Cochrane Database Syst Rev**, v., n. 9, p. CD006205, 2011.

BJORNSSON, H. T.; FALLIN, M. D.; FEINBERG, A. P. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. **Trends Genet**, v. 20, n. 8, p. 350-358, 2004.

BLICHER, B.; JOSHIPURA, K.; EKE, P. Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review. **J Dent Res**, v. 84, n. 10, p. 881-890, 2005.

BOBETSIS, Y. A.; BARROS, S. P.; LIN, D. M.; WEIDMAN, J. R.; DOLINOY, D. C.; JIRTLE, R. L.; BOGGESS, K. A.; BECK, J. D.; OFFENBACHER, S. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation. **J Dent Res**, v. 86, n. 2, p. 169-174, 2007.

BOROWSKI, B.; BENHAMOU, E.; PICO, J. L.; LAPLANCHE, A.; MARGAINAUD, J. P.; HAYAT, M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. **Eur J Cancer B Oral Oncol**, v. 30B, n. 2, p. 93-97, 1994.

- BUENO, A. C.; FERREIRA, R. C.; BARBOSA, F. I.; JHAM, B. C.; MAGALHAES, C. S.; MOREIRA, A. N. Periodontal care in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. **Support Care Cancer**, v. 21, n. 4, p. 969-975, 2013.
- BUHLIN, K.; GUSTAFSSON, A.; ANDERSSON, K.; HAKANSSON, J.; KLINGE, B. Validity and limitations of self-reported periodontal health. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 30, n. 6, p. 431-437, 2002.
- BUNDGAARD, T.; WILDT, J.; FRYDENBERG, M.; ELBROND, O.; NIELSEN, J. E. Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark. **Cancer Causes Control**, v. 6, n. 1, p. 57-67, 1995.
- CANTLEY, M. D.; BARTOLD, P. M.; MARINO, V.; FAIRLIE, D. P.; LE, G. T.; LUCKE, A. J.; HAYNES, D. R. Histone deacetylase inhibitors and periodontal bone loss. **J Periodontal Res**, v. 46, n. 6, p. 697-703, 2011.
- CARVALHO, A. L.; CHUANG, A.; JIANG, W. W.; LEE, J.; BEGUM, S.; POETA, L.; ZHAO, M.; JERONIMO, C.; HENRIQUE, R.; NAYAK, C. S.; PARK, H. L.; BRAIT, M. R.; LIU, C.; ZHOU, S.; KOCH, W.; FAZIO, V. M.; RATOVITSKI, E.; TRINK, B.; WESTRA, W.; SIDRANSKY, D.; MOON, C. S.; CALIFANO, J. A. Deleted in colorectal cancer is a putative conditional tumor-suppressor gene inactivated by promoter hypermethylation in head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Res**, v. 66, n. 19, p. 9401-9407, 2006.
- CASTRO RDE, A.; PORTELA, M. C.; LEO, A. T. [Cross-cultural adaptation of quality of life indices for oral health]. **Cad Saúde Pública**, v. 23, n. 10, p. 2275-2284, 2007.
- CHAUNCEY, H. H.; GLASS, R. L.; ALMAN, J. E. Dental caries. Principal cause of tooth extraction in a sample of US male adults. **Caries Res**, v. 23, n. 3, p. 200-205, 1989.
- CHENG, C.; HUANG, C.; MA, T. T.; BIAN, E. B.; HE, Y.; ZHANG, L.; LI, J. SOCS1 hypermethylation mediated by DNMT1 is associated with lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophages. **Toxicol Lett**, v. 225, n. 3, p. 488-497, 2014.
- CHOI, S.; MYERS, J. N. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. **J Dent Res**, v. 87, n. 1, p. 14-32, 2008.
- COLOMBO, J.; RAHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 165-174, 2009.
- CORACIN, F. L.; SANTOS, P. S.; GALLOTTINI, M. H.; SABOYA, R.; MUSQUEIRA, P. T.; BARBAN, A.; CHAMONE DDE, A.; DULLEY, F. L.; NUNES, F. D. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 68, n. 6, p. 792-796, 2013.
- COSTA, P. P.; TREVISAN, G. L.; MACEDO, G. O.; PALIOTO, D. B.; SOUZA, S. L.; GRISI, M. F.; NOVAES, A. B., JR.; TABA, M., JR. Salivary interleukin-6, matrix

metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. **J Periodontol**, v. 81, n. 3, p. 384-391, 2010.

COUSSENS, L. M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-867, 2002.

CRAIG, R. G.; YIP, J. K.; MIJARES, D. Q.; LEGEROS, R. Z.; SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Progression of destructive periodontal diseases in three urban minority populations: role of clinical and demographic factors. **J Clin Periodontol**, v. 30, n. 12, p. 1075-1083, 2003.

DE CAMARGO PEREIRA, G.; GUIMARAES, G. N.; PLANELLO, A. C.; SANTAMARIA, M. P.; DE SOUZA, A. P.; LINE, S. R.; MARQUES, M. R. Porphyromonas gingivalis LPS stimulation downregulates DNMT1, DNMT3a, and JMJD3 gene expression levels in human HaCaT keratinocytes. **Clin Oral Investig**, v. 17, n. 4, p. 1279-1285, 2013.

DE FARIA AMORMINO, S. A.; ARAO, T. C.; SARAIVA, A. M.; GOMEZ, R. S.; DUTRA, W. O.; DA COSTA, J. E.; DE FATIMA CORREIA SILVA, J.; MOREIRA, P. R. Hypermethylation and low transcription of TLR2 gene in chronic periodontitis. **Hum Immunol**, v. 74, n. 9, p. 1231-1236, 2013.

DEDIOL, E.; LUKSIC, I.; VIRAG, M. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip. **Coll Antropol**, v. 32 Suppl 2, n., p. 199-202, 2008.

DEMOKAN, S.; CHANG, X.; CHUANG, A.; MYDLARZ, W. K.; KAUR, J.; HUANG, P.; KHAN, Z.; KHAN, T.; OSTROW, K. L.; BRAIT, M.; HOQUE, M. O.; LIEGEOIS, N. J.; SIDRANSKY, D.; KOCH, W.; CALIFANO, J. A. KIF1A and EDNRB are differentially methylated in primary HNSCC and salivary rinses. **Int J Cancer**, v. 127, n. 10, p. 2351-2359, 2010.

DIEZ-PEREZ, R.; CAMPO-TRAPERO, J.; CANO-SANCHEZ, J.; LOPEZ-DURAN, M.; GONZALEZ-MOLES, M. A.; BASCONES-ILUNDAIN, J.; BASCONES-MARTINEZ, A. Methylation in oral cancer and pre-cancerous lesions (Review). **Oncol Rep**, v. 25, n. 5, p. 1203-1209, 2011.

DIVARIS, K.; OLSHAN, A. F.; SMITH, J.; BELL, M. E.; WEISLER, M. C.; FUNKHOUSER, W. K.; BRADSHAW, P. T. Oral health and risk for head and neck squamous cell carcinoma: the Carolina Head and Neck Cancer Study. **Cancer Causes Control**, v. 21, n. 4, p. 567-575, 2010.

DONG, L. M.; POTTER, J. D.; WHITE, E.; ULRICH, C. M.; CARDON, L. R.; PETERS, U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. **JAMA**, v. 299, n. 20, p. 2423-2436, 2008.

DOUGLASS, C. W.; BERLIN, J.; TENNSTEDT, S. The validity of self-reported oral health status in the elderly. **J Public Health Dent**, v. 51, n. 4, p. 220-222, 1991.

DUNN, G. P.; BRUCE, A. T.; IKEDA, H.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. **Nat Immunol**, v. 3, n. 11, p. 991-998, 2002.

EBERSOLE, J. L.; SCHUSTER, J. L.; STEVENS, J.; DAWSON, D., 3RD; KRYSCIO, R. J.; LIN, Y.; THOMAS, M. V.; MILLER, C. S. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. **J Clin Immunol**, v. 33, n. 1, p. 271-279, 2013.

EKE, P. I.; DYE, B. A.; WEI, L.; THORNTON-EVANS, G. O.; GENCO, R. J.; CDC PERIODONTAL DISEASE SURVEILLANCE WORKGROUP: JAMES BECK, G. D. R. P. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. **J Dent Res**, v. 91, n. 10, p. 914-920, 2012.

ELIOT, M. N.; MICHAUD, D. S.; LANGEVIN, S. M.; MCCLEAN, M. D.; KELSEY, K. T. Periodontal disease and mouthwash use are risk factors for head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Causes Control**, v. 24, n. 7, p. 1315-1322, 2013.

ELTING, L. S.; BODEY, G. P.; KEEFE, B. H. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. **Clin Infect Dis**, v. 14, n. 6, p. 1201-1207, 1992.

ELTING, L. S.; COOKSLEY, C.; CHAMBERS, M.; CANTOR, S. B.; MANZULLO, E.; RUBENSTEIN, E. B. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**, v. 98, n. 7, p. 1531-1539, 2003.

EPSTEIN, J. B.; REA, G.; WONG, F. L. W.; SPINELLI, J. J.; STEVENSON-MOORE, P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extraction in patients receiving radiotherapy. **Head Neck Surg**, v. 10, n., p. 48-54, 1987.

EPSTEIN, J. B.; LUNN, R.; LE, N.; STEVENSON-MOORE, P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 86, n. 6, p. 673-677, 1998.

EPSTEIN, J. B.; STEVENSON-MOORE, P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. **Oral Oncol**, v. 37, n. 8, p. 613-619, 2001.

EPSTEIN, J. B.; THARIAT, J.; BENSADOUN, R. J.; BARASCH, A.; MURPHY, B. A.; KOLNICK, L.; POPPLEWELL, L.; MAGHAMI, E. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. **CA Cancer J Clin**, v. 62, n. 6, p. 400-422, 2012.

FELLER, L.; ALTINI, M.; LEMMER, J. Inflammation in the context of oral cancer. **Oral Oncol**, v. 49, n. 9, p. 887-892, 2013.

FERNANDES, J. V.; COBUCCI, R. N.; JATOBA, C. A.; FERNANDES, T. A.; DE AZEVEDO, J. W.; DE ARAUJO, J. M. The role of the mediators of inflammation in cancer development. **Pathol Oncol Res**, v. 21, n. 3, p. 527-534, 2015a.

FERNANDES, J. V.; TA, D. E. M. F.; JC, D. E. A.; COBUCCI, R. N.; MG, D. E. C.; ANDRADE, V. S.; JM, D. E. A. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). **Oncol Lett**, v. 9, n. 3, p. 1015-1026, 2015b.

FERNANDES, L. L.; TORRES, S. R.; GARNICA, M.; DE SOUZA GONCALVES, L.; JUNIOR, A. S.; DE VASCONCELLOS, A. C.; CAVALCANTI, W.; MAIOLINO, A.; DE BARROS TORRES, M. C. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Support Care Cancer**, v. 22, n. 1, p. 15-21, 2014.

FLORES-OBANDO, R. E.; GOLLIN, S. M.; RAGIN, C. C. Polymorphisms in DNA damage response genes and head and neck cancer risk. **Biomarkers**, v. 15, n. 5, p. 379-399, 2010.

FRAGA, M. F.; BALLESTAR, E.; PAZ, M. F.; ROPERO, S.; SETIEN, F.; BALLESTAR, M. L.; HEINE-SUNER, D.; CIGUDOSA, J. C.; URIOSTE, M.; BENITEZ, J.; BOIX-CHORNET, M.; SANCHEZ-AGUILERA, A.; LING, C.; CARLSSON, E.; POULSEN, P.; VAAG, A.; STEPHAN, Z.; SPECTOR, T. D.; WU, Y. Z.; PLASS, C.; ESTELLER, M. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 30, p. 10604-10609, 2005.

FURUSAWA, J.; ZHANG, H.; VURAL, E.; STONE, A.; FUKUDA, S.; ORIDATE, N.; FANG, H.; YE, Y.; SUEN, J. Y.; FAN, C. Y. Distinct epigenetic profiling in head and neck squamous cell carcinoma stem cells. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 144, n. 6, p. 900-909, 2011.

GARROTE, L. F.; HERRERO, R.; REYES, R. M.; VACCARELLA, S.; ANTA, J. L.; FERBEYE, L.; MUNOZ, N.; FRANCESCHI, S. Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. **Br J Cancer**, v. 85, n. 1, p. 46-54, 2001.

GASCHE, J. A.; HOFFMANN, J.; BOLAND, C. R.; GOEL, A. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancer cells. **Int J Cancer**, v. 129, n. 5, p. 1053-1063, 2011.

GILBERT, A. D.; NUTTALL, N. M. Self-reporting of periodontal health status. **Br Dent J**, v. 186, n. 5, p. 241-244, 1999.

GILLISON, M. L. Oropharyngeal cancer: a potential consequence of concomitant HPV and HIV infection. **Curr Opin Oncol**, v. 21, n. 5, p. 439-444, 2009.

GOMEZ, R. S.; DUTRA, W. O.; MOREIRA, P. R. Epigenetics and periodontal disease: future perspectives. **Inflamm Res**, v. 58, n. 10, p. 625-629, 2009.

GONDIVKAR, S. M.; GONDIVKAR, R. S.; GADBAIL, A. R.; CHOLE, R.; MANKAR, M.; YUWANATI, M. Chronic periodontitis and the risk of head and neck squamous cell carcinoma: facts and figures. **Exp Oncol**, v. 35, n. 3, p. 163-167, 2013.

- GRAHAM, S.; DAYAL, H.; ROHRER, T.; SWANSON, M.; SULTZ, H.; SHEDD, D.; FISCHMAN, S. Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 59, n. 6, p. 1611-1618, 1977.
- GREENBERG, M. S.; COHEN, S. G.; MCKITRICK, J. C.; CASSILETH, P. A. The oral flor as a source of septicemia in patients with acute leukemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 53, n. 1, p. 32-36, 1982.
- GROEGER, S.; DOMANN, E.; GONZALES, J. R.; CHAKRABORTY, T.; MEYLE, J. B7-H1 and B7-DC receptors of oral squamous carcinoma cells are upregulated by *Porphyromonas gingivalis*. **Immunobiology**, v. 216, n. 12, p. 1302-1310, 2011.
- GUERRERO-PRESTON, R.; SOUDRY, E.; ACERO, J.; ORERA, M.; MORENO-LOPEZ, L.; MACIA-COLON, G.; JAFFE, A.; BERDASCO, M.; ILI-GANGAS, C.; BREBI-MIEVILLE, P.; FU, Y.; ENGSTROM, C.; IRIZARRY, R. A.; ESTELLER, M.; WESTRA, W.; KOCH, W.; CALIFANO, J.; SIDRANSKY, D. NID2 and HOXA9 promoter hypermethylation as biomarkers for prevention and early detection in oral cavity squamous cell carcinoma tissues and saliva. **Cancer Prev Res (Phila)**, v. 4, n. 7, p. 1061-1072, 2011.
- GUERRERO-PRESTON, R.; MICHAILIDI, C.; MARCHIONNI, L.; PICKERING, C. R.; FREDERICK, M. J.; MYERS, J. N.; YEGNASUBRAMANIAN, S.; HADAR, T.; NOORDHUIS, M. G.; ZIZKOVA, V.; FERTIG, E.; AGRAWAL, N.; WESTRA, W.; KOCH, W.; CALIFANO, J.; VELCULESCU, V. E.; SIDRANSKY, D. Key tumor suppressor genes inactivated by "greater promoter" methylation and somatic mutations in head and neck cancer. **Epigenetics**, v. 9, n. 7, p. 1031-1046, 2014.
- GUHA, N.; BOFFETTA, P.; WUNSCH FILHO, V.; ELUF NETO, J.; SHANGINA, O.; ZARIDZE, D.; CURADO, M. P.; KOIFMAN, S.; MATOS, E.; MENEZES, A.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; FERNANDEZ, L.; MATES, D.; DAUDT, A. W.; 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**, v. 166, n. 10, p. 1159-1173, 2007.
- GUPTA, P. C.; MEHTA, F. S.; DAFTARY, D. K.; PINDBORG, J. J.; BHONSLE, R. B.; JALNAWALLA, P. N.; SINOR, P. N.; PITKAR, V. K.; MURTI, P. R.; IRANI, R. R.; SHAH, H. T.; KADAM, P. M.; IYER, K. S.; IYER, H. M.; HEGDE, A. K.; CHANDRASHEKAR, G. K.; SHIROFF, B. C.; SAHIAR, B. E.; MEHTA, M. N. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 8, n. 6, p. 283-333, 1980.
- GURGAN, C. A.; OZCAN, M.; KARAKUS, O.; ZINCIRICIOGLU, G.; ARAT, M.; SOYDAN, E.; TOPCUOGLU, P.; GURMAN, G.; BOSTANCI, H. S. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. **Int J Dent Hyg**, v. 11, n. 2, p. 84-90, 2013.
- HAJISHENGALLIS, G.; LAMBRIS, J. D. Complement and dysbiosis in periodontal disease. **Immunobiology**, v. 217, n. 11, p. 1111-1116, 2012.

HASEGAWA, M.; NELSON, H. H.; PETERS, E.; RINGSTROM, E.; POSNER, M.; KELSEY, K. T. Patterns of gene promoter methylation in squamous cell cancer of the head and neck. **Oncogene**, v. 21, n. 27, p. 4231-4236, 2002.

HASHIBE, M.; BRENNAN, P.; BENHAMOU, S.; CASTELLSAGUE, X.; CHEN, C.; CURADO, M. P.; DAL MASO, L.; DAUDT, A. W.; FABIANOVA, E.; FERNANDEZ, L.; WUNSCH-FILHO, V.; FRANCESCHI, S.; HAYES, R. B.; HERRERO, R.; KOIFMAN, S.; LA VECCHIA, C.; LAZARUS, P.; LEVI, F.; MATES, D.; MATOS, E.; MENEZES, A.; MUSCAT, J.; ELUF-NETO, J.; OLSHAN, A. F.; RUDNAI, P.; SCHWARTZ, S. M.; SMITH, E.; STURGIS, E. M.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; TALAMINI, R.; WEI, Q.; WINN, D. M.; ZARIDZE, D.; ZATONSKI, W.; ZHANG, Z. F.; BERTHILLER, J.; BOFFETTA, P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **J Natl Cancer Inst**, v. 99, n. 10, p. 777-789, 2007.

HAUSMANN, E.; ALLEN, K.; DUNFORD, R.; CHRISTERSSON, L. A reliable computerized method to determine the level of the radiographic alveolar crest. **J Periodontal Res**, v. 24, n. 6, p. 368-369, 1989.

HECHT, S. S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 3, n. 10, p. 733-744, 2003.

HEIDLAND, A.; KLASSEN, A.; RUTKOWSKI, P.; BAHNER, U. The contribution of Rudolf Virchow to the concept of inflammation: what is still of importance? **J Nephrol**, v. 19 Suppl 10, n., p. S102-109, 2006.

HEMMERLE, J.; FRANK, R. M. Bacterial invasion of periodontal tissues after experimental immunosuppression in rats. **J Biol Buccale**, v. 19, n. 4, p. 271-282, 1991.

HERMAN, J. G.; MERLO, A.; MAO, L.; LAPIDUS, R. G.; ISSA, J. P.; DAVIDSON, N. E.; SIDRANSKY, D.; BAYLIN, S. B. Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. **Cancer Res**, v. 55, n. 20, p. 4525-4530, 1995.

HINRICHS, J. E.; NOVAK, M. J. Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. In: Newman, M. G., Takei, H. H., *et al* (Ed.). **Carranza's clinical periodontology**. St. Louis: Elsevier, 2011, p.34-54.

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**, v. 17, n. 5, p. 1222-1227, 2008.

HODGE, D. R.; XIAO, W.; CLAUSEN, P. A.; HEIDECKER, G.; SZYF, M.; FARRAR, W. L. Interleukin-6 regulation of the human DNA methyltransferase (HDNMT) gene in human erythroleukemia cells. **J Biol Chem**, v. 276, n. 43, p. 39508-39511, 2001.

HOEIJMAKERS, J. H. DNA repair mechanisms. **Maturitas**, v. 38, n. 1, p. 17-22; discussion 22-13, 2001a.

HOEIJMAKERS, J. H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. **Nature**, v. 411, n. 6835, p. 366-374, 2001b.

HOLMES, L., JR.; DESVIGNES-KENDRICK, M.; SLOMKA, J.; MAHABIR, S.; BEERAVOLU, S.; EMANI, S. R. Is dental care utilization associated with oral cavity cancer in a large sample of community-based United States residents? **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 37, n. 2, p. 134-142, 2009.

HOMANN, N.; TILLONEN, J.; RINTAMAKI, H.; SALASPURO, M.; LINDQVIST, C.; MEURMAN, J. H. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: a possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. **Oral Oncol**, v. 37, n. 2, p. 153-158, 2001.

HONG, C. H.; NAPENAS, J. J.; HODGSON, B. D.; STOKMAN, M. A.; MATHERS-STAUFFER, V.; ELTING, L. S.; SPIJKERVET, F. K.; BRENNAN, M. T.; DENTAL DISEASE SECTION, O. C. S. G. M.-N. A. O. S. C. I. C. I. S. O. O. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Support Care Cancer**, v. 18, n. 8, p. 1007-1021, 2010.

HOOPER, S. J.; WILSON, M. J.; CREAN, S. J. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. **Head Neck**, v. 31, n. 9, p. 1228-1239, 2009.

HORMIA, M.; WILLBERG, J.; RUOKONEN, H.; SYRJANEN, S. Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. **J Periodontol**, v. 76, n. 3, p. 358-363, 2005.

HUANG, F. Y.; CHAN, A. O.; RASHID, A.; WONG, D. K.; CHO, C. H.; YUEN, M. F. Helicobacter pylori induces promoter methylation of E-cadherin via interleukin-1beta activation of nitric oxide production in gastric cancer cells. **Cancer**, v. 118, n. 20, p. 4969-4980, 2012.

HUJOEL, P. P.; DRANGSHOLT, M.; SPIEKERMAN, C.; WEISS, N. S. An exploration of the periodontitis-cancer association. **Ann Epidemiol**, v. 13, n. 5, p. 312-316, 2003.

HUSEIN, A. B.; BUTTERWORTH, C. J.; RANKA, M. S.; KWASNICKI, A.; ROGERS, S. N. A survey of general dental practitioners in the North West of England concerning the dental care of patients following head and neck radiotherapy. **Prim Dent Care**, v. 18, n. 2, p. 59-65, 2011.

HWANG, I. M.; SUN, L. M.; LIN, C. L.; LEE, C. F.; KAO, C. H. Periodontal disease with treatment reduces subsequent cancer risks. **QJM**, v. 107, n. 10, p. 805-812, 2014.

IHARA, H.; MIURA, T.; KATO, T.; ISHIHARA, K.; NAKAGAWA, T.; YAMADA, S.; OKUDA, K. Detection of Campylobacter rectus in periodontitis sites by monoclonal antibodies. **J Periodontal Res**, v. 38, n. 1, p. 64-72, 2003.

- IMAI, K.; OCHIAI, K.; OKAMOTO, T. Reactivation of latent HIV-1 infection by the periodontopathic bacterium *Porphyromonas gingivalis* involves histone modification. **J Immunol**, v. 182, n. 6, p. 3688-3695, 2009.
- IMAI, K.; INOUE, H.; TAMURA, M.; CUENO, M. E.; INOUE, H.; TAKEICHI, O.; KUSAMA, K.; SAITO, I.; OCHIAI, K. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification. **Biochimie**, v. 94, n. 3, p. 839-846, 2012.
- INABA, H.; SUGITA, H.; KUBONIWA, M.; IWAI, S.; HAMADA, M.; NODA, T.; MORISAKI, I.; LAMONT, R. J.; AMANO, A. *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. **Cell Microbiol**, v. 16, n. 1, p. 131-145, 2014.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa/2014 - Incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124 p.
- ISHIDA, K.; KOBAYASHI, T.; ITO, S.; KOMATSU, Y.; YOKOYAMA, T.; OKADA, M.; ABE, A.; MURASAWA, A.; YOSHIE, H. Interleukin-6 gene promoter methylation in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 83, n. 7, p. 917-925, 2012.
- JAVED, F.; WARNAKULASURIYA, S. Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. **Crit Rev Oncol Hematol**, v. 97, n., p. 197-205, 2016.
- JELTSCH, A.; JURKOWSKA, R. Z. New concepts in DNA methylation. **Trends Biochem Sci**, v. 39, n. 7, p. 310-318, 2014.
- JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M. M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.
- JHAM, B. C.; REIS, P. M.; MIRANDA, E. L.; LOPES, R. C.; CARVALHO, A. L.; SCHEPER, M. A.; FREIRE, A. R. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. **Clin Oral Investig**, v. 12, n., p. 19-24, 2008.
- JONES, P. A.; BAYLIN, S. B. The epigenomics of cancer. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 683-692, 2007.
- KAM, D.; SALIB, A.; GORGY, G.; PATEL, T. D.; CARNIOL, E. T.; ELOY, J. A.; BAREDES, S.; PARK, R. C. Incidence of Suicide in Patients With Head and Neck Cancer. **JAMA Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 141, n. 12, p. 1075-1081, 2015.
- KARBACH, J.; AL-NAWAS, B.; MOERGEL, M.; DAUBLANDER, M. Oral health-related quality of life of patients with oral lichen planus, oral leukoplakia, or oral squamous cell carcinoma. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, n. 8, p. 1517-1522, 2014.
- KASSEBAUM, N. J.; BERNABE, E.; DAHIYA, M.; BHANDARI, B.; MURRAY, C. J.; MARCENES, W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. **J Dent Res**, v. 93, n. 11, p. 1045-1053, 2014.

- KATSURA, K.; SASAI, K.; SATO, K.; SAITO, M.; HOSHINA, H.; HAYASHI, T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 105, n. 6, p. 731-738, 2008.
- KATZ, J.; ONATE, M. D.; PAULEY, K. M.; BHATTACHARYYA, I.; CHA, S. Presence of Porphyromonas gingivalis in gingival squamous cell carcinoma. **Int J Oral Sci**, v. 3, n. 4, p. 209-215, 2011.
- KERDVONGBUNDIT, V.; WIKESJO, U. M. Prevalence and severity of periodontal disease at mandibular molar teeth in smokers with regular oral hygiene habits. **J Periodontol**, v. 73, n. 7, p. 735-740, 2002.
- KHAW, A.; LIBERALI, S.; LOGAN, R.; KEEFE, D.; BARTOLD, P. M. Influence of periodontitis on the experience of oral mucositis in cancer patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. **Support Care Cancer**, v. 22, n. 8, p. 2119-2125, 2014a.
- KHAW, A.; LOGAN, R.; KEEFE, D.; BARTOLD, M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis - proposal for an inter-relationship. **Oral Dis**, v. 20, n. 3, p. e7-18, 2014b.
- KORNMAN, K. S. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. **J Periodontol**, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1560-1568, 2008.
- KUNDU, J. K.; SURH, Y. J. Inflammation: gearing the journey to cancer. **Mutat Res**, v. 659, n. 1-2, p. 15-30, 2008.
- KURIBAYASHI, Y.; TSUSHIMA, F.; MORITA, K.; MATSUMOTO, K.; SAKURAI, J.; UESUGI, A.; SATO, K.; ODA, S.; SAKAMOTO, K.; HARADA, H. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. **Oral Oncol**, v. 51, n. 11, p. 1020-1025, 2015.
- KURKIVUORI, J.; SALASPURO, V.; KAIHOVAARA, P.; KARI, K.; RAUTEMAA, R.; GRONROOS, L.; MEURMAN, J. H.; SALASPURO, M. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. **Oral Oncol**, v. 43, n. 2, p. 181-186, 2007.
- LACKO, M.; OUDE OPHUIS, M. B.; PETERS, W. H.; MANNI, J. J. Genetic polymorphisms of smoking-related carcinogen detoxifying enzymes and head and neck cancer susceptibility. **Anticancer Res**, v. 29, n. 2, p. 753-761, 2009.
- LACKO, M.; BRAAKHUIS, B. J.; STURGIS, E. M.; BOEDEKER, C. C.; SUAREZ, C.; RINALDO, A.; FERLITO, A.; TAKES, R. P. Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 89, n. 1, p. 38-48, 2014.
- LARSSON, L.; THORBERT-MROS, S.; RYMO, L.; BERGLUNDH, T. Influence of epigenetic modifications of the interleukin-10 promoter on IL10 gene expression. **Eur J Oral Sci**, v. 120, n. 1, p. 14-20, 2012.

- LARSSON, L.; CASTILHO, R. M.; GIANNOBILE, W. V. Epigenetics and its role in periodontal diseases: a state-of-the-art review. **J Periodontol**, v. 86, n. 4, p. 556-568, 2015.
- LAVU, V.; VENKATESAN, V.; RAO, S. R. The epigenetic paradigm in periodontitis pathogenesis. **J Indian Soc Periodontol**, v. 19, n. 2, p. 142-149, 2015.
- LEON, X.; BOTHE, C.; GARCIA, J.; PARRENO, M.; ALCOLEA, S.; QUER, M.; VILA, L.; CAMACHO, M. Expression of IL-1 α correlates with distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Oncotarget**, v. 6, n. 35, p. 37398-37409, 2015.
- LEUNG, W. K.; JIN, L. J.; SAMARANAYAKE, L. P.; CHIU, G. K. Subgingival microbiota of shallow periodontal pockets in individuals after head and neck irradiation. **Oral Microbiol Immunol**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 1998.
- LI, S.; LEE, Y. C.; LI, Q.; CHEN, C. J.; HSU, W. L.; LOU, P. J.; ZHU, C.; PAN, J.; SHEN, H.; MA, H.; CAI, L.; HE, B.; WANG, Y.; ZHOU, X.; JI, Q.; ZHOU, B.; WU, W.; MA, J.; BOFFETTA, P.; ZHANG, Z. F.; DAI, M.; HASHIBE, M. Oral lesions, chronic diseases and the risk of head and neck cancer. **Oral Oncol**, v. 51, n. 12, p. 1082-1087, 2015.
- LIN, Y. S.; JEN, Y. M.; WANG, B. B.; LEE, J. C.; KANG, B. H. Epidemiology of oral cavity cancer in taiwan with emphasis on the role of betel nut chewing. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec**, v. 67, n. 4, p. 230-236, 2005.
- LINDROTH, A. M.; PARK, Y. J. Epigenetic biomarkers: a step forward for understanding periodontitis. **J Periodontal Implant Sci**, v. 43, n. 3, p. 111-120, 2013.
- LIZI, E. C. A case for a dental surgeon at regional radiotherapy centres. **Br Dent J**, v. 173, n. 1, p. 24-26, 1992.
- LOCKHART, P. B.; CLARK, J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 77, n. 3, p. 236-241, 1994.
- LOD, S.; JOHANSSON, T.; ABRAHAMSSON, K. H.; LARSSON, L. The influence of epigenetics in relation to oral health. **Int J Dent Hyg**, v. 12, n. 1, p. 48-54, 2014.
- LOO, W. T.; JIN, L.; CHEUNG, M. N.; WANG, M.; CHOW, L. W. Epigenetic change in E-cadherin and COX-2 to predict chronic periodontitis. **J Transl Med**, v. 8, n., p. 110, 2010.
- LOOS, B. G. Systemic markers of inflammation in periodontitis. **J Periodontol**, v. 76, n. 11 Suppl, p. 2106-2115, 2005.
- MACKENZIE, I.; ROUS, P. The Experimental Disclosure of Latent Neoplastic Changes in Tarred Skin. **J Exp Med**, v. 73, n. 3, p. 391-416, 1941.

- MAIER, H.; DIETZ, A.; GEWELKE, U.; HELLER, W. D.; WEIDAUER, H. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. **Clin Investig**, v. 70, n. 3-4, p. 320-327, 1992.
- MAIER, H.; ZOLLER, J.; HERRMANN, A.; KREISS, M.; HELLER, W. D. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 108, n. 6, p. 655-661, 1993.
- MAJCHRZAK, E.; SZYBIAK, B.; WEGNER, A.; PIENKOWSKI, P.; PAZDROWSKI, J.; LUCZEWSKI, L.; SOWKA, M.; GOLUSINSKI, P.; MALICKI, J.; GOLUSINSKI, W. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. **Radiol Oncol**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 2014.
- MALLIS, A.; JELASTOPULU, E.; MASTRONIKOLIS, N. S.; NAXAKIS, S. S.; KOUROUSIS, C.; PAPADAS, T. A. Laryngeal cancer and passive smoking: the neglected factor? **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 268, n. 5, p. 727-731, 2011.
- MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P.; SICA, A.; BALKWILL, F. Cancer-related inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 436-444, 2008.
- MARKITZIU, A.; ZAFIROPOULOS, G.; TSALIKIS, L.; COHEN, L. Gingival health and salivary function in head and neck-irradiated patients. A five-year follow-up. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 73, n. 4, p. 427-433, 1992.
- MARQUES, M. A.; DIB, L. L. Periodontal changes in patients undergoing radiotherapy. **J Periodontol**, v. 75, n. 9, p. 1178-1187, 2004.
- MARSHALL, J. R.; GRAHAM, S.; HAUGHEY, B. P.; SHEDD, D.; O'SHEA, R.; BRASURE, J.; WILKINSON, G. S.; WEST, D. Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer. **Eur J Cancer B Oral Oncol**, v. 28B, n. 1, p. 9-15, 1992.
- MARX, R. E.; JOHNSON, R. P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 64, n. 4, p. 379-390, 1987.
- MEHLEN, P.; PUISIEUX, A. Metastasis: a question of life or death. **Nat Rev Cancer**, v. 6, n. 6, p. 449-458, 2006.
- MEISEL, P.; HOLTFRETER, B.; BIFFAR, R.; SUEMNIG, W.; KOCHER, T. Association of periodontitis with the risk of oral leukoplakia. **Oral Oncol**, v. 48, n. 9, p. 859-863, 2012.
- MEURMAN, J. H.; UITTAMO, J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. **Acta Odontol Scand**, v. 66, n. 6, p. 321-326, 2008.
- MEYER, M. S.; JOSHIPURA, K.; GIOVANNUCCI, E.; MICHAUD, D. S. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. **Cancer Causes Control**, v. 19, n. 9, p. 895-907, 2008.

MEYLE, J.; CHAPPLE, I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. **Periodontol** **2000**, v. 69, n. 1, p. 7-17, 2015.

MIAO, D.; GODOVIKOVA, V.; QIAN, X.; SESHADRINATHAN, S.; KAPILA, Y. L.; FENNO, J. C. Treponema denticola upregulates MMP-2 activation in periodontal ligament cells: interplay between epigenetics and periodontal infection. **Arch Oral Biol**, v. 59, n. 10, p. 1056-1064, 2014.

MICHAUD, D. S.; 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**, v. 9, n. 6, p. 550-558, 2008.

MICHAUD, D. S.; KELSEY, K. T.; PAPATHANASIOU, E.; GENCO, C. A.; GIOVANNUCCI, E. Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. **Ann Oncol**, v., n., p., 2016.

MINAROVITS, J. Microbe-induced epigenetic alterations in host cells: the coming era of patho-epigenetics of microbial infections. A review. **Acta Microbiol Immunol Hung**, v. 56, n. 1, p. 1-19, 2009.

MIZUTANI, S.; EKUNI, D.; TOMOFUJI, T.; AZUMA, T.; KATAOKA, K.; YAMANE, M.; IWASAKI, Y.; MORITA, M. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. **J Periodontal Res**, v. 50, n. 1, p. 74-79, 2015.

MOERGEL, M.; KAMMERER, P.; KASAJ, A.; ARMOUTI, E.; ALSHIHRI, A.; WEYER, V.; AL-NAWAS, B. Chronic periodontitis and its possible association with oral squamous cell carcinoma - a retrospective case control study. **Head Face Med**, v. 9, n., p. 39, 2013.

MORENO-LOPEZ, L. A.; ESPARZA-GOMEZ, G. C.; GONZALEZ-NAVARRO, A.; CERERO-LAPIEDRA, R.; GONZALEZ-HERNANDEZ, M. J.; DOMINGUEZ-ROJAS, V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. **Oral Oncol**, v. 36, n. 2, p. 170-174, 2000.

MURPHY, B. A.; GILBERT, J. Oral cancers: supportive care issues. **Periodontol** **2000**, v. 57, n. 1, p. 118-131, 2011.

NARAYAN, T. V.; REVANNA, G. M.; HALLIKERI, U.; KURIAKOSE, M. A. Dental Caries and Periodontal Disease Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma: A Screening Study in Urban and Semiurban Population of Karnataka. **J Maxillofac Oral Surg**, v. 13, n. 4, p. 435-443, 2014.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ(R)): Patient Version. In: (Ed.). **PDQ Cancer Information Summaries**. Bethesda (MD), 2002.
NIBALI, L.; HENDERSON, B.; SADIQ, S. T.; DONOS, N. Genetic dysbiosis: the role of microbial insults in chronic inflammatory diseases. **J Oral Microbiol**, v. 6, n., p., 2014.

NIEWALD, M.; BARBIE, O.; SCHNABEL, K.; ENGEL, M.; SCHEDLER, M.; NIEDER, C.; BERBERICH, W. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. **Br J Radiol**, v. 69, n. 825, p. 847-851, 1996.

NIEWALD, M.; FLECKENSTEIN, J.; MANG, K.; HOLTMANN, H.; SPITZER, W. J.; RUBE, C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. **Radiat Oncol**, v. 8, n., p. 227, 2013.

NIWA, T.; TSUKAMOTO, T.; TOYODA, T.; MORI, A.; TANAKA, H.; MAEKITA, T.; ICHINOSE, M.; TATEMATSU, M.; USHIJIMA, T. Inflammatory processes triggered by *Helicobacter pylori* infection cause aberrant DNA methylation in gastric epithelial cells. **Cancer Res**, v. 70, n. 4, p. 1430-1440, 2010.

O'LEARY, T. J.; DRAKE, R. B.; NAYLOR, J. E. The plaque control record. **J Periodontol**, v. 43, n. 1, p. 38, 1972.

OFFENBACHER, S.; BARROS, S. P.; BECK, J. D. Rethinking periodontal inflammation. **J Periodontol**, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1577-1584, 2008.

OLIVEIRA, N. F.; DAMM, G. R.; ANDIA, D. C.; SALMON, C.; NOCITI, F. H., JR.; LINE, S. R.; DE SOUZA, A. P. DNA methylation status of the IL8 gene promoter in oral cells of smokers and non-smokers with chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 36, n. 9, p. 719-725, 2009.

OSAZUWA-PETERS, N.; CHRISTOPHER, K. M.; HUSSAINI, A. S.; BEHERA, A.; WALKER, R. J.; VARVARES, M. A. Predictors of stage at presentation and outcomes of head and neck cancers in a university hospital setting. **Head Neck**, v., n., p., 2015.

PAGE, R. C.; EKE, P. I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. **J Periodontol**, v. 78, n. 7 Suppl, p. 1387-1399, 2007.

PAPAPANOU, P. N.; WENNSTROM, J. L. Radiographic and clinical assessments of destructive periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 16, n. 9, p. 609-612, 1989.

PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases: epidemiology. **Ann Periodontol**, v. 1, n. 1, p. 1-36, 1996.

PARKIN, D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. **Int J Cancer**, v. 118, n. 12, p. 3030-3044, 2006.

PHIPPS, K. R.; STEVENS, V. J. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. **J Public Health Dent**, v. 55, n. 4, p. 250-252, 1995.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, 2005.

- POETA, M. L.; MANOLA, J.; GOLDWASSER, M. A.; FORASTIERE, A.; BENOIT, N.; CALIFANO, J. A.; RIDGE, J. A.; GOODWIN, J.; KENADY, D.; SAUNDERS, J.; WESTRA, W.; SIDRANSKY, D.; KOCH, W. M. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**, v. 357, n. 25, p. 2552-2561, 2007.
- POW, E. H.; MCMILLAN, A. S.; LEUNG, W. K.; KWONG, D. L.; WONG, M. C. Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. **Oral Dis**, v. 9, n. 4, p. 196-202, 2003.
- POWLES, T.; POWLES, J.; NELSON, M.; SANDISON, A.; PESTON, D.; BUCHANNAN, J.; MANDALIA, S.; GAZZARD, B.; BOWER, M. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection: incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. **J Laryngol Otol**, v. 118, n. 3, p. 207-212, 2004.
- PRAKASAM, S.; SRINIVASAN, M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. **Oral Dis**, v. 20, n. 2, p. 171-177, 2014.
- PRESHAW, P. M.; TAYLOR, J. J. Periodontal Pathogenesis. In: Newman, M. G., Takei, H. H., *et al* (Ed.). **Carranza's clinical periodontology**. St. Louis: Elseviewe, 2011, p.194-216.
- RABER-DURLACHER, J. E.; EPSTEIN, J. B.; RABER, J.; VAN DISSEL, J. T.; VAN WINKELHOFF, A. J.; GUIOT, H. F.; VAN DER VELDEN, U. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. **Support Care Cancer**, v. 10, n. 6, p. 466-473, 2002.
- RAITIOLA, H. S.; PUKANDER, J. S. Etiological factors of laryngeal cancer. **Acta Otolaryngol Suppl**, v. 529, n., p. 215-217, 1997.
- RAMFJORD, S. P. The Periodontal Disease Index (PDI). **J Periodontol**, v. 38, n. 6, p. Suppl:602-610, 1967.
- REYNOLDS, M. A. Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. **Periodontol 2000**, v. 64, n. 1, p. 7-19, 2014.
- REZENDE, C. P.; RAMOS, M. B.; DAGUILA, C. H.; DEDIVITIS, R. A.; RAPOPORT, A. Oral health changes in with oral and oropharyngeal cancer. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 74, n. 4, p. 596-600, 2008.
- RIEDEL, F.; GOESSLER, U.; HORMANN, K. Alcohol-related diseases of the mouth and throat. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 17, n. 4, p. 543-555, 2003.
- ROBERTSON, K. D.; WOLFFE, A. P. DNA methylation in health and disease. **Nat Rev Genet**, v. 1, n. 1, p. 11-19, 2000.
- ROKAVEC, M.; ONER, M. G.; HERMEKING, H. Inflammation-induced epigenetic switches in cancer. **Cell Mol Life Sci**, v. 73, n. 1, p. 23-39, 2016.

- ROSENQUIST, K.; WENNERBERG, J.; SCHILDT, E. B.; BLADSTROM, A.; GORAN HANSSON, B.; ANDERSSON, G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. **Acta Otolaryngol**, v. 125, n. 12, p. 1327-1336, 2005.
- ROSENQUIST, K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. **Swed Dent J Suppl**, v., n. 179, p. 1-66, 2005.
- ROTHMAN, K. J. Epidemiology of head and neck cancer. **Laryngoscope**, v. 88, n. 3, p. 435-438, 1978.
- ROUS, P.; KIDD, J. G. Conditional Neoplasms and Subthreshold Neoplastic States : A Study of the Tar Tumors of Rabbits. **J Exp Med**, v. 73, n. 3, p. 365-390, 1941.
- RUESCHER, T. J.; SODEIFI, A.; SCRIVANI, S. J.; KABAN, L. B.; SONIS, S. T. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. **Cancer**, v. 82, n. 11, p. 2275-2281, 1998.
- SANTOS, P. S.; CORACIN, F. L.; BARROS, J. C.; DULLEY, F. L.; NUNES, F. D.; MAGALHAES, M. G. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. **Clin Transplant**, v. 25, n. 2, p. 325-328, 2011.
- SAYEHMIRI, F.; SAYEHMIRI, K.; ASADOLLAHI, K.; SOROUSH, S.; BOGDANOVIC, L.; JALILIAN, F. A.; EMANEINI, M.; TAHERIKALANI, M. The prevalence rate of Porphyromonas gingivalis and its association with cancer: A systematic review and meta-analysis. **Int J Immunopathol Pharmacol**, v. 28, n. 2, p. 160-167, 2015.
- SAYGUN, I.; KUBAR, A.; OZDEMIR, A.; SLOTS, J. Periodontitis lesions are a source of salivary cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. **J Periodontal Res**, v. 40, n. 2, p. 187-191, 2005.
- SCHULZ, S.; IMMEL, U. D.; JUST, L.; SCHALLER, H. G.; GLASER, C.; REICHERT, S. Epigenetic characteristics in inflammatory candidate genes in aggressive periodontitis. **Hum Immunol**, v., n., p., 2015.
- SCHUURHUIS, J. M.; STOKMAN, M. A.; ROODENBURG, J. L.; REINTSEMA, H.; LANGENDIJK, J. A.; VISSINK, A.; SPIJKERVET, F. K. Efficacy of routine pre-radiation dental screening and dental follow-up in head and neck oncology patients on intermediate and late radiation effects. A retrospective evaluation. **Radiother Oncol**, v. 101, n. 3, p. 403-409, 2011.
- SCHWABE, R. F.; JOBIN, C. The microbiome and cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 13, n. 11, p. 800-812, 2013.
- SHARMA, M.; BAIRY, I.; PAI, K.; SATYAMOORTHY, K.; PRASAD, S.; BERKOVITZ, B.; RADHAKRISHNAN, R. Salivary IL-6 levels in oral leukoplakia with dysplasia and

its clinical relevance to tobacco habits and periodontitis. **Clin Oral Investig**, v. 15, n. 5, p. 705-714, 2011.

SHIBOSKI, C. H.; SCHMIDT, B. L.; JORDAN, R. C. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. **Cancer**, v. 103, n. 9, p. 1843-1849, 2005.

SHUCK, S. C.; SHORT, E. A.; TURCHI, J. J. Eukaryotic nucleotide excision repair: from understanding mechanisms to influencing biology. **Cell Res**, v. 18, n. 1, p. 64-72, 2008.

SIMARD, E. P.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. **Oral Oncol**, v. 50, n. 5, p. 387-403, 2014.

SIMONATTO, M.; NATOLI, G. Functional genomics of the inflammatory response: where are we now? **Brief Funct Genomics**, v. 12, n. 6, p. 483-488, 2013.

SLADE, G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 25, n. 4, p. 284-290, 1997.

SOGA, Y.; YAMASUJI, Y.; KUDO, C.; MATSUURA-YOSHIMOTO, K.; YAMABE, K.; SUGIURA, Y.; MAEDA, Y.; ISHIMARU, F.; TANIMOTO, M.; NISHIMURA, F.; TAKASHIBA, S. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. **Support Care Cancer**, v. 17, n. 5, p. 581-587, 2009.

SONIS, S.; KUNZ, A. Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 65, n. 1, p. 19-22, 1988.

SPEKSNIJDER, C. M.; VAN DER GLAS, H. W.; VAN DER BILT, A.; VAN ES, R. J.; VAN DER RIJST, E.; KOOLE, R. Oral function after oncological intervention in the oral cavity: a retrospective study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 68, n. 6, p. 1231-1237, 2010.

STEFANI, F. A.; VIANA, M. B.; DUPIM, A. C.; BRITO, J. A.; GOMEZ, R. S.; DA COSTA, J. E.; MOREIRA, P. R. Expression, polymorphism and methylation pattern of interleukin-6 in periodontal tissues. **Immunobiology**, v. 218, n. 7, p. 1012-1017, 2013.

STURGIS, E. M.; PYTYNIA, K. B. After the smoke clears: environmental and occupational risks for carcinoma of the upper aerodigestive tract. **Cancer J**, v. 11, n. 2, p. 96-103, 2005.

SZERLONG, H. J.; HANSEN, J. C. Nucleosome distribution and linker DNA: connecting nuclear function to dynamic chromatin structure. **Biochem Cell Biol**, v. 89, n. 1, p. 24-34, 2011.

- SZYF, M. Implications of a life-long dynamic epigenome. **Epigenomics**, v. 1, n. 1, p. 9-12, 2009.
- TAKAHASHI, H.; OGATA, H.; NISHIGAKI, R.; BROIDE, D. H.; KARIN, M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKKbeta- and JNK1-dependent inflammation. **Cancer Cell**, v. 17, n. 1, p. 89-97, 2010.
- TALAMINI, R.; VACCARELLA, S.; BARBONE, F.; TAVANI, A.; LA VECCHIA, C.; HERRERO, R.; MUNOZ, N.; FRANCESCHI, S. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. **Br J Cancer**, v. 83, n. 9, p. 1238-1242, 2000.
- TAO, Q.; CHAN, A. T. Nasopharyngeal carcinoma: molecular pathogenesis and therapeutic developments. **Expert Rev Mol Med**, v. 9, n. 12, p. 1-24, 2007.
- TEZAL, M.; GROSSI, S. G.; GENCO, R. J. Is periodontitis associated with oral neoplasms? **J Periodontol**, v. 76, n. 3, p. 406-410, 2005.
- TEZAL, M.; SULLIVAN, M. A.; REID, M. E.; MARSHALL, J. R.; HYLAND, A.; LOREE, T.; LILLIS, C.; HAUCK, L.; WACTAWSKI-WENDE, J.; SCANNAPIECO, F. A. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 133, n. 5, p. 450-454, 2007.
- TEZAL, M.; SULLIVAN NASCA, M.; STOLER, D. L.; MELENDY, T.; HYLAND, A.; SMALDINO, P. J.; RIGUAL, N. R.; LOREE, T. R. Chronic periodontitis-human papillomavirus synergy in base of tongue cancers. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 135, n. 4, p. 391-396, 2009a.
- TEZAL, M.; SULLIVAN, M. A.; HYLAND, A.; MARSHALL, J. R.; STOLER, D.; REID, M. E.; LOREE, T. R.; RIGUAL, N. R.; MERZIANU, M.; HAUCK, L.; LILLIS, C.; WACTAWSKI-WENDE, J.; SCANNAPIECO, F. A. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n. 9, p. 2406-2412, 2009b.
- TEZAL, M.; SCANNAPIECO, F. A.; WACTAWSKI-WENDE, J.; HYLAND, A.; MARSHALL, J. R.; RIGUAL, N. R.; STOLER, D. L. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 138, n. 7, p. 669-675, 2012.
- THOMPSON, L. D. R.; BRENNAN, P.; PINTO, L. F. R. Head and neck cancers. In: Stewart, B. W. e Christopher, P. W. (Ed.). **World Cancer Report 2014**. Lyon: IARC Press, 2014, p.422-430.
- TONER, M.; O'REGAN, E. M. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1. **Head Neck Pathol**, v. 3, n. 3, p. 246-248, 2009.
- TROTTI, A.; BELLM, L. A.; EPSTEIN, J. B.; FRAME, D.; FUCHS, H. J.; GWEDE, C. K.; KOMAROFF, E.; NALYSNYK, L.; ZILBERBERG, M. D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother Oncol**, v. 66, n. 3, p. 253-262, 2003.

- TROY, J. D.; GRANDIS, J. R.; YOUK, A. O.; DIERGAARDE, B.; ROMKES, M.; WEISSFELD, J. L. Childhood passive smoke exposure is associated with adult head and neck cancer. **Cancer Epidemiol**, v. 37, n. 4, p. 417-423, 2013.
- UENO, M.; OHARA, S.; SAWADA, N.; INOUE, M.; TSUGANE, S.; KAWAGUCHI, Y. The association of active and secondhand smoking with oral health in adults: Japan public health center-based study. **Tob Induc Dis**, v. 13, n. 1, p. 19, 2015.
- VELLY, A. M.; FRANCO, E. L.; SCHLECHT, N.; PINTOS, J.; KOWALSKI, L. P.; OLIVEIRA, B. V.; CURADO, M. P. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. **Oral Oncol**, v. 34, n. 4, p. 284-291, 1998.
- VERA-LLONCH, M.; OSTER, G.; HAGIWARA, M.; SONIS, S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. **Cancer**, v. 106, n. 2, p. 329-336, 2006.
- VIANA, M. B.; CARDOSO, F. P.; DINIZ, M. G.; COSTA, F. O.; DA COSTA, J. E.; GOMEZ, R. S.; MOREIRA, P. R. Methylation pattern of IFN-gamma and IL-10 genes in periodontal tissues. **Immunobiology**, v. 216, n. 8, p. 936-941, 2011.
- VIDAL, L.; GILLISON, M. L. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 22, n. 6, p. 1125-1142, vii, 2008.
- VOZZA, I.; CALDARAZZO, V.; POLIMENI, A.; OTTOLENGHI, L. Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy. **Int Dent J**, v. 65, n. 1, p. 45-48, 2015.
- WADDINGTON, C. H. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. **Nature**, v. 183, n. 4676, p. 1654-1655, 1959.
- WADDINGTON, C. H. Genetic assimilation. **Adv Genet**, v. 10, n., p. 257-293, 1961.
- WALSH, T. F.; AL-HOKAIL, O. S.; FOSAM, E. B. The relationship of bone loss observed on panoramic radiographs with clinical periodontal screening. **J Clin Periodontol**, v. 24, n. 3, p. 153-157, 1997.
- WANG, R. S.; HU, X. Y.; GU, W. J.; HU, Z.; WEI, B. Tooth loss and risk of head and neck cancer: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e71122, 2013.
- WEN, B. W.; TSAI, C. S.; LIN, C. L.; CHANG, Y. J.; LEE, C. F.; HSU, C. H.; KAO, C. H. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. **QJM**, v. 107, n. 4, p. 283-290, 2014.
- WENG, C. J.; HSIEH, Y. H.; CHEN, M. K.; TSAI, C. M.; LIN, C. W.; YANG, S. F. Survivin SNP-carcinogen interactions in oral cancer. **J Dent Res**, v. 91, n. 4, p. 358-363, 2012.

- WILSON, A. G. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. **J Periodontol**, v. 79, n. 8 Suppl, p. 1514-1519, 2008.
- WINN, D. M.; BLOT, W. J.; MCLAUGHLIN, J. K.; AUSTIN, D. F.; GREENBERG, R. S.; PRESTON-MARTIN, S.; SCHOENBERG, J. B.; FRAUMENI, J. F., JR. Mouthwash use and oral conditions in the risk of oral and pharyngeal cancer. **Cancer Res**, v. 51, n. 11, p. 3044-3047, 1991.
- WONG, H. M. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. **ScientificWorldJournal**, v. 2014, n., p. 581795, 2014.
- WONG, J. K.; WOOD, R. E.; MCLEAN, M. Conservative management of osteoradionecrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 84, n. 1, p. 16-21, 1997.
- WOOD, R. D.; MITCHELL, M.; LINDAHL, T. Human DNA repair genes, 2005. **Mutat Res**, v. 577, n. 1-2, p. 275-283, 2005.
- WU, X.; GU, J.; SPITZ, M. R. Mutagen sensitivity: a genetic predisposition factor for cancer. **Cancer Res**, v. 67, n. 8, p. 3493-3495, 2007.
- XIONG, W.; ZENG, Z. Y.; XIA, J. H.; XIA, K.; SHEN, S. R.; LI, X. L.; HU, D. X.; TAN, C.; XIANG, J. J.; ZHOU, J.; DENG, H.; FAN, S. Q.; LI, W. F.; WANG, R.; ZHOU, M.; ZHU, S. G.; LU, H. B.; QIAN, J.; ZHANG, B. C.; WANG, J. R.; MA, J.; XIAO, B. Y.; HUANG, H.; ZHANG, Q. H.; ZHOU, Y. H.; LUO, X. M.; ZHOU, H. D.; YANG, Y. X.; DAI, H. P.; FENG, G. Y.; PAN, Q.; WU, L. Q.; HE, L.; LI, G. Y. A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma. **Cancer Res**, v. 64, n. 6, p. 1972-1974, 2004.
- YAO, Q. W.; ZHOU, D. S.; PENG, H. J.; JI, P.; LIU, D. S. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. **Tumour Biol**, v. 35, n. 7, p. 7073-7077, 2014.
- YASMIN, R.; SIRAJ, S.; HASSAN, A.; KHAN, A. R.; ABBASI, R.; AHMAD, N. Epigenetic regulation of inflammatory cytokines and associated genes in human malignancies. **Mediators Inflamm**, v. 2015, n., p. 201703, 2015.
- YIN, L.; CHUNG, W. O. Epigenetic regulation of human beta-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. **Mucosal Immunol**, v. 4, n. 4, p. 409-419, 2011.
- YUSOF, Z. W.; BAKRI, M. M. Severe progressive periodontal destruction due to radiation tissue injury. **J Periodontol**, v. 64, n., p. 1253-1258, 1993.
- ZENG, X. T.; DENG, A. P.; LI, C.; XIA, L. Y.; NIU, Y. M.; LENG, W. D. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e79017, 2013.

ZHANG, S.; BARROS, S. P.; NICULESCU, M. D.; MORETTI, A. J.; PREISSER, J. S.; OFFENBACHER, S. Alteration of PTGS2 promoter methylation in chronic periodontitis. **J Dent Res**, v. 89, n. 2, p. 133-137, 2010a.

ZHANG, S.; CRIVELLO, A.; OFFENBACHER, S.; MORETTI, A.; PAQUETTE, D. W.; BARROS, S. P. Interferon-gamma promoter hypomethylation and increased expression in chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 37, n. 11, p. 953-961, 2010b.

ZHANG, S.; BARROS, S. P.; MORETTI, A. J.; YU, N.; ZHOU, J.; PREISSER, J. S.; NICULESCU, M. D.; OFFENBACHER, S. Epigenetic regulation of TNFA expression in periodontal disease. **J Periodontol**, v. 84, n. 11, p. 1606-1616, 2013.

ZHENG, T. Z.; BOYLE, P.; HU, H. F.; DUAN, J.; JIAN, P. J.; MA, D. Q.; SHUI, L. P.; NIU, S. R.; SCULLY, C.; MACMAHON, B. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. **Cancer Causes Control**, v. 1, n. 3, p. 235-241, 1990.

Anexos

ANEXO A – CEP

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Existe associação entre doença periodontal e câncer? Análise investigativa clínica.

Pesquisador: Adriana Campos Passanezi Sant'Ana

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 43830314.5.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia de Bauru

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.292.261

Apresentação do Projeto:

Emenda solicitando:

"Gostaríamos de solicitar ao CEP autorização para utilização de dados obtidos dos prontuários clínicos de pacientes atendidos na Clínica Multidisciplinar da FOB-USP, sob a coordenação do Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos, considerando a necessidade de utilização dos dados anotados nos prontuários clínicos e do TCLE constante do mesmo em virtude de falecimento de alguns pacientes e da necessidade de inclusão de maior número de pacientes para completar os grupos de estudo, conforme detalhado no projeto de pesquisa. Ressalte-se que o Termo de Aquiescência da Clínica Multidisciplinar foi anteriormente anexado ao projeto na Plataforma Brasil."

Demais informações como o parecer 1.113.985.

Objetivo da Pesquisa:

Idem ao parecer 1.113.985.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Idem ao parecer 1.113.985.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO A – CEP (CONTINUAÇÃO)

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.292.261

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Idem ao parecer 1.113.985.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Idem ao parecer 1.113.985.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

As alterações solicitadas pelos pesquisadores, por meio de EMENDA, foram analisadas por um relator e consideradas APROVADAS na reunião ordinária do CEP de 21.10.2015. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_595145 E1.pdf	21/09/2015 11:16:44		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Emenda.pdf	21/09/2015 11:12:18	Adriana Campos Passanezi Sant'Ana	Aceito
Outros	Documento resposta ao CEP.pdf	28/05/2015 11:39:28		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto Mestrado corrigido_versão 3_após CEP.docx	27/05/2015 20:16:01		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto Victor0001.pdf	27/05/2015 11:28:03		Aceito
Outros	VITOR_CEP_ENCAMINHAMENTO0001.pdf	30/03/2015 14:23:17		Aceito
Outros	VITOR_CEP_AUTORIZAÇÃO CLÍNICA MULTIDISCIPLINAR0001.pdf	30/03/2015 14:22:21		Aceito
Outros	VITOR_CEP_ESTOMATOLOGIA0001.pdf	30/03/2015 14:21:39		Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO A – CEP (CONTINUAÇÃO)

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.292.261

Outros	VITOR_CEP_AUTORIZAÇÃO PERIO0001.pdf	30/03/2015 14:21:02		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	VITOR_CEP_AUTORIZAÇÃO TRIAGEM0001.pdf	30/03/2015 14:20:31		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE novo.docx	23/03/2015 23:08:17		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 22 de Outubro de 2015

Assinado por:
Izabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO A – CEP (CONTINUAÇÃO)

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Existe associação entre doença periodontal e câncer? Análise investigativa clínica.

Pesquisador: Adriana Campos Passanezi Sant'Ana

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43830314.5.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia de Bauru

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.113.985

Data da Relatoria: 17/06/2015

Apresentação do Projeto:

Idem o Parecer número 1.051.378 da Relatoria de 29/04/2015.

Objetivo da Pesquisa:

Idem o Parecer número 1.051.378 da Relatoria de 29/04/2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Idem o Parecer número 1.051.378 da Relatoria de 29/04/2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Idem o Parecer número 1.051.378 da Relatoria de 29/04/2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora justificou as pendências solicitadas pelo CEP; sendo:

1-Da folha de Rosto: Seguindo orientações do CEP-FOB-USP, o projeto de pesquisa foi submetido pela Profa Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana, responsável pela pesquisa, que tem como co-autores o Prof. Dr Paulo Sergio S. Santos e o aluno de mestrado Vitor de Toledo Stuari.

2- O número de pacientes incluídos no centro de pesquisa é 100 conforme descrito na Folha de Rosto.

3-Os modelos dos questionários de qualidade de vida e de saúde a serem respondidos pelos pacientes foram anexados no projeto detalhado, respectivamente como Anexos I e II. Houve

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO A – CEP (CONTINUAÇÃO)

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.113.985

reformulação do projeto de pesquisa, sendo eliminado a etapa de coleta de saliva para análise . Todas as modificações foram apresentadas no projeto detalhado anexado. A modificação visa viabilizar a execução de pesquisa no prazo estipulado. Assim, o TCLE não deverá contemplar a coleta de saliva.

4-O cronograma de desenvolvimento da pesquisa foi atualizado, conforme solicitado.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 17.06.2015, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

BAURU, 18 de Junho de 2015

Assinado por:
Izabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO A – CEP (CONTINUAÇÃO)

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.113.985

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO B – TCLE

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Departamento de Prótese/Disciplina de Periodontia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) senhor(a) está sendo convidado (a) neste momento a contribuir para a realização de uma pesquisa intitulada **“Existe associação entre doença periodontal e câncer? Análise investigativa clínica”**. Ao assinar este documento, o(a) senhor(a) concorda em participar voluntariamente do estudo, após receber por escrito e de forma verbal, todas as explicações quanto ao tipo de pesquisa, porque será realizada, quais são os benefícios e os riscos que o(a) senhor(a) correrá ao participar do mesmo.

O objetivo desse estudo é analisar a condição da gengiva e do osso ao redor dos dentes de pacientes com câncer, comparando com pacientes sem câncer. Isso é importante porque não é conhecido ainda de forma bem clara se a doença que afeta o osso que segura o dente (doença periodontal) é mais grave nos pacientes com câncer e se ela pode prejudicar de alguma forma o tratamento contra o câncer.

Os **riscos** contidos nesta pesquisa são pequenos e estão relacionados ao exame e tratamento odontológico. Para avaliar a condição de saúde bucal, será realizado um exame utilizando instrumentos apropriados, incluindo uma sonda periodontal, que será colocada no espaço entre o dente e a gengiva (onde passa o fio dental). Esse procedimento pode causar uma pequena dor, especialmente onde estiver inflamado. Também pode sair um pouco de sangue e isso é um sinal de que a gengiva está inflamada. Esse procedimento pode permitir que as bactérias da boca cheguem na corrente sanguínea. Se o(a) senhor(a) estiver debilitado(a), esse procedimento será cancelado e remarcado. Em alguns casos, será necessário utilizar antibiótico para prevenir a disseminação das bactérias e isso será indicado pelo profissional sempre que for necessário. O(A) senhor(a) receberá toda a instrução necessária pelo profissional. Além disso, serão feitas radiografias para analisar o osso em volta dos dentes. A quantidade de radiação nos casos de radiografias de dentro da boca ou de radiografias panorâmicas é pequena e o(a) senhor(a) será protegido por meio do uso de avental de chumbo. Os **benefícios** esperados com esta pesquisa são conhecer a associação entre a doença periodontal (inflamação da gengiva e perda do osso ao redor dos dentes) e o câncer na região de cabeça e pescoço, permitindo depois estabelecer protocolo de tratamento e melhorar o prognóstico dos pacientes em tratamento contra o câncer.

Os pacientes que concordarem em participar do estudo receberão tratamento odontológico na Clínica Multidisciplinar da FOB-USP. Os pacientes saudáveis sistemicamente serão examinados na Clínica de Estomatologia e Radiologia da FOB-USP, após inscrição para tratamento no Setor de Triagem e encaminhados para tratamento odontológico na FOB-USP, de acordo com sua necessidade de tratamento.

É garantido a todos o direito de não participar da pesquisa e também de desistir da participação em qualquer momento, sem que haja qualquer prejuízo ao seu tratamento. A sua identificação ou dos seus dados médicos e odontológicos serão mantidos em sigilo durante todas as etapas. O(A) senhor(a) receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que possa, a qualquer momento, tirar suas dúvidas.

Os custos relativos ao seu tratamento, exceto os gastos decorrentes de transporte e alimentação, serão de responsabilidade do pesquisador, o qual não receberá qualquer tipo de honorário pela realização do procedimento cirúrgico indicado. Aqueles que sentirem que houve dano decorrente da pesquisa terão direito à indenização por parte dos responsáveis.

Para esclarecimento de dúvidas sobre sua participação na pesquisa, o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Profª Drª Adriana Campos Passanezi Sant’Ana, no telefone (14) 3235-8278, disciplina de Periodontia, da FOB-USP. O endereço é Al. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75 e o endereço de e-mail é: acpsantana@usp.br. Para reclamações e/ou denúncias, o participante poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da FOB-USP no endereço: Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla 9-75, Vila Universitária, Bauru, São Paulo, ou pelo (14) 3235-8356, e-mail: cep@fob.usp.br.

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73

e-mail: marcela@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8366 / 3235-8278 - Fax (0xx14) 3223-4679<http://www.fob.usp.br>

ANEXO B – TCLE (CONTINUAÇÃO)

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru**

Departamento de Prótese/Disciplina de Periodontia

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a) _____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, DECLARA e FIRMA seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o participante da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3 e IV.4, este último se pertinente, item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome/Assinatura do Pesquisador(a)

O **Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**, organizado e criado pela **FOB-USP**, em 29/06/98 (**Portaria GD/0698/FOB**), previsto no item VII da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

Horário e local de funcionamento:

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das **13h30 às 17 horas**, em dias úteis.

Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75

Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901

Telefone/FAX(14)3235-8356

e-mail: cep@fob.usp.br

Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73

e-mail: marcela@fob.usp.br - Fone (0xx14) 3235-8366 / 3235-8278 - Fax (0xx14) 3223-4679

<http://www.fob.usp.br>

ANEXO C – OHIP-14

Impacto da Saúde Bucal em sua Qualidade de Vida

Nome: _____

Data: ____/____/____ Tempo: _____ Prontuário nº: _____

Informe através dos **números** abaixo, com que frequência ocorrem as seguintes situações:

0 Nunca **1** Dificilmente **2** Às vezes **3** Quase Sempre **4** Sempre

		Frequência
1	Você teve problema em pronunciar alguma palavra por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentadura?	
2	Você sentiu mudança no sabor dos alimentos por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	
3	Você teve dores na sua boca?	
4	Você teve desconforto para comer por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
5	Você ficou preocupado por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
6	Você se sentiu estressado por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
7	A sua alimentação foi prejudicada por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
8	Você teve que interromper uma refeição por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
9	Você teve dificuldade para descansar por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	
10	Você se sentiu um pouco envergonhado por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	
11	Você ficou um pouco irritado por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?	
12	Você tem dificuldades para fazer suas atividades diárias por causa por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
13	Você sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	
14	Você teve sua capacidade de trabalho reduzida por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?	