

## ANÁLISE DA INTER-RELAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E CÂNCER BUCAL: uma revisão integrativa

ANALYSIS OF THE INTERRELATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND  
ORAL CANCER: integrative review

**Maria Júlia Da Rocha Bernhard Machado<sup>1</sup>, Natália Mafra Mendonça<sup>1</sup>, Kauê Alberto Pereira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Discente do Curso de Odontologia do UniFUNVIC, Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba-SP

<sup>2</sup>Mestre, docente do curso de Odontologia do UniFUNVIC, Centro Universitário FUNVIC – Pindamonhangaba-SP

\* Correspondência: mj.bernhard@yahoo.com

RECEBIMENTO: 24/06/2024 - ACEITE: 03/10/2024

### Resumo

O câncer de boca é uma das principais neoplasias que acometem indivíduos no mundo todo. A doença periodontal, que é a inflamação crônica dos tecidos de suporte do dente, pode ter relação com a carcinogênese e a progressão tumoral. Este estudo teve por objetivo pesquisar os fatores que levam à inter-relação entre as neoplasias bucais e a doença periodontal. Foi feita uma revisão integrativa da literatura utilizando as bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, incluindo-se na pesquisa artigos publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra. Dados demonstram que alterações epigenéticas causadas pela inflamação crônica periodontal podem levar à carcinogênese e à evolução da doença, sendo o carcinoma espinocelular oral o principal tipo de neoplasia resultante dessa inter-relação. Ademais, os periodonto patógenos também têm relação com a oncogênese e o avanço do câncer, por meio da modulação da resposta imune do hospedeiro e a interação negativa nos processos celulares. Concluiu-se que a periodontite é um fator de risco independente para o surgimento do câncer oral, entretanto, sugerem-se mais estudos para afirmar com exatidão essa correlação entre as patologias.

**Palavras-chave:** Doença Periodontal. Câncer Bucal. Periodontite.

### Abstract

Mouth cancer is one of the main neoplasms that affect individuals worldwide. Periodontal disease, which is the chronic inflammation of tooth-supporting tissues, may be related to carcinogenesis and tumor progression. This study aimed to research the factors that lead to the interrelationship between oral neoplasms and periodontal disease. An integrative literature review was carried out using the PubMed, Scielo and Google Scholar databases, including articles published between 2014 and 2024, in Portuguese and English, available in full. Data demonstrate that epigenetic changes caused by chronic periodontal inflammation can lead to carcinogenesis and disease progression, with oral squamous cell carcinoma being the main type of neoplasia resulting from this interrelationship. Furthermore, periodontopathogens are also related to oncogenesis and the advancement of cancer, through modulation of the host's immune response and negative interaction in cellular processes. It was concluded that periodontitis is an independent risk factor for the emergence of oral cancer, however, further studies are suggested to accurately confirm this correlation between the pathologies.

**Keywords:** Periodontal Diseases. Mouth Neoplasms. Periodontitis.

## Introdução

A doença periodontal consiste em uma doença inflamatória crônica, que acomete os tecidos de suporte do dente. Trata-se de uma condição multifatorial, associada a hábitos de higiene, predisposição genética e comportamentos nocivos à saúde, tais como o uso de drogas.<sup>1</sup> A gengivite é a forma mais leve da doença, causada pelo acúmulo de placa que se forma dentro de um pequeno período de tempo por higienização deficiente e, se não tratada, pode progredir para periodontite.<sup>2</sup>

O câncer é considerado uma doença crônica da modernidade, sendo que as mudanças tecnológicas e climáticas e o aumento da longevidade humana são fatores que possivelmente corroboram para o aumento desse tipo de doença. Em 2022, foram diagnosticados 389.846 novos casos de câncer bucal no mundo todo, sendo essa patologia a responsável por 188.438 mortes no mesmo ano. No Brasil, houve 11.029 novos casos, com 4700 mortes ocasionadas pelo câncer de boca.<sup>3</sup> O tipo mais agressivo de câncer bucal é o carcinoma espinocelular oral, a maioria dos casos diagnosticados já se apresentam metastáticos e as terapias disponíveis têm dificuldade em frear sua rápida progressão.<sup>4</sup>

Quando há instalação da doença periodontal na cavidade bucal, ocorre uma desregulação da microbiota oral, que reflete no sistema imunológico como um todo. Essa alteração sistêmica pode levar a uma predisposição ao desenvolvimento de neoplasias bucais. No século XIX, Rudolf Virchow relatou que tumores frequentemente apresentam infiltrados inflamatórios, estabelecendo uma relação entre o câncer e as inflamações crônicas. A liberação constante de citocinas e fatores de crescimento durante processos inflamatórios crônicos, como na doença periodontal, constitui ambiente propício para a mutação das células epiteliais. Essa mutação pode ativar oncogenes e desativar importantes genes que normalmente suprimem o desenvolvimento de tumores. Dornelas et al.<sup>5</sup>, em seu artigo de 2021, citam a metilação do DNA e a modificação das histonas como as principais alterações genéticas causadas pela inflamação crônica da doença periodontal que podem estimular a carcinogênese.

A boca é um ambiente favorável ao estresse inflamatório, pois está em constante exposição a agentes irritantes e carcinogênicos, como tabaco, álcool e micro-organismos. Os patógenos da doença periodontal em suas fases mais agressivas estão diretamente relacionados com a carcinogênese, causando estímulos tumorigênicos e induzindo a proliferação de células pré-tumorais. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* são os principais patógenos da doença periodontal relacionados com a indução e progressão da carcinogênese. São bactérias anaeróbias presentes em fases mais agressivas da doença, que possuem importantes fatores de virulência, como parede celular e lipopolissacarídeos, que dificultam os processos imunológicos do hospedeiro.<sup>6</sup> Um estudo realizado por Yin et al.<sup>7</sup> comparou os efeitos das infecções de células epiteliais gengivais com *Porphyromonas gingivalis*

e *Fusobacterium nucleatum*, concluindo que esses periodontopatógenos desencadeiam diferentes eventos epigênicos nas células, o que pode levar ao desenvolvimento de tumores.

Levando em consideração a gravidade das condições e a importância de seu conhecimento pelos cirurgiões-dentistas, o presente trabalho teve como objetivo pesquisar os fatores que levam à inter-relação entre as neoplasias bucais e a doença periodontal.

## Método

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que verificou a inter-relação entre as neoplasias bucais e a doença periodontal, de modo a identificar as principais características que levam ao desenvolvimento carcinogênico em pacientes periodontais. As bases de dados *SciELO*, *PubMed* e *Google Scholar* foram consultadas e foram selecionados artigos científicos mais relevantes ao tema entre o período de 2014 a 2024. Incorporou-se ao estudo artigos do tipo revisão narrativa da literatura, estudo *in vivo*, revisão integrativa da literatura, estudo *in vitro*, ensaio clínico controlado e revisão sistemática da literatura. A busca foi realizada por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doença Periodontal, Câncer Bucal, Periodontite, *Periodontal Diseases*, *Mouth Neoplasms*, *Periodontitis*. Em cada base e banco de dados, as combinações entre as palavras foram conduzidas utilizando os operadores booleanos (*OR/AND*), sendo aceitos os idiomas português e inglês. Os artigos foram avaliados e selecionados de forma independente por duas pesquisadoras, sendo retiradas as duplicatas (aqueles publicados em duas ou mais bases ou banco de dados). A pesquisa pelos artigos relacionados ao tema foi realizada entre janeiro e fevereiro de 2024, resultando em um total de 1043 artigos, dos quais 38 foram elegíveis, com base nos títulos e resumos.

Posteriormente, os artigos foram selecionados mediante leitura completa e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, resultando em um total de oito estudos. Os artigos foram inicialmente selecionados com base no título e resumo, sendo excluídos aqueles que não tinham relação com o tema ou objetivo da revisão. Os critérios de inclusão foram período de publicação (2014 a 2024) e idioma (português ou inglês), enquanto os critérios de exclusão foram: artigos publicados antes de 2014 e em idiomas diferentes dos anteriormente citados. O processo de busca pela seleção dos artigos pode ser observado no fluxograma (Figura 1).

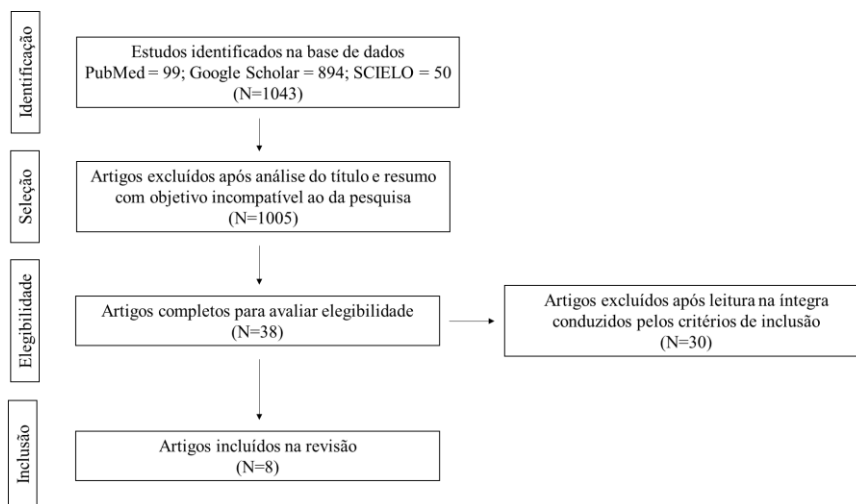


Figura 1: Fluxograma de busca, identificação e seleção de trabalhos para análise na íntegra.

## Resultados

A síntese dos oito artigos elegíveis para a revisão integrativa pode ser observada no quadro 1.

Quadro 1 - Síntese dos artigos incluídos na pesquisa separados por autor, ano de publicação, objetivo do estudo, método e conclusão (N=8).

| Autor e ano                           | Objetivo   | Método                | Conclusão   |
|---------------------------------------|--|-----------------------|---|
| Dornelas et al. <sup>5</sup><br>2021  | Revisar a literatura em busca de possíveis inter-relações entre as alterações epigenéticas no câncer e na doença periodontal.                            | Revisão Narrativa     | Conclui-se que existe uma relação positiva entre essas duas doenças, sugerindo que a doença periodontal pode ser um potencial fator de risco para o câncer de boca.   |
| Fernandes et al. <sup>6</sup><br>2022 | Realizar uma revisão da literatura existente sobre a relação da doença periodontal (DP) com o câncer, tanto na cavidade oral quanto em âmbito sistêmico. | Revisão da Literatura | Diversos estudos 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 do câncer oral. No entanto, para total compreensão do processo, ainda são necessários mais estudos. |

| Autor e ano                            | Objetivo  | Método                                  | Conclusão   |
|--|---|---|---|
| Wiethölter et al. <sup>8</sup><br>2017 | Buscar evidências científicas que demonstrem a relação entre a doença periodontal e a frequência elevada de micronúcleos, que podem atuar como marcadores biológicos em relação ao risco de câncer bucal.   | Revisão Sistemática                     | Encontrou-se evidências científicas que indicam que sujeitos com a doença periodontal, na sua maioria, apresentam estatisticamente mais micronúcleos quando comparados aos sujeitos sem a doença. A presença de micronúcleos, por sua vez, pode ser consequência do estresse oxidativo decorrente do processo inflamatório associado à doença periodontal.    |
| Nieminen et al. <sup>9</sup><br>2018   | Investigar a presença de <i>Td chymotrypsin-like proteinase</i> (Td-CTLP), um fator de virulência da bactéria <i>Treponema denticola</i> , nos principais tumores orodigestivos e elucidar potenciais mecanismos que levam à contribuição na carcinogênese.   | Estudo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> | Concluiu-se que o fator de virulência Td-CTLP está presente em células tumorais orodigestivas. Devido à sua presença em tumores e também sua atividade reguladora em proteínas críticas, tanto nos processos inflamatórios periodontais, quanto nos processos da carcinogênese, constatou-se que o Td-CTLP pode contribuir para a carcinogênese orodigestiva. |
| Laprise et al. <sup>10</sup><br>2016   | Estimar até que ponto níveis elevados de doença periodontal, medidos pela inflamação gengival e recessão, estão associados ao risco de câncer bucal de forma independente de fatores secundários, numa amostra de sujeitos que vivem em Kerala, sul da Índia. | Ensaio Clínico Controlado               | Os resultados sugerem que a doença periodontal é um fator de risco genuíno e independente de outros, como o fumo, para a ocorrência de câncer bucal numa amostra de indivíduos de Kerala, no sul da Índia.  |
| Atanasova et al. <sup>11</sup><br>2014 | Apresentar o conhecimento atualmente acumulado sobre a associação plausível de <i>Porphyromonas gingivalis</i> com o risco de desenvolvimento de câncer bucal.  | Revisão da literatura                   | À luz das descobertas recentes, propõe-se que o organismo <i>Porphyromonas gingivalis</i> seja talvez um importante fator predisponente para o desenvolvimento ou mau prognóstico de cânceres orodigestivos e possivelmente outras doenças crônicas.  |
| Gallimidi et al. <sup>12</sup><br>2015 | Investigar a correlação entre a progressão de tumores pela presença de <i>Porphyromonas Gingivalis</i> e <i>Fusobacterium Nucleatum</i> através de um modelo animal axialmente com até 5 anos de função.  | Estudo <i>in vivo</i>                   | Os resultados indicam que os patógenos periodontais <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Fusobacterium nucleatum</i> estimulam a tumorigênese através da interação direta com células epiteliais orais pelos receptores <i>Toll-like</i> .  |

| Autor e ano                           | Objetivo   | Método                    | Conclusão  |
|---------------------------------------|--|---------------------------|--|
| Planello et al. <sup>13</sup><br>2016 | Traçar o perfil do metiloma do DNA de pacientes com periodontite crônica e pacientes sem a doença e compará-lo com um grande conjunto de amostras de DNA de pacientes com carcinoma espinocelular oral providas da plataforma <i>The Cancer Genome Atlas</i> . | Ensaio Clínico Controlado | Observou-se uma significativa sobreposição entre os padrões alterados de metilação do DNA na periodontite crônica e no carcinoma espinocelular oral, sugerindo um surgimento de um epigenoma pré-neoplásico na periodontite crônica. |

**Legenda:** DP = Doença periodontal; Td-CTLTP = *Td chymotrypsin-like proteinase*; DNA = Ácido desoxirribonucleico.

## Discussão

Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado uma associação positiva entre a doença periodontal e o câncer bucal, em especial o carcinoma espinocelular oral, que está entre os 10 tipos de câncer mais comuns no mundo.<sup>13</sup> A presença da inflamação crônica periodontal contribui para alterações epigenéticas, que são mudanças estáveis, porém reversíveis na expressão gênica, silenciando ou expressando genes ao longo do tempo, mas sem alterar a sequência do DNA.<sup>14</sup> A periodontite é a fase da doença em que há atuação de bactérias periodontopatogênicas mais agressivas, como *Porphyromonas gingivalis* e, tanto os micro-organismos quanto as alterações no DNA, têm sido apresentados como potenciais fatores para a oncogênese.

Em uma revisão narrativa, Dornelas et al.<sup>5</sup> citaram a metilação do DNA e as modificações de histonas como as principais alterações epigenéticas causadas pela presença da inflamação crônica da doença periodontal. Alterações desse tipo podem acabar silenciando genes que suprimem tumores e expressando genes oncogênicos. Pacientes oncológicos orais apresentam a metilação de muitos genes supressores de tumor, o que pode servir como um biomarcador para rastrear a doença, por meio do método de polimerase em cadeia (PCR). Os autores também afirmaram que os lipopolissacarídeos presentes na membrana de bactérias gram-negativas corroboram para alterações epigenéticas nos genes expressores de substâncias mediadoras da inflamação, exacerbando sua produção e a resposta imune do hospedeiro, contribuindo para a progressão da doença através da promoção de sobrevivência de células e a indução da proliferação celular pela ativação de oncogenes e a inibição de genes supressores de tumor.

A metilação do DNA é a alteração epigenética que silencia os genes supressores de tumor, participando do processo de oncogênese e também da progressão da doença através da hipermetilação nos genes que expressam, por exemplo, a E-caderina, uma glicoproteína que atua na adesão das células. Quando há a supressão desses genes, há um maior potencial invasivo no tumor pelo desprendimento das células, por isso a malignidade tão expressiva dos carcinomas.<sup>15</sup> Um estudo realizado em 2016 por Planello et al.<sup>13</sup> traçou o perfil do metiloma do DNA de

pacientes com periodontite crônica e comparou com o perfil do metiloma de pacientes com carcinoma espinocelular oral e observou-se que houve uma similaridade de padrões, sugerindo que há a formação de um epigenoma pré-neoplásico em comum nos pacientes periodontais, correlacionando a doença com a carcinogênese.

A intensa inflamação da doença periodontal causa o aumento na produção de substâncias oxigênio-reativas, que danificam diferentes tipos de moléculas, inclusive as do DNA. Em uma revisão sistemática da literatura, Wiethölter et al.<sup>8</sup> citam a formação de micronúcleos como consequência de danos causados ao DNA pela inflamação periodontal. Micronúcleos contém material genético que se perdeu durante o processo de mitose, sendo a primeira alteração presente, antes mesmo que mudanças histopatológicas pré-neoplásicas se evidenciem. Assim como a metilação do DNA, podem ser utilizados como biomarcadores, pois refletem doses de exposição a agentes carcinógenos, indicando predisposição à carcinogênese.

Estima-se que 20% de todos os cânceres tenham etiologia microbiana.<sup>17</sup> Nieminem et al.<sup>9</sup> afirmam que a microbiota oral pode contribuir para a carcinogênese por meio de vários mecanismos, como inibição da apoptose, ativação da proliferação celular, promoção da invasão celular, indução de inflamação crônica e produção de substâncias carcinogênicas. Por exemplo, quando a doença periodontal esta associada à má higiene oral, os níveis de nitrosamina aumentam pela presença de bactérias redutoras de nitrato. Essa substância pode levar à ativação de vias mitogênicas e à inibição de apoptose nos queratinócitos, o que pode contribuir para uma eventual carcinogênese.<sup>6</sup> As bactérias desenvolveram ao longo do tempo diversos mecanismos que facilitam a colonização do hospedeiro, como fortes propriedades adesivas, evasão imunológica, capacidade de romper a integridade epitelial e sobrevivência intracelular.<sup>9</sup> *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Fusobacterium nucleatum* são os principais periodontopatógenos que podem ter relação com a carcinogênese e sua progressão.

As células epiteliais orais, que formam o revestimento externo da mucosa oral, são os alvos iniciais da colonização de bactérias e são parte importante da resposta imune inata do hospedeiro, por meio da secreção de sinais antimicrobianos, pró-inflamatórios e quimiotáticos, além de induzir a apoptose de células infectadas. Atanasova et al.<sup>11</sup> afirmam que *Porphyromonas Gingivalis* é um micro-organismo capaz de escapar com sucesso da resposta imune do hospedeiro, podendo invadir culturas primárias de células epiteliais orais, torná-las resistentes à morte celular e alterar a secreção de quimiocinas e citocinas, o que demonstra sua possível contribuição nos processos de carcinogênese. A produção de altas concentrações de ácido butírico por essa bactéria também atua como um fator corroborador da modificação de histonas, que leva ao silenciamento de genes supressores de tumor.<sup>6</sup> Um estudo *in vivo* realizado por Gallimidi et al.<sup>12</sup> em 2015 utilizou camundongos para simular pacientes periodontais com carcinoma espinocelular oral. Os autores concluíram que *Porphyromonas Gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* são capazes de estimular a carcinogênese por meio da interação direta com células epiteliais orais através dos receptores

*Toll-like*. Além disso, essas bactérias também promovem a progressão da doença e induzem a expressão de moléculas envolvidas nos processos cancerígenos.

*Treponema denticola* é uma espiroqueta anaeróbia obrigatória móvel com alto poder de invasão, sendo que seu principal fator de virulência é uma enzima proteolítica conhecida como dentilisina, a qual pode degradar várias proteínas do hospedeiro, hidrolisar peptídeos bioativos, facilitar a penetração da espiroqueta no epitélio, ajudar na sua integração em comunidades do biofilme, modular a imunidade e a inflamação no hospedeiro e conduzir à apoptose em diversos tipos de células. Um estudo *in vivo* realizado por Nieminem et al.<sup>9</sup> em 2018 detectou dentilisina em tecidos cancerígenos orodigestivos, como carcinomas espinocelulares orais de língua, amígdala e esôfago, sugerindo a relação da bactéria com o câncer e sua progressão.

75% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem em áreas de drenagem salivar.<sup>16</sup> Fernandes et al.<sup>6</sup> afirmam que a saliva acaba por atuar negativamente, pois ela é o principal meio de dispersão e metabolização de carcinogênicos no ambiente oral, sendo também veículo para a mobilidade anatômica dos mediadores inflamatórios e dos periodontopatógenos presentes nas bolsas periodontais.

Correlacionar a doença periodontal com o câncer bucal é uma questão complexa, pois ambas as patologias apresentam fatores de risco em comum, como o tabagismo, relação essa denominada de fator confundidor, pois pode mascarar a real etiologia da carcinogênese. Um ensaio clínico controlado realizado por Laprise et al.<sup>10</sup> em 2016 teve como objetivo relacionar as 2 patologias rastreando e excluindo os fatores confundidores presentes em indivíduos de Kerala, no sul da Índia. Os autores observaram que a recessão gengival generalizada, um indicador de doença periodontal pregressa, está associada a quase o dobro do risco de câncer oral, mesmo na ausência de fatores em comum, baseando-se em uma meta-análise de Zeng et al.<sup>18</sup> realizada em 2013, que confirmou a doença periodontal como um fator de risco independente para o desenvolvimento de câncer, dissociando-a dos fatores confundidores.

Um estudo de caso-controle mais antigo, realizado nos Estados Unidos entre 1999 e 2005 com 473 pacientes, mediu a periodontite pelo grau de perda óssea alveolar e rastreou-os para carcinoma espinocelular de boca, faringe e laringe, concluindo que a periodontite crônica foi associada a um aumento de 4x no risco de qualquer um dos 3 tipos de câncer, mas principalmente no oral, e afirmou que a associação persistiu em indivíduos que nunca usaram tabaco nem álcool, sugerindo mais uma vez que a periodontite é um fator de risco independente para a carcinogênese.<sup>16</sup>

Em geral, os resultados encontrados apontam uma possível inter-relação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de câncer bucal, estando relacionada com alterações epigenéticas e periodontopatógenos. Uma das limitações do estudo foram a escassa literatura sobre o tema no Brasil, sendo poucos os dados com base na realidade dos pacientes brasileiros.



## Conclusão

Pode-se concluir que existe possivelmente uma inter-relação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de câncer bucal. Alterações epigenéticas causadas pela periodontite podem induzir a carcinogênese e a progressão tumoral. Há também forte relação entre os periodontopatógenos e sua contribuição na oncogênese e na evolução do câncer, por meio da modulação da resposta imune do hospedeiro e a interação negativa nos processos celulares. Sendo assim, têm-se a doença periodontal como um fator de risco independente para o surgimento do câncer bucal. Entretanto, sugerem-se mais pesquisas para confirmar com exatidão a correlação entre as patologias.

## Referências

1. InIng-Ming H, Sol LM, Cheng LL, Chun FL, Chia-Hung K. Periodontal disease with treatment reduces subsequent cancer risks. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107(10):805-7. DOI: 10.1093/qjmed/hcu078
2. Wen BW, Tsai CS, Lin CL, Chang YJ, Lee CF, Hsu CH, Kao CH. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *QJM*. 2014;107(4):283-90. DOI: 10.1093/qjmed/hct248
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed in [13 april 2024].
4. Mitka M. Evidence lacking for benefit from oral cancer screening. *JAMA*. 2013;309(18):1884.
5. Dornelas AHC, Luiz KA, Feyo VB, Medeiros YL, Pereira ACA, Azevedo RC et al. Correlações epigenéticas do câncer de boca e da doença periodontal. *Clin Lab Res Den*. 2021;1-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2357-8041.cldr.2019.187977>
6. Fernandes TG, Módulo M. Estudos sobre a relação entre periodontite e o câncer bucal. *REASE*. 2022;8(5):1953-62. DOI: [doi.org/10.51891/rease.v8i5.5606](https://doi.org/10.51891/rease.v8i5.5606)
7. Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human beta-defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal Immunol*. 2011;4(4):409-19.

8. Wiethölter P, Capelletti IA, Donati LFM, Montenegro MM, Barbon FJ. Doença periodontal, estresse oxidativo e carcinogênese: revisão sistemática de literatura. RFO. 2017;22(2):243-47. DOI: <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v22i2.7332>
9. Nieminen MT, Listyarifah D, Hagström J, Haglund C, Grenier D, Nordström D et al. *Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation. Br J Cancer. 2018;118(3):428-34. DOI: 10.1038/bjc.2017.409
10. Laprise C, Shahul HP, Madathil SA, Thekkepurakkal AS, Castonguay G, Varghese I et al. Periodontal diseases and risk of oral cancer in Southern India: Results from the HeNCE Life study. Int J Cancer. 2016;139(7):1512-19. DOI: doi/10.1002/ijc.30201
11. Atanasova KR, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis*' Cabinet of Curiosities: The Microbium, the Host and Cancer Association. Mol Oral Microbiol. 2014;29(2):55-66. DOI: 10.1111/omi.12047
12. Gallimidi AB, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. Oncotarget. 2015;6(26):22613-23.
13. Planello AC, Singhanian R, Kron KJ, Bailey SD, Roulois D, Lupien M et al. Pre-neoplastic epigenetic disruption of transcriptional enhancers in chronic inflammation. Oncotarget. 2016;7(13):15772-86.
14. Adcock IM, Tsaprouni L, Bhavsar P, Ito K. Epigenetic regulation of airway inflammation. Curr Opin Immunol. 2007;19(6):694-700. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.016>
15. Radhakrishnan R, Kabekkodu S, Satyamoorthy K. DNA hypermethylation as an epigenetic mark for oral cancer diagnosis. J Oral Pathol Med. 2011;40(9):665-76. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01055.x>
16. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(9):2406-12.
17. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006;118(12):3030-44.

18. Zeng XT, Deng AP, Li C et al. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a metaanalysis of observational studies. PloS One. 2013;8:e79017.