



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

*PORPHYROMONAS GINGIVALIS E FUSOBACTERIUM
NUCLEATUM NA ONCOGÉNESE ORAL E PROGRESSÃO
TUMORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA*

*[Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum in oral oncogenesis and
tumor progression: systematic review]*

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Cristiana Andreia Capela Seroto

Orientadores:

Professora Doutora Augusta Silveira

Professora Doutora Teresa Sequeira

Junho 2024



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

*PORPHYROMONAS GINGIVALIS E FUSOBACTERIUM
NUCLEATUM NA ONCOGÉNESE ORAL E PROGRESSÃO
TUMORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA*

*[Porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum in oral oncogenesis and
tumor progression: systematic review]*

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Cristiana Andreia Capela Seroto

Orientadores:

Professora Doutora Augusta Silveira

Professora Doutora Teresa Sequeira

Junho 2024

À minha filha Carmo.

*“O mundo que desejas pode ser conquistado.
Ele existe. É real. É possível. É teu.” Ayn Rand*

Agradecimentos

Findada esta etapa gostaria de agradecer a todos os que me acompanharam e ajudaram durante o meu percurso no Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

Começo por prestar os meus maiores agradecimentos à minha orientadora Professora Doutora Augusta Silveira e à minha co-orientadora Professora Doutora Teresa Sequeira por todo o apoio, dedicação, pela inteira disponibilidade e pela enriquecedora partilha de conhecimentos durante a realização desta tese.

O meu sincero obrigada ao Professor Doutor Filipe de Castro pela incomensurável colaboração durante toda a fase de elaboração deste trabalho de revisão sistemática.

Gostaria ainda de agradecer ao Professor Doutor Carlos Gravato pela sua amizade e pelo tempo que me dispensou ao longo desta etapa.

A Universidade Fernando Pessoa foi a minha segunda casa durante estes 5 anos de curso, e desta forma tenho a agradecer a esta instituição ter-me tão bem acolhido.

Devo dizer que é graças à minha família que me foi possível chegar aqui e por isso começo por agradecer à minha filha por ter simplesmente estado presente em todos os momentos e pela força que só ela me consegue dar para concretizar todos os meus objetivos.

Agradeço aos meus pais por me terem apoiado sempre, à minha mãe em particular por ter sido o meu grande suporte durante todo o meu percurso académico, principalmente quando prontamente se disponibilizou para cuidar da minha filha dando-lhe todo o conforto e segurança, sempre. Agradeço à minha irmã por me ter acompanhado durante horas de viagem, me ter ouvido e por ser a minha confidente.

Agradeço profundamente ao meu marido por ter sempre acreditado e por ser o meu apoio e refúgio, por nunca ter desistido de lutar comigo e por ter tido tanta paciência nos momentos em que a mim me faltava a calma.

Ao meu avô Aquiles tenho tanto a agradecer. Um exemplo de vida, perseverança e resiliência.

Agradeço à minha prima Catarina Ribeiro pelos seus sábios conselhos, por me compreender tão bem e por estar sempre presente, em todas as fases.

Um profundo agradecimento às minhas queridas amigas Mara Costa por tanta dedicação, e Sara Simões por ter cuidado da Carminho como sua, em infindáveis noites de aulas.

A minha gratidão à Dra. Ana Bessa, Dr. João Bessa e Marta Rocha por tantos ensinamentos e por tanto apoio.

O meu muito obrigada ao meu binómio José Luís Fael, aos meus queridos colegas de curso Paula Salgueirinho, Mariana Santos, Nuno Macedo, Rui Leitão e Eduardo Tallon, um grupo de amigos, uma fortaleza de entreajuda. Não imagino melhores colegas e muito menos imagino este curso sem este núcleo duro.

Resumo

A patologia oncológica da cavidade oral continua a ser objeto de estudo para a comunidade científica, quer pelo impacto significativo que tem na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores, quer pelo impacto que causa na saúde pública. Segundo o Instituto Nacional de Estatística, a doença oncológica é a 2ª causa de morte em Portugal, sendo que o cancro da cavidade oral e faringe tem uma taxa de incidência de 16,7% e uma taxa de mortalidade se reflete em aproximadamente 50% dos casos. A doença periodontal é uma das condições infecciosas mais prevalentes do mundo, afetando entre 25% e 40% da população adulta. Esta patologia está associada frequentemente à presença das bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*. Esta patologia é uma consequência das interações complexas entre estes microorganismos e seus produtos, desencadeando uma resposta inflamatória do hospedeiro, conduzindo à destruição de tecidos e associada cada vez mais nos estudos, à oncogénese oral e progressão tumoral. Pretende-se estudar o envolvimento das bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* na oncogénese oral e progressão tumoral de forma a melhor compreender como influenciam a fisiopatologia do cancro da cavidade oral. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura em que foram utilizadas as diretrizes Cochrane, bem como uma estratégia de pesquisa sistematizada através do diagrama de análise *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* e baseada nos critérios *Population, Intervention, Comparison, Outcome*. A pesquisa bibliográfica desta revisão sistemática abrangeu 4 bases de dados eletrónicas - *B On*, *Science Direct*, *Pub Med*, *Cochrane library* - e incluiu também consulta de literatura cinzenta (teses de mestrado, atas de eventos científicos, organizações mundiais). Foram selecionados artigos disponíveis entre 2013 e 2023 para leitura completa. São vários os mecanismos que explicam a associação entre as bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* e a oncogénese oral e progressão tumoral. Estas bactérias podem promover a proliferação celular, ao modularem diversas vias de sinalização. Estas bactérias facilitam também a invasão celular, permitindo a disseminação das células cancerígenas. Outro mecanismo importante é a indução de inflamação crónica, onde a resposta inflamatória prolongada cria um ambiente favorável à progressão tumoral. Citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 e a interleucina-8 têm papéis fundamentais no processo inflamatório, promovendo a proliferação celular, invasão e metástase. A evasão imunológica é um mecanismo adicional pelo qual as células cancerígenas evitam a deteção e destruição pelo sistema imunitário. A *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* contribuem para este processo ao modularem a resposta imunitária do hospedeiro, criando um ambiente que favorece a sobrevivência e a disseminação das células cancerígenas. Esta revisão sistemática destaca a complexa interação entre a inflamação crónica induzida por bactérias periodontais e a oncogénese oral. Os resultados sublinham a necessidade de futuras investigações para aprofundar a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e desenvolver abordagens terapêuticas eficazes. A identificação precoce e o tratamento direcionado da inflamação crónica, assim como a modulação do microbioma oral, podem ser estratégias promissoras para melhorar os resultados clínicos dos pacientes com cancro oral, evidenciando a importância das medidas preventivas em oncologia oral.

Palavras-chave: “*Porphyromonas gingivalis*”, “*Fusobacterium nucleatum*”, “Doença Periodontal”, “Microbioma Oral”, “Oncogénese oral”, “Fatores de risco”.

Abstract

Oncological pathology of the oral cavity continues to be a subject of study for the scientific community, both due to the significant impact it has on the quality of life of patients and their caregivers and due to the impact it causes on public health. According to the National Institute of Statistics, oncological disease is the second leading cause of death in Portugal, with oral and pharyngeal cancer having an incidence rate of 16.7% and a mortality rate that reflects approximately 50% of cases. Periodontal disease is one of the most prevalent infectious conditions in the world, affecting between 25% and 40% of the adult population. This pathology is often associated with the presence of the bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. This pathology is a consequence of the complex interactions between these microorganisms and their products, triggering a host inflammatory response that leads to tissue destruction and is increasingly associated in studies with oral oncogenesis and tumor progression. The aim is to study the involvement of the bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* in oral oncogenesis and tumor progression to better understand how they influence the pathophysiology of oral cavity cancer. A systematic literature review was conducted using Cochrane guidelines and a systematic search strategy through the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) diagram and based on the Population, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) criteria. The bibliographic search for this systematic review covered four electronic databases - B On, Science Direct, PubMed, Cochrane Library - and also included consultation of grey literature (master's theses, conference proceedings, world organizations). Articles available between 2013 and 2023 were selected for full reading. There are several mechanisms that explain the association between the bacteria *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* and oral oncogenesis and tumor progression. These bacteria can promote cell proliferation by modulating various signaling pathways. They also facilitate cellular invasion, allowing the dissemination of cancer cells. Another important mechanism is the induction of chronic inflammation, where the prolonged inflammatory response creates a favorable environment for tumor progression. Pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and interleukin-8 play key roles in the inflammatory process, promoting cell proliferation, invasion, and metastasis. Immune evasion is an additional mechanism by which cancer cells avoid detection and destruction by the immune system. *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* contribute to this process by modulating the host's immune response, creating an environment that favors the survival and dissemination of cancer cells. This systematic review highlights the complex interaction between chronic inflammation induced by periodontal bacteria and oral oncogenesis. The results underline the need for future investigations to deepen the understanding of the molecular mechanisms involved and to develop effective therapeutic approaches. Early identification and targeted treatment of chronic inflammation, as well as modulation of the oral microbiome, may be promising strategies to improve clinical outcomes for patients with oral cancer, highlighting the importance of preventive measures in oral oncology.

Keywords: "*Porphyromonas gingivalis*", "*Fusobacterium nucleatum*", "Periodontal Disease", "Oral Microbiome", "Oral Oncogenesis", "Risk Factors".

Índice Geral

Resumo	I
Abstract.....	III
Índice de figuras	VII
Índice de quadros.....	IX
Índice de tabelas	XI
Lista de Siglas e Acrónimos	XIII
1. Introdução.....	1
1.1. Cancro oral – considerações gerais e epidemiologia	2
1.2. Fatores de risco	5
1.2.1 Tabaco	6
1.2.2 Álcool.....	6
1.2.3 Fatores de exposição / Fatores ocupacionais.....	7
1.2.4 Hereditariedade e polimorfismos genéticos	7
1.2.5 Fatores de risco Biológicos / Inflamatórios.....	8
i. <i>Porphyromonas gingivalis</i>	9
ii. <i>Fusobacterium nucleatum</i>	11
2. Métodos.....	15
3. Resultados	21
4. Discussão.....	27
5. Conclusão	33
6. Referências Bibliográficas	35
Anexos.....	41
Anexo A - Formulário Q52	41
Anexo B – Poster científico - Papel de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Fusobacterium nucleatum</i> na oncogénese oral - Revisão bibliográfica.....	43

Anexo C - Poster científico - Oncologia da Cabeça e Pescoço: Reconhecer fatores preditivos de prognóstico.....	45
Anexo D - Poster científico - Oncologia Oral: Medicina Dentária e redução do intervalo total de diagnóstico - Revisão narrativa.	47
Anexo E - Poster científico - Qualidade de Vida relacionada com a Saúde Oral & Cuidados Médicos-Dentários.....	49
Anexo F - Poster científico - Queiloscopia e a sua relevância na Medicina Dentária Forense como método de identificação Humana.	51
Anexo G - Poster científico - Identificação humana através da resistência dentária e dos materiais restauradores.	53
Anexo H - Poster científico - Alterações da morfologia orofacial: interesse Médico-legal.....	55

Índice de figuras

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção dos artigos	21
---	----

Índice de quadros

Quadro 1 - Formulação da questão de pesquisa mediante os critérios PICO.....	16
--	----

Índice de tabelas

Tabela 1 - “Risco de viés” 22

Tabela 2 - Compilação dos resultados dos estudos analisados 23

Lista de Siglas e Acrónimos

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AP	<i>Apple Polyphenols</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
CEO	Carcinoma espinocelular oral
CCSC	<i>Cancer Stem Cells</i>
CGD	Carga Global da Doença
CID-O	Classificação Internacional de Doenças Oncológicas
CO	Cancro Oral
DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EMT	<i>Epithelial-to-mesenchymal transition</i>
ERK1/2	<i>Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2</i>
FN	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
GECs	<i>Gingival Epithelial Cells</i>
HBP	<i>Hop Bract Polyphenols</i>
HIOECs	<i>Human Immortalized Oral Epithelial Cells</i>
HPV	Vírus do Papiloma Humano
HSP27	<i>Heat Shock Protein 27</i>
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
JAK1	<i>Janus Kinase 1</i>
MMPs	Metaloproteinases

NA	Não Aplicável
NDK	<i>Nucleoside Diphosphate Kinase</i>
NF-κB	Factor nuclear kappa B
OSCC	<i>Oral Squamous Cell Carcinoma</i>
PAR2	<i>Protease-activated Receptor-2</i>
PAR4	<i>Protease-activated Receptor-4</i>
PG	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PICO	<i>Population; Intervention; Comparison; Outcome</i>
PKB	<i>Protein Kinase B</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
p-EMT	<i>Partial epithelial-to-mesenchymal transition</i>
RNA	Ácido Ribonucléico
RNI	<i>Reactive Nitrogen Intermediates</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SAS	<i>Human tongue squamous cell carcinoma</i>
STAT3	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TGF-β1	<i>Transforming Growth Factor-β1</i>
TNF-α	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNM	<i>Tumor-Nodes-Metastasis</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

1. Introdução

O cancro da cavidade oral ou cancro oral (CO) é um dos tipos de cancro mais frequentes no mundo, com 377 000 novos casos diagnosticados em 2020 (Global Cancer Observatory, 2020a; Girdali et al., 2021). Quase 90% do total de cancros orais são carcinomas de células escamosas (Farthing & Speight, 2018).

De acordo com as definições da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, o CO é composto pelos tumores malignos do lábio, mucosa oral, rebordo alveolar e gengiva, língua, assoalho da boca e/ou partes não especificadas da boca, amígdalas, trígono retromolar, orofaringe, palato duro e mole (Johnson et al., 2020).

Nas últimas décadas, em todo o mundo, a tendência de incidência de cancro labial e da cavidade oral aumentou consideravelmente em ambos os sexos em faixas etárias jovens, em particular no sexo feminino (Du et al., 2020). Portugal não escapa a esta tendência já que os dados do Observatório Global de Cancro sobre a mortalidade e incidência, no ano 2020 registou 1103 casos e 382 óbitos (Global Cancer Observatory, 2020b).

As taxas de sobrevivência global aos 5 anos são baixas, com taxas que rondam os 40%. No entanto, se for diagnosticado nas fases iniciais (estádios I e II), podem apresentar uma taxa de sobrevivência que pode ser superior a 80%, verificando-se que, se diagnosticado já numa fase avançada (estádios III e IV) a taxa de sobrevivência do CO é inferior a 50%. Isto acontece devido ao facto de que a maioria dos pacientes não apresentam sintomas numa fase inicial e não procura ajuda médica, procurando apenas quando surgem sinais e sintomas tais como dor, hemorragia ou uma massa na boca ou no pescoço, se a metastização regional já estiver presente (Ghalwash et al., 2020; Johnson et al., 2020).

Trata-se de uma doença complexa, com diversos fatores etiológicos, que apresentam diversas origens: química como o tabaco, física como a radiação e biológica como vírus, bactérias, hormonas, a inflamação crónica e o stress oxidativo (Abati et al., 2020).

Na atualidade, a tríade - microbioma oral, doença periodontal e oncogénese oral - tem sido investigada. O microbioma oral refere-se à comunidade complexa de microrganismos que colonizam a cavidade oral. Esse microbioma desempenha um papel fundamental na saúde oral, mantendo um equilíbrio delicado com o hospedeiro humano. Sabe-se que desequilíbrios no microbioma oral, associados a vários fatores de risco

periodontais, podem levar ao desenvolvimento de doença periodontal. Estas condições inflamatórias resultam da resposta do hospedeiro aos microrganismos patogénicos que se acumulam principalmente na placa dentária. Além do impacto direto na saúde oral, com deterioração das estruturas moles e duras da cavidade oral, estudos emergentes também sugerem uma possível ligação entre a doença periodontal e a oncogénese oral. A inflamação crónica associada à doença periodontal pode criar um microambiente favorável para o crescimento de células cancerígenas e promover a progressão de lesões pré-neoplásicas para CO. A compreensão dessas interações entre microbioma oral, doença periodontal e oncogénese é crucial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes para proteger a saúde oral e reduzir o risco de CO (Gasparoni et al., 2021; Wang et al., 2024).

De acordo com a pertinência desta temática na atualidade, esta revisão sistemática pretende discutir e analisar o impacto dos fatores de risco biológicos na oncogénese oral. Mais concretamente, pretende-se estudar o envolvimento das bactérias *Porphyromonas gingivalis* (PG) e *Fusobacterium nucleatum* (FN) na oncogénese oral e progressão tumoral, quando presentes em culturas celulares de tecidos humanos, de forma a melhor compreender como influenciam a fisiopatologia do CO.

1.1. Cancro oral – considerações gerais e epidemiologia

A patologia oncológica na cavidade oral continua a ser objeto de estudo para a comunidade científica pelo impacto significativo que tem na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores, e na saúde pública.

O CO refere-se a doença oncológica que se manifesta e desenvolve em diferentes localizações anatómicas dentro da cavidade oral como por exemplo: mucosa jugal, língua, lábios, gengivas, trígono retromolar e palato duro/mole. É também a denominação que se dá coletivamente ao cancro do lábio, cavidade oral, hipofaringe, orofaringe e laringe, sendo que destes, os cancros do lábio e da cavidade oral são os mais comuns. Contabilizaram-se mais de 377.700 casos em todo o mundo, em 2020 (Global Cancer Observatory, 2020a; Johnson et al., 2020).

A Classificação Internacional de Doenças Oncológicas (CID-O) é usada para o registo de tumores ou cancro, codifica a localização do tumor e a sua morfologia, que é obtida a partir de relatórios histopatológicos. Os cancros de cabeça e pescoço estão codificados com a numeração C00-C14, especificamente: lábios e cavidade oral C00-06; glândulas

salivares C07-08; orofaringe C09-10; nasofaringe C11; hipofaringe C12-13 e faringe C14 (World Health Organization, 2013).

A nível mundial, o cancro do lábio e da cavidade oral são o 16º tipo de cancro mais comum, o 11º tipo de cancro mais comum em homens e o 18º tipo de cancro mais comum em mulheres (Global Cancer Observatory, 2020a; Ferlay et al., 2024).

O CO é a 8ª neoplasia maligna mais comum a nível nacional, com 1716 casos em 2019 e onde se verifica também uma maior incidência nos homens, em relação às mulheres (Bento, 2019). Os dados do Observatório Global de Cancro sobre a mortalidade e incidência de CO no ano 2020, registou 1103 casos e 382 óbitos, em Portugal. (Global Cancer Observatory, 2020b).

A sua incidência aumenta com a idade, sendo uma grande maioria de casos reportados entre os 50 e 60 anos. No entanto, ao longo dos últimos anos, tem sido observada em estudos epidemiológicos, uma tendência crescente de casos de CO em indivíduos mais jovens. Estima-se que a incidência de CO aumente devido ao crescimento populacional, envelhecimento da população e adoção de hábitos que aumentam o risco de surgimento desta doença (Du et al., 2020).

Em 2020, em todo o mundo, o CO teve uma incidência de 377 713 casos e uma mortalidade de 177 757 considerando ambos os sexos (Global Cancer Observatory, 2020a). É mais frequente no Sudeste Central Asiático (Índia, Sri Lanka e Paquistão) e Papua-Nova Guiné, seguido pela Europa (ocidental e oriental), Austrália e a Nova Zelândia (Sung et al., 2021).

De acordo com um estudo de Carga Global da Doença (CGD), durante os anos de 1990 a 2017, no panorama mundial sobre as tendências de incidência de cancro da cavidade oral, lábios e faringe, foi reportado um aumento de 109% para o cancro de lábio e cavidade oral, especialmente em grupos etários mais jovens. O estudo de CGD registou uma variação percentual anual de 0.92%, 0.03% e 0.50% nas faixas etárias: 15 a 49, 50 a 69 e mais de 70 anos, respetivamente (Du et al., 2020).

Em Portugal também foi realizado um estudo epidemiológico há uma década atrás, pelo que a tendência demonstrada neste estudo poderá já não refletir a situação atual. O estudo analisou a tendência de incidência de cancro de lábio, cavidade oral e orofaringe durante os anos 1998 - 2007 na população portuguesa, sendo que observou uma crescente incidência de CO, em especial no sexo feminino, apresentado um aumento significativo

de 4,3% por ano ($P < 0,05$). Relativamente ao sexo masculino reportou-se um aumento na incidência dos cancros orofaríngeos, com um aumento significativo de 3,49% por ano ($P < 0,05$). No que diz respeito ao cancro de lábio verificou-se uma diminuição na incidência (Monteiro et al., 2013).

O cancro é o resultado de mutações espontâneas no ácido desoxirribonucleico (ADN) e das ações de diversos mutagénicos, especialmente o álcool e o tabaco, quando considerado o CO. As contínuas alterações genéticas, a perda de controlo do crescimento e da autonomia celular estão envolvidas. A carcinogénese é a transformação de uma célula normal e saudável, numa célula pré-maligna ou potencialmente maligna, caracterizada por uma capacidade de proliferação autónoma (Pignatelli et al., 2022).

O mecanismo genético do cancro foca-se bastante na expressão dos oncogenes e no silenciamento dos genes supressores de tumores. O controlo do ciclo celular é perturbado particularmente pela sobre expressão dos oncogenes, sendo os oncogenes que guiam a proliferação das células.

A carcinogénese é um processo complexo que abrange várias etapas de alterações a nível celular causadas por diferentes elementos carcinogénicos que desregulam a atividade genómica (Pignatelli et al., 2022). Estas alterações podem dever-se a mecanismos genéticos (devido a modificações na sua disposição genética ou a mutações) ou devido a alterações enzimáticas (metilação). A carcinogénese engloba três fases principais (Mendoza et al., 2020):

- Na primeira fase, também chamada de iniciação, os elementos biológicos cancerígenos induzem alterações no genoma da célula-alvo (que se tornará numa célula maligna), alterando o código genético da mesma, ativando proto-oncogenes e inativando os genes supressores de tumor;
- Na segunda fase, também chamada de promoção, surge a proliferação celular descontrolada, progredindo através da sobre expressão de recetores, na presença de fatores de crescimento e de citocinas, acompanhadas da destruição da matriz extracelular e angiogénese potenciada.
- Na terceira e última fase, definida como progressão, as células malignas multiplicam-se de forma descontrolada e irreversível, invadem os tecidos e as alterações moleculares prosseguem.

O diagnóstico precoce e o tratamento do CO numa fase ainda inicial são essenciais para aumentar a sobrevivência e promover a qualidade de vida dos doentes oncológicos. As taxas de sobrevivência aos 5 anos variam consoante ao estágio da doença: em fases iniciais (I-II) atinge o valor de 80% ou superior, enquanto nos estádios mais avançados (IV), diminui para valores inferiores a 50% (Ghalwash, 2020).

Por vezes o CO só é identificado em estádios iniciais porque o paciente verifica a presença duma massa tumoral e possui sintomas que interferem na função mastigatória ou fonética (dor à mastigação ou disartria) (Johnson et al., 2020).

O CO, tal como os outros tumores malignos é classificado de acordo com o sistema *Tumor-Nodes-Metastasis* (TNM), que foi desenvolvido por Pierre Denoix. A primeira publicação desta classificação foi realizada em 1968 pela *Union for International Cancer Control* (UICC); anos mais tarde (1977) foi publicada uma classificação similar separada pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Em 1987, as duas organizações juntaram esforços, publicando pela primeira vez a classificação unificada (Huang & O’Sullivan, 2017; Zanoni et al., 2019).

Nesta classificação o T refere-se ao tamanho e nível de invasão do tumor primário, o N classifica a presença/ausência dos nódulos linfáticos regionais de acordo com o número, localização, tamanho e, ainda, extensão extracapsular e, por fim, o M refere-se à presença ou ausência de metástases à distância (Cserni et al., 2018; Mupparapu & Shanti, 2018).

Em 2018, foi publicado o manual do estadiamento de cancro na sua oitava edição aceite pela AJCC e UICC. Este trouxe alterações relevantes para os cancros de cabeça e pescoço, sendo que no que diz respeito aos cancros da cavidade oral, foram incorporadas variáveis nas categorias de estadiamento T e N “profundidade de invasão” e “extensão extraganglionar”, respetivamente (Huang & O’Sullivan, 2017; Zanoni et al., 2019).

Depois de classificar cada uma das categorias, é possível obter o estágio do CO, sendo que quanto maior for o estágio da doença, pior será o seu prognóstico (Langton et al., 2020).

1.2. Fatores de risco

O CO é de origem multifatorial. Vários fatores de risco atuam individualmente ou em combinações na patogénese da doença (Chen et al., 2021).

É inquestionável o papel do tabaco e do álcool no desenvolvimento do CO, sendo estes dois, os maiores fatores de risco (Shrestha & Maharjan, 2020).

No entanto, existem outros fatores implicados na carcinogênese, entre os quais estão: a idade, sexo (preferencialmente o masculino, embora se tenha verificado um aumento no número de casos nas mulheres nos últimos anos), condição socioeconômica, raça/etnia, deficiência nutricional, mascar noz de areca/*betel quid*, infecções, exposição ocupacional, exposição a radiação ultravioleta, trauma local crônico, fatores inflamatórios, polimorfismos genéticos e imunossupressão (Farthing & Speight, 2018; Hassona et al., 2018; Wong et al., 2021; Strey et al., 2022). Destacam-se de seguida, alguns fatores de risco mais imponentes na carcinogênese da cavidade oral:

1.2.1 Tabaco

O consumo de tabaco produz diversos efeitos nefastos na cavidade oral, como é o caso da doença periodontal, recessão gengival, lesões na mucosa, cicatrização retardada e perda dentária precoce, sendo que o desenvolvimento do CO é a doença mais grave que este pode provocar (Bhandari & Bhatta, 2021).

O tabaco possui diversos químicos que podem influenciar o metabolismo celular. Todos os produtos de tabaco contêm nitrosaminas específicas. Também contém outros compostos carcinogénicos que estão incluídos na família dos hidrocarbonatos aromáticos policíclicos e das aminas aromáticas, que podem provocar mutações genéticas (Tomar et al., 2019; Hecht & Hatsukami, 2022; Rushing et al., 2022).

1.2.2 Álcool

A associação entre o álcool e o CO está muito relacionada com a produção de espécies reativas de oxigénio, resultando na produção de acetaldeído, que é um carcinogénico e que pode causar danos no ADN (Mello et al., 2019; Di Credico et al., 2020).

O risco de desenvolver cancro associado ao consumo de álcool depende do tempo e dose, ou seja, quanto maior e mais prolongada for a ingestão, maior será o risco de vir a desenvolver cancro. Quando o consumo de álcool se associa ao consumo de tabaco ou a genótipos de alto-risco relacionados com desidrogenase, o potencial para desenvolver cancro oral aumenta dramaticamente. (Marziliano et al., 2020).

1.2.3 Fatores de exposição / Fatores ocupacionais

Há uma forte associação entre o risco de cancro oral e a exposição a substâncias ocupacionais, tais como: formaldeído, pó da madeira, asbestos, fumo de soldaduras, pó de carvão, petróleo, metais, poeira de couro, radiação ionizantes. A exposição solar também representa um risco acrescido, nomeadamente relativo a cancro do lábio. O consumo de marijuana, que contém canabinóides, imunossuppressores e químicos potencialmente mutagénicos altera a microbiota da cavidade oral e pode estar associado ao cancro da cavidade oral e faringe. A exposição a noz de areca é bastante comum na Ásia, é o principal constituinte do *betel quid* e contém vários componentes químicos com ação no sistema nervoso central, entre os quais se encontram quatro alcalóides que apresentam efeitos carcinogénicos e aditivos: arecolina, arecaidina, guvacina e guvacolina (Chuang et al., 2022; Warnakulasuriya & Chen, 2022).

O hábito de mascar noz de areca ou *betel quid* está associado ao desenvolvimento do CO e a várias lesões orais potencialmente malignas, sendo a fibrose submucosa oral a mais comum (Shen et al., 2020; Chuang et al., 2022).

1.2.4 Hereditariedade e polimorfismos genéticos

Os polimorfismos genéticos representam variações de ADN que ocorrem com frequência na população e podem influenciar uma ampla gama de características biológicas, incluindo a susceptibilidade a doenças. Na oncogénese oral, os polimorfismos genéticos podem desempenhar um papel crucial. Esses polimorfismos podem afetar genes envolvidos na regulação do ciclo celular, no reparo de ADN, na apoptose (morte celular programada) e na resposta imunitária, contribuindo para a transformação maligna das células orais. Polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo de carcinogénios, como os genes da família citocromo P450, podem alterar a capacidade de um indivíduo de processar e eliminar substâncias tóxicas, afetando o risco de desenvolvimento de CO. Adicionalmente, a interação entre polimorfismos genéticos e fatores ambientais, como o consumo de tabaco e álcool, exposição a agentes cancerígenos ocupacionais (químicos, radiações) e infeções víricas, como o papiloma vírus humano (HPV), pode influenciar a suscetibilidade ao CO. (Rushing et al., 2022; Wang et al., 2024).

A hereditariedade, também é um fator importante na oncogénese oral. Indivíduos com histórico familiar de CO podem ter uma predisposição genética aumentada para desenvolver a doença. Isso ocorre porque certos polimorfismos genéticos ou mutações

podem ser herdados, aumentando o risco de alterações celulares. Estudos indicam que a predisposição genética pode desempenhar um papel em torno de 5% a 10% dos casos de CO e a percentagem de casos de CO atribuídos exclusivamente à hereditariedade é geralmente menor do que 20%. (Gasparoni et al., 2021; Wang et al., 2024).

1.2.5 Fatores de risco Biológicos / Inflamatórios

Além dos fatores de risco intrínsecos, como componentes genéticos, ambientais e de estilo de vida, também existem os fatores de risco biológicos onde se integram os agentes patogênicos que estão implicados na infecção da cavidade oral e que estão associados ao CO (Gasparoni et al., 2021; Wang et al., 2024).

A infecção vírica (HPV, Citomegalovírus, Herpes Simplex, Vírus Epstein- Barr...) tem sido associada à oncogênese oral. A infecção por HPV é um fator de risco significativo para o desenvolvimento do CO, especialmente na orofaringe. São considerados fatores de risco elevado os subtipos HPV 16 e HPV 18 e de baixo risco o HPV 6 e HPV 11, sendo que o HPV 16 é o subtipo predominante na mucosa oral (Payaradka et al., 2022). Apesar de ser normalmente associado àquela estrutura anatômica, existem outros locais da cavidade oral que também podem ser afetados (Giraldi et al., 2021).

Várias bactérias existentes na cavidade oral foram identificadas como potenciais agentes etiológicos bacterianos na oncogênese oral. A microbiota oral é composta por um conjunto diversificado e em constante mudança de bactérias que residem dentro da cavidade oral e que desenvolvem interações com o hospedeiro e com o ambiente circundante. A microbiota oral influencia o binômio saúde/doença da cavidade oral, interliga-se com distúrbios sistêmicos, e envolve-se na carcinogênese (Sukmana et al., 2024).

A noção de que as bactérias podem estar envolvidas no desenvolvimento de tumores orais benignos e malignos, não é recente. Há uma série de vias amplamente definidas pelas quais as bactérias podem contribuir para o crescimento e desenvolvimento do tumor. Estas incluem a modulação do equilíbrio da proliferação e morte das células hospedeiras, interrupção da vigilância imunológica, promoção de um microambiente inflamatório e alteração do metabolismo de compostos produzidos pelo hospedeiro (Fitzsimonds et al., 2020).

A transformação da mucosa oral normal em neoplasia maligna, envolve várias etapas, sendo que em mais de 80% dos casos, desenvolvem-se a partir de lesões orais

potencialmente malignas, sendo as mais comuns e com elevado risco de transformação: a leucoplasia oral, a leucoplasia verrugosa proliferativa, a eritroplasia, o líquen plano oral e a fibrose submucosa oral (Kumari et al., 2022).

i. *Porphyromonas gingivalis*

O género *Porphyromonas* é composto por bacilos Gram-negativos, assacarolíticos, obrigatoriamente anaeróbicos, não formadores de esporos, não móveis e pleomórficos. Uma espécie deste género é PG, que pertence à família *Porphyromonadaceae*. Esta bactéria é normalmente encontrada nas bolsas periodontais profundas (Sukmana et al., 2024).

A PG é um patógeno periodontal bem conhecido, sendo uma bactéria anaeróbia Gram-negativa associada ao início e progressão da periodontite. Alguns estudos demonstraram que esta bactéria pode colonizar tecidos malignos na cavidade oral (Chang et al., 2019; Olsen & Yilmaz, 2019; Li et al., 2020).

A capacidade de PG sobreviver e causar doença é fortemente dependente de uma ampla gama de fatores de virulência. Esses fatores englobam tanto componentes estruturais inerentes à própria bactéria, como lipopolissacarídeos, fímbrias e proteínas de choque térmico, como componentes secretores como gengipainas e vesículas de membrana externa. A presença destes fatores de virulência permite que a PG escape eficazmente ao sistema imunitário do hospedeiro e crie uma infeção persistente, resultando no desenvolvimento da doença periodontal (Mei et al., 2020).

Esta bactéria utiliza várias estratégias para comprometer a integridade dos tecidos e prejudicar a resposta imunitária do hospedeiro, onde se inclui a inibição da apoptose celular, estimulação da proliferação celular, início da inflamação crónica e geração de oncometabólitos. A PG através dos seus fatores de virulência induz citocinas e quimiocinas, tais como interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral - α (TNF- α) e interleucina- 1 β (IL-1 β) (Zhang et al., 2020; Mei et al., 2020).

Estes mediadores inflamatórios podem induzir ou facilitar a proliferação celular, mutagénese, ativação oncogénica e angiogénese (Ameena & Rathy, 2019; Karpinski, 2019).

A PG pode promover a carcinogénese influenciando várias vias de sinalização:

- 1- Após a infeção do hospedeiro por PG, o recetor B7-H1 pode ser ativado, facilitando a apoptose de células T ativadas. O aumento da expressão destes recetores pode levar a persistência de doenças inflamatórias (Wang et al., 2024).
- 2- A nucleosídeo difosfato cinase (NDK), proteína efetora produzida pela PG, pode bloquear a sinalização de adenosina trifosfato (ATP)/ recetor purinérgico (P2X7) em macrófagos, o que evita a secreção de IL-1 β e facilita o processo de carcinogénese. A enzima NDK também fosforila a proteína de choque térmico 27 (HSP27) e é capaz de desencadear processos apoptóticos após a fosforilação (Wang et al., 2024).
- 3- PG ativa vias apoptóticas como *Janus kinase 1* (JAK1)/ transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 e fosfoinosítídeo cinase-3 (PI3K) em células epiteliais orais, promovendo assim o CO. Além de inibir a apoptose das células invadidas, também pode aumentar a progressão da fase S do ciclo celular pela inibição do gene supressor de tumor p53 através da adesina fimA. Devido à indução de células T reguladoras pelo recetor B7-H1, o sistema imunológico é parcialmente inativado (Chattopadhyay, Verma & Panda, 2019).
- 4- A ativação das vias ETS1, p38/HSP27 e PAR2/NF- κ B da proteína cinase 1/2 regulada por sinal extracelular (ERK1/2) foi observada em resposta à infeção por PG, levando à indução da expressão da metaloproteinase-9 da matriz (MMP-9) e aumento da invasão celular (Inaba et al., 2014; Ha et al., 2016).

A PG causa infeções intracelulares persistentes. Devido à produção de moléculas inflamatórias como a IL-6, que causam hipometilação do ADN e hipermetilação da zona promotora, a inflamação crónica tem sido associada ao cancro. A quimiocina pró-inflamatória IL-8 pode regular as MMPs dependentes de zinco, que degradam a matriz extracelular para levar as células malignas a metastizar. Através da ativação do fator de crescimento epidérmico, a IL-8 também pode promover o crescimento celular (Fitzsimonds et al., 2020).

O fator de crescimento transformador β 1 (TGF- β 1) regula várias funções celulares. Alguns estudos ligam o TGF- β 1 à transição epitelial-mesenquimal, angiogénese tumoral e metástase. O TGF- β 1, tal como a IL-8, pode aumentar a invasividade das células pela ativação das MMPs. O TNF- α , uma citocina, afeta a carcinogénese em vários estágios. Espécies reativas de oxigénio (ROS) e intermediários reativos de nitrogénio (RNI) dessa proteína causam instabilidade genómica e mutações causadoras de cancro. Outras vias da

TNF- α incluem a indução da transição epitelial-mesenquimal e a produção de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promove a angiogénese tumoral (Ameena & Rathy, 2019).

A infeção por PG promove a expressão do recetor B7-H1, que regula as respostas imunitárias mediadas por células, o que implica que a PG pode encaminhar células malignas para lugares distantes. No entanto, os sinais co-estimulatórios mediados pelo recetor B7-H1 podem induzir anergia e apoptose em células T ativadas, permitindo que as células malignas evitem a resposta imunológica (Sukmana et al., 2024).

Também os metabólitos de PG podem causar cancro, sendo estes os radicais de oxigénio, butirato e acetaldeído. O butirato é um carcinógeno bacteriano forte que pode causar apoptose dos linfócitos T e B e diminuir a sua função. Mutações e instabilidade genómica podem resultar em danos do ADN induzidos por radicais de oxigénio, como quebras na dupla cadeia ou alterações de nucleótidos. Como subproduto perigoso do metabolismo do etanol, o acetaldeído pode danificar o DNA e promover um crescimento aberrante das células epiteliais. A PG pode causar CO pela formação destes produtos tóxicos (Olsen & Yilmaz, 2019).

ii. *Fusobacterium nucleatum*

O género *Fusobacterium* compreende várias espécies de bastonetes Gram-negativos obrigatoriamente anaeróbicos, não formadores de esporos, móveis ou não móveis, sendo consideradas bactérias colonizadoras tardias da cavidade oral saudável. O aparecimento de CO tem sido associado à espécie FN, que é comensal à cavidade oral humana (Sukmana et al., 2024).

A FN é outra bactéria anaeróbia Gram-negativa frequentemente encontrada no microbioma oral e em locais de doença periodontal. É conhecida pelas suas propriedades adesivas, que facilitam a ligação a outras espécies bacterianas e células hospedeiras (Choi et al., 2023).

Tal como a PG, os elevados níveis de FN estão associados ao início e progressão do CO. Através de uma variedade de processos, incluindo a produção de toxinas, enzimas e moléculas de sinalização, esta bactéria pode fixar-se ao epitélio oral, causar inflamação, alterar o sistema imunitário e incentivar a carcinogénese (Alotaibi & Bukhari, 2021)

Os supostos processos pelos quais FN pode contribuir para o desenvolvimento de cancro incluem as seguintes vias:

- A proliferação de células epiteliais orais é induzida por FN FadA (McIlvanna et al., 2021; Ma et al., 2023). O fator FadA liga-se à E-caderina, que ativa a β -catenina. A translocação da β -catenina para o núcleo leva à produção de oncogenes, como Myc e Ciclina D, induzindo a proliferação celular (Pignatelli et al., 2023).
- A infecção por FN pode levar ao aumento da síntese de MMP-13, também conhecida como colagenase 3, facilitando a movimentação das células pela ativação de Etk/BMX e cinase RhoA. Também é capaz de ativar a proteína cinase p38 que irá desencadear a ativação da HSP-27, levando à produção de MMP-9 e MMP-13 (Perera et al., 2018; Fujiwara et al., 2020), que são favorecedoras da invasão tumoral e metastização.

A FN induz fortemente a colagenase 3, uma MMP que degrada a matriz extracelular e auxilia a degradação tecidual e a migração celular. As células infetadas por FN, produzem colagenase 3 através da p38, um sistema de sinalização que controla a proliferação, sobrevivência e inflamação celular. A FN pode causar distúrbios periodontais e outras infecções, aumentando a síntese da colagenase 3, a migração das células epiteliais e sobrevivência (Sukmana et al., 2024).

A infecção por FN causa translocação de do fator nuclear- κ B (NF- κ B) para o núcleo, resultando na produção de genes de citocinas. A infecção por FN também ativa o inflamassoma NLRP3, que faz com que a caspase-1 seja ativada e a IL-1 β madura seja produzida. Ao contrário de outros patógenos, a FN pode ser capaz de ativar o inflamassoma em células epiteliais gengivais sem ATP. Ao mesmo tempo em que a caspase-1 é ativada, as infecções por FN libertam outros DAMPs que causam inflamação, como a proteína 1 do grupo de alta mobilidade e a proteína tipo *speck* associada à apoptose. FN é conhecida por produzir padrões moleculares associados a patógenos que ativam o NF- κ B e atuam como uma DAMP endógena para ativar o inflamassoma, causando mais inflamação através de DAMPs secundárias (Bui et al., 2016; Pignatelli et al., 2023; Sukmana et al., 2024).

A infecção por FN também diminui a expressão do inibidor de cinase dependente de ciclina p27, proteína de reparação de ADN Ku70 e p53, o que sugere que a infecção por FN promove o CO, afetando a reparação do ADN através da via Ku70/p53 e criando instabilidade genômica (Geng et al., 2020).

Embora vários estudos tenham revelado a coexistência de PG e FN em pacientes com cancro, as funções desta coexistência não foram bem estudadas (Wang et al., 2024).

A PG e a FN são duas bactérias associadas à doença periodontal, frequentemente atuam em associação e têm sido implicadas na oncogénese oral. Esses microrganismos podem criar um microambiente propício para o desenvolvimento do CO através de múltiplos mecanismos. A PG produz enzimas e toxinas que promovem inflamação crónica e dano tecidual na cavidade oral, facilitando a progressão de lesões pré-neoplásicas. Já a FN tem a capacidade de aderir a células epiteliais e infiltrar-se nos tecidos, promovendo a formação de biofilmes bacterianos e contribuindo para a resposta inflamatória local. Compreender o papel conjunto da PG e da FN na oncogénese oral é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas, que visem interromper esses processos e reduzir o risco de CO associado à doença periodontal.

2. Métodos

a. Desenho do estudo/Protocolo

Para elaboração da presente revisão sistemática foram utilizadas as diretrizes e recomendações *Cochrane* para elaboração de revisão sistemática (Versão 6.4, 2023), seguindo a estratégia de pesquisa *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) (Marques, 2008) e sistematizada através do diagrama de análise: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews na Meta-analysis* (PRISMA) (Page, 2021).

b. Pergunta de investigação e critérios de inclusão e exclusão

Para iniciar o processo de investigação colocou-se a seguinte questão:

“Qual a relação existente entre a exposição de culturas celulares de tecidos humanos às bactérias *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* e a oncogênese e progressão tumoral na cavidade oral?”

O Quadro 1 apresenta os critérios PICO (Paciente/População, Intervenção, Comparação e Resultado) utilizados na formulação das perguntas de pesquisa para a revisão sistemática (Santos et al, 2007).

Os critérios PICO são definidos da seguinte forma:

P (População/Paciente): Características dos participantes incluídos nos estudos.

I (Intervenção): Intervenção ou tratamento investigado.

C (Comparação): Ausência de tratamento ou outro tratamento padrão.

O (Resultado/*Outcome*): Principais resultados avaliados.

A utilização desses critérios visa garantir a clareza e especificidade das perguntas de pesquisa, facilitando a busca e a síntese das evidências disponíveis.

Quadro 1

Formulação da questão de pesquisa mediante os critérios PICO.

Critérios	
População	Culturas celulares expostas a PG e/ou FN.
Intervenção/exposição	Infeção de células humanas por PG e FN e sua relação com a oncogénese oral e progressão tumoral.
Comparação	Comparar o desenvolvimento e a progressão tumoral em células expostas a PG e/ou FN, com células sem exposição a essas bactérias.
Resultados (<i>Outcomes</i>)	Nas células expostas a PG e/ou FN a oncogénese e a progressão tumoral na cavidade oral são agravadas pela infeção.

c. Critérios de inclusão

- Estudos realizados nos últimos 10 anos (entre 2013 e 2023)
- Estudos que abordem o CO
- Estudos *in vitro*
- Células Humanas
- Texto integral disponível
- Presença de PG e/ou FN na redação do artigo
- Presença de marcadores oncogénicos

d. Critérios de exclusão

- Estudos que abordem outro tipo de cancro que não o CO
- Estudos em humanos
- Estudos *in vivo*
- Estudos com animais

e. Palavras Chave

- *Porphyromonas gingivalis*
- *Fusobacterium nucleatum*
- Doença periodontal
- Cancro oral

- Microbioma oral
- Oncogénese oral
- Epidemiologia
- Fatores de risco
- Marcadores tumorais

f. Estratégia de pesquisa e seleção de artigos

A pesquisa bibliográfica desta revisão sistemática da literatura foi realizada em 4 bases de dados eletrónicas *b-On*, *Science Direct*, *PubMed*, *Cochrane Library*, e inclui também consulta de literatura cinzenta (teses de mestrado, atas de eventos científicos, organizações mundiais) compreendida entre os meses junho de 2023 e março de 2024, utilizando as palavras-chave “*Porphyromonas gingivalis*”, “*Fusobacterium nucleatum*”, “Doença Periodontal”, “cancro oral”, “Microbioma Oral”, “Oncogénese oral”, “Fatores de risco”, “Marcadores tumorais” e a combinação das referidas palavras-chave em inglês.

Foi utilizada a seguinte combinação:

(Porphyromonas gingivalis OR *Fusobacterium nucleatum*) AND (oral cancer or mouth cancer or oropharyngeal cancer or oral squamous cell carcinoma or tongue cancer) AND (periodontal disease or periodontitis or chronic periodontitis or oral microbioma) AND (oncological markers or risk factors)

Foi utilizada a aplicação *Mendeley* com a finalidade de organizar e agrupar os artigos de acordo com os critérios da pesquisa e excluir repetidos.

Foram selecionados artigos disponibilizados para leitura nas bases de dados referidas, no período entre 2013 e 2023. Pesquisas adicionais e leitura integral foram realizadas após a pesquisa de artigos que se encontravam nas referências bibliográficas de outros já lidos (pesquisa manual). O processo de seleção está representado na Figura 1.

g. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A qualidade dos estudos utilizados para esta revisão foi analisada tendo em conta parâmetros da tabela de risco de viés da ferramenta *QUIN Tool*, que consiste em 12 pontos, com opções de pontuação e classificação, permitindo que seja avaliada a qualidade de estudos *in vitro*.

Os doze critérios essenciais para a avaliação da metodologia de um estudo da ferramenta *QUIN Tool* (Sheth et al, 2022):

1. Clareza dos objetivos: O estudo deve apresentar objetivos claros e específicos, que devem ser seguidos ao longo do estudo.
2. Explicação detalhada do cálculo do tamanho da amostra: Devem ser fornecidos detalhes sobre como o tamanho da amostra foi calculado, incluindo o software utilizado, fórmula e parâmetros.
3. Explicação detalhada da técnica de amostragem: Deve ser detalhado o método de seleção da amostra, incluindo a população pré-definida, técnica de amostragem e critérios de inclusão e exclusão.
4. Detalhes do grupo de comparação: Deve ser especificado o grupo de comparação, seja ele um controle positivo, controle negativo ou padrão.
5. Explicação detalhada da metodologia: Deve ser claro o procedimento utilizado, o método de padronização e detalhes sobre padrões universais (se aplicável).
6. Detalhes do operador: Deve ser especificado o número de operadores e detalhes sobre o treinamento e calibração dos mesmos.
7. Randomização: Devem ser fornecidos detalhes sobre a geração da sequência e ocultação da alocação.
8. Método de medição do resultado: Deve ser claro o procedimento e a razão para a escolha do método de medição. Se aplicável, deve ser especificado o método de padronização e detalhes sobre padrões universais.
9. Detalhes do avaliador de resultados: Deve ser especificado o número de avaliadores e detalhes sobre o ensaio e calibração dos mesmos.
10. *Blinding*: Deve ser especificado se houve *blinding* do operador, avaliador de resultados e estatístico.
11. Análise estatística: Deve ser especificado o programa de software utilizado e detalhes sobre a análise estatística.
12. Apresentação dos resultados: Os resultados devem ser baseados nos objetivos pré-definidos e todos os dados devem ser adequadamente tabulados, incluindo dados basais, se aplicável.

A cada um dos pontos mencionados é dada uma pontuação que varia entre 0 (zero), 1 (um) e 2 (dois):

“Especificado adequadamente (pontuação=2)”: Indica que o critério em questão foi claramente definido e explicado no estudo, o que resulta numa pontuação de 2.

"Inadequadamente especificado (pontuação=1)": Indica que o critério foi mencionado no estudo, mas de forma insuficiente ou não clara, resultando numa pontuação de 1.

"Não Especificado (pontuação=0)": Indica que o critério não foi abordado no estudo, o que corresponde a uma pontuação de 0.

"Não Aplicável": Indica que o critério não se aplica ao estudo em questão (Sheth et al, 2022).

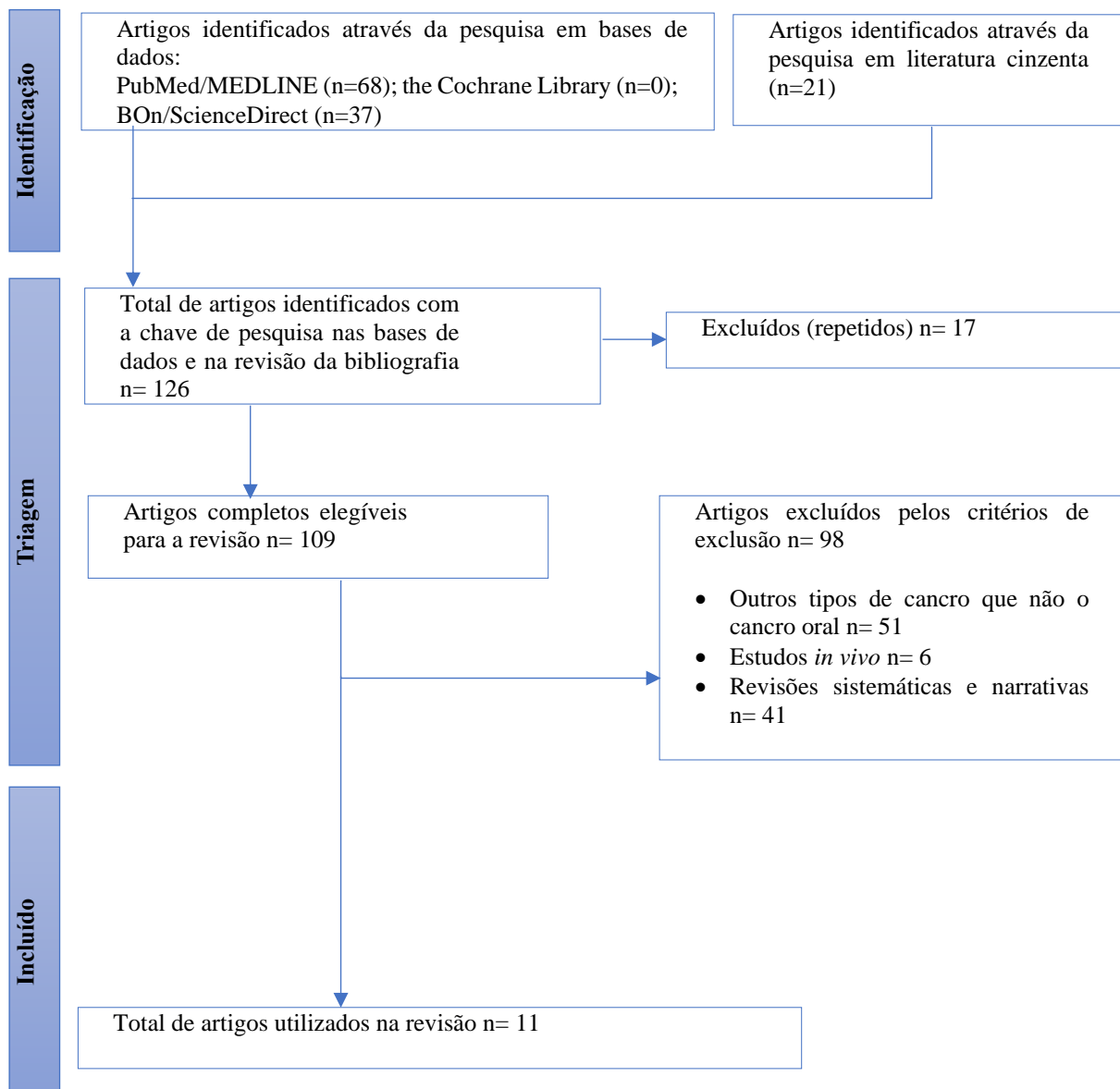
3. Resultados

Todas as recomendações do diagrama de fluxo PRISMA foram seguidas na seleção dos artigos, respeitando os critérios de exclusão.

De um total de 126 artigos potencialmente relevantes, restaram 109 após a remoção de duplicados. Uma triagem subsequente excluiu 98 artigos após uma avaliação criteriosa. Foram assim selecionados 11 artigos que integram os resultados desta revisão sistemática, tal como se ilustra na Figura 1.

Figura 1

Fluxograma PRISMA de seleção dos artigos



A figura 1 ilustra o processo de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática. O diagrama detalha as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, incluindo o número de registros identificados, excluídos e os motivos de exclusão em cada etapa.

Para facilitar a compreensão dos estudos selecionados, detalham-se abaixo os objetivos de cada um, assim como os materiais e métodos utilizados, os principais resultados e as conclusões, que serão posteriormente analisados e discutidos. A tabela 1 apresenta a avaliação do risco de viés dos estudos selecionados para a revisão sistemática, conforme os critérios da ferramenta *QUIN Tool*.

Tabela 1

Risco de viés

Estudo	Inaba et al, 2014	Cho et al, 2014	Inaba et al, 2015	Ha et al, 2015	Inaba et al, 2016	Ha et al, 2016	Cho et al, 2017	Geng et al, 2017	Groeger et al, 2017	Zhang et al, 2020	Shao et al, 2021	Média
Metas/objetivos claramente definidos	2	2	0	1	1	2	2	2	2	1	1	1,46
Explicação detalhada do cálculo do tamanho da amostra	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	2	0,77
Explicação detalhada da técnica de amostragem	1	1	1	1	0	2	2	2	2	2	2	1,46
Detalhes do grupo de comparação	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1,55
Explicação detalhada da metodologia	1	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1,73
Detalhes do operador	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Randomização	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Método de medição do resultado	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1,82
Detalhes do avaliador de resultados	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Blinding	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Análise estatística	0	0	1	2	0	1	2	2	1	0	1	0,91
Apresentação de resultados	1	1	2	2	1	2	1	2	2	1	2	1,55
Média	0,88	0,88	1,13	1,38	0,75	1,63	1,88	2	1,75	1,38	1,75	

Verifica-se que as metas/objetivos dos estudos foram na sua maioria claramente definidos sendo que, numa avaliação entre 0 e 2, a média deste parâmetro se aproxima de 1,46. No entanto, observando os resultados da explicação do cálculo do tamanho da amostra é visível que apresenta valores mais baixos, com uma média de cerca de 0,73. A média de 1,46 relativa à técnica de amostragem reflete que este parâmetro, na generalidade, tem qualidade. O mesmo se pode observar relativamente aos detalhes sobre o grupo de comparação que se apresentaram adequados, com uma média 1,55.

Quanto à metodologia utilizada, foi explicada em detalhes na maioria dos estudos, com uma média geral de 1,73, indicando clareza e objetividade. O método de medição do resultado também demonstrou ter qualidade na maioria dos estudos, com uma média de 1,82. Por outro lado, a análise estatística apresentou uma variação significativa entre os 11 estudos analisados, apresentando uma média de 0,91, indicando a necessidade de melhorias em muitos estudos. É notória a qualidade da apresentação dos resultados na maioria dos estudos, parâmetro que apresenta uma média de 1,55.

A tabela 2 reúne e resume os 11 estudos *in vitro* analisados na presente revisão sistemática, cujo objetivo principal é investigar a influência e o impacto das bactérias periodontais, PG e FN, sobre as células da cavidade oral tendo especial atenção para os aspetos de oncogênese, proliferação, invasão e expressão de genes relacionados com o CO.

Tabela 2

Compilação dos resultados dos estudos analisados;

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Presença das bactérias		Resultados
			PG	FN	
Inaba et al, 2014	Examinar os efeitos da PG na expressão e maturação de MMP2 e MMP9 pelas células do carcinoma espinocelular (CEO).	Células “ <i>human tongue squamous cell carcinoma</i> ” altamente invasivas incubadas com PG e FN	X	X	A PG ativou as vias ERK1/2-Ets1, p38/HSP27 e (PAR2) /NF-κB para induzir a produção de proMMP9.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Presença das bactérias		Resultados
			PG	FN	
Cho et al, 2014	Examinar o efeito da PG nas células de CO.	Células infetadas com PG.	X		As células infetadas apresentaram taxas proliferativas reduzidas e uma paragem em G1 em comparação com células não infetadas. A PG desencadeou a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) que induziu a autofagia das células.
Inaba et al, 2015	Avaliar as vias que medeiam a proMMP9 induzida por PG.	Células SAS infetadas por PG com baixa multiplicidade de infecção durante 24h.	X		O ácido ribonucleico (ARN) do gene PAR4 anulou tanto a expressão de proMMP9 quanto a invasão. A fosforilação de p38 e ERK1/2 foi reduzida enquanto a translocação nuclear de NF-κB não foi inibida.
Ha et al, 2015	Investigar a possível ligação entre periodontite e CO através da criação de um modelo experimental que imita o curso clínico da PG nas células cancerosas orais.	Células do CEO foram infetadas com PG 2x/semana durante 5 semanas.	X		A infecção repetida por PG resultou em alterações morfológicas das células cancerígenas, promoveu propriedades migratórias e invasivas. Também induziu um aumento do nível de expressão de CD44 e CD133. O aumento da invasividade foi relacionado com o aumento da produção de MMP-1 e MMP-10 estimulada pela libertação de IL-8.
Inaba et al, 2016	Avaliar o efeito dos polifenóis como inibidores da invasão celular causada por PG em células SAS.	Células SAS foram infetadas com PG incluindo mutantes de gingipaína para avaliar os inibidores: polifenóis da maçã, polifenóis da bráctea de lúpulo (HBP), PAM-PAE, BPM-PAE, EGCg, KYT-1 e KYT-36.	X		KYT-1/KYT-36, AP, HBP e HMW-HBP inibiram significativamente as expressões do mARN de PAR2 e PAR4, a ativação de proMMP-9 e a invasão celular. Polifenóis de maçã, HBP e HMW-HBP reduziram a ativação de HS27 e Ets1 e a translocação nuclear do NF-κB.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Presença das bactérias		Resultados
			PG	FN	
Ha et al, 2016	Examinar o efeito da PG na invasividade das células do CEO incluindo SCC-25, OSC-20 e SAS.	Células SCC-25, OSC-20 e SAS infetadas com PG.	X		A exposição a PG promoveu a capacidade invasiva das células OSC-20 e SAS. A secreção de IL-8 foi aumentada nestas células. A regulação negativa de IL-8 atenuou o potencial invasivo das células e os níveis de MMP.
Geng et al, 2017	Explorar o efeito subjacente da infecção crônica por PG no CEO e identificar marcadores relevantes.	Células epiteliais orais imortalizadas humanas (HIOECs) expostas a PG com baixa multiplicidade de infecção por 5-23 semanas.	X		A exposição persistente a PG causou alterações morfológicas celulares, aumentou a capacidade de proliferação e promoveu propriedades migratórias e invasivas celulares.
Groeger et al, 2017	Investigar a ativação de cascatas de sinalização em células epiteliais primárias e linhagens celulares de CO.	Células infetadas com células bacterianas inteiras e também com frações bacterianas.	X		Em células SAS os genes IKBKB (via sinalização NF- κ B), IRF5 (via TLR) e JUN, MAP2K4, MAPK14 e MAPK8 (via MAPK) foram reguladas positivamente. Em células primárias os genes IRF5, JUN, MAP2K4, MAPK14 e MAPK8 foram regulados positivamente.
Cho et al, 2018	Investigar o efeito anti-invasivo de acetilshiconina nas células cancerígenas infetadas com PG e os mecanismos envolvidos.	Células foram co-cultivadas com PG de baixa multiplicidade de infecção.	X		As células cancerígenas tornaram-se mais agressivas quando infetadas com PG. A acetilshiconina inibiu significativamente a invasão das células suprimindo a libertação de IL-8 e a libertação de MMP dependente de IL-8.
Zhang et al, 2020	Analisar o perfil do transcriptoma de HIOECs expostos à infecção por FN.	ARN de HIOECsm infetadas com FN e não infetadas.		X	3307 mARNs foram identificados como expressos diferencialmente entre eles FYN, RAF1, ATM, FOS, CREB, NCOA3, VEGFA, JAK2, CREM e ATF3.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Presença das bactérias		Resultados
			PG	FN	
Shao et al, 2021	Examinar a regulação do p-EMT por FN em células do CEO.	Células com fenótipo epitelial, p-EMT ou EMT cultivadas com FN vivo ou inativado pelo calor.		X	Tanto a FN vivo, como inativada regularam positivamente a expressão de genes relacionados com o p-EMT em células com fenótipo epitelial, mas não com fenótipo p-EMT ou EMT. A FN promoveu a invasão de células SAS com fenótipo epitelial.

(X: presença da bactéria; *Porphyromonas gingivalis* (PG); *Fusobacterium nucleatum* (FN))

Verifica-se que os estudos apresentam variedade no que respeita às amostras celulares, sendo que esta diversidade permite que se tenha uma perceção abrangente do impacto das bactérias PG e FN em diferentes tecidos.

Ao analisar os resultados (Tabela 2) é notória a variação dos protocolos utilizados, e pode observar-se que em 7 estudos houve exposição celular apenas à PG, em 2 estudos houve exposição celular unicamente à FN e apenas 1 estudo apresenta exposição celular a ambas as bactérias. É conhecida a complexidade das interações entre as bactérias periodontais e as células orais, e segundo os estudos, estas interações são influenciadas por fatores como virulência bacteriana e resposta imune do hospedeiro.

4. Discussão

Ao longo da realização desta revisão sistemática foram encontradas diversas evidências científicas, que comprovam a relação entre inflamação crônica e o CO. Mais especificamente relata-se a influência das bactérias PG e FN (presentes em maior concentração no microbioma oral, quando há diagnóstico de doença periodontal) e a sua associação com a oncogênese oral e progressão tumoral.

Apesar de um dos critérios de exclusão utilizado ter sido: estudos em humanos, é pertinente abordar nesta seção a relevância de um estudo encontrado, em que o autor demonstra a utilidade dos níveis de anticorpos séricos contra microorganismos periodontais, como biomarcadores para o CO. Além disso, é notório o aumento de IL-6, que é uma citocina inflamatória representativa, no soro de pacientes com OSCC em comparação com o de controles normais. Demonstra, adicionalmente que a inflamação está implicada na patogênese do OSCC. Um nível mais elevado de IL-6 sérica em pacientes com OSCC também estava altamente correlacionado com um pior prognóstico, indicando a possibilidade de utilização do nível sérico de IL-6 como fator de prognóstico. Destaca-se a forte associação entre a infecção e a componente inflamatória, muito relacionadas entre si (Park et al, 2019)

Apoiando esta interligação, a IL-8 é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel crucial na resposta imunitária, atuando como um quimiotático para atrair neutrófilos para locais de inflamação e infecção. Por outro lado, a IL-6 é uma citocina multifuncional que regula uma variedade de processos biológicos, incluindo inflamação, resposta imunitária e regulação metabólica. Ambas as interleucinas desempenham papéis importantes na modulação da resposta inflamatória do corpo a estímulos diversos. Essas citocinas têm sido amplamente estudadas devido à sua importância na patogênese de várias condições, incluindo doenças inflamatórias e cancro (Tanaka & Narazaki, 2020).

Estudos demonstraram que os níveis elevados de IL-6 estão associados à progressão do CO, contribuindo para a proliferação celular, invasão e metástase. Além disso, a IL-8 tem sido implicada na promoção da angiogênese e no recrutamento de células inflamatórias para o microambiente tumoral, facilitando assim a progressão do CO. (Waugh & Wilson, 2008).

Nos resultados dos estudos utilizados para esta revisão, é possível observar que existe um impacto da infecção microbiana e da inflamação nas células cancerígenas, especificamente na oncogênese e progressão do CO.

De acordo com o estudo de Cho et al. (2014), os microorganismos, ao desencadear a infecção e inflamação no microambiente tumoral, manipulam as células hospedeiras, para promover a sua própria sobrevivência e persistência. Como consequência, as células hospedeiras após a invasão microbiana, frequentemente enfrentam 2 mecanismos: a apoptose ou a proliferação celular. Alguns investigadores relataram que a PG inibe a proliferação celular, ao induzir a apoptose. Outros observaram um aumento na proliferação celular, devido à aceleração do ciclo celular ou à ativação de sinais pró-sobrevivência através da modulação da apoptose. O estudo em causa demonstra que a PG ativa é capaz de modular os comportamentos das células neoplásicas malignas, inibindo a progressão do ciclo celular e a subsequente proliferação celular, sem interferir na apoptose. Portanto, diversos fatores contribuirão para diferentes desfechos, tais como: a especificidade tecidual, o estado das células, a presença de inflamação ou demais fatores de risco associados. A análise destas variáveis no seu conjunto permitem de forma mais consistente perceber a sua interligação.

Inaba et al. (2014), identificaram um novo mecanismo molecular pelo qual um microorganismo responsável pela doença periodontal, pode ser simultaneamente importante para a invasão e metastização de células neoplásicas malignas, estabelecendo assim uma ligação concreta entre a periodontite e o OSCC. A PG induz a produção de proMMP-9 através de múltiplas cascatas de sinalização, incluindo as vias ERK1/2-Ets1, p38/HSP27 e PAR2/NFκB. Posteriormente, a pró-enzima é ativada pelas gingipainas bacterianas, resultando numa invasão das células SAS. Estes resultados sugerem a possível participação da PG em várias doenças sistémicas e fornecem uma base para compreender o seu papel na progressão e metastização do OSCC.

Ha et al. (2015), conclui que a infecção por PG prolongada das células orais presentes em neoplasias malignas, induz mudanças semelhantes à transição epitélio-mesenquimal (EMT) e ao surgimento de propriedades de CCSC. Os resultados do estudo sugerem que PG é um dos modificadores de risco mais significativos que podem transformar as células de CO em populações mais agressivas, e focam a importância clínica do controlo da periodontite na progressão e prognóstico do CO a nível molecular.

Segundo as conclusões do estudo de Inaba et al., (2015), também analisado nesta revisão, a infecção das células de carcinoma pavimentosas humana da língua pela PG leva a um aumento na invasão celular, devido à elevada expressão de PAR2 e PAR4. Este estudo leva a crer que a ativação desses recetores pela infecção de PG em OSCC, juntamente com a subsequente produção de proMMP-9, pode ser um mecanismo chave que contribui para a invasão do OSCC em resposta a este microorganismo periodontal.

No ano seguinte, os mesmos investigadores, Inaba et al., (2016) desenvolveram outro estudo em que se verifica que os carcinomas que se desenvolvem no epitélio superficial da cavidade oral, conhecidos como carcinomas de células escamosas, são predominantemente do tipo OSCC. Estes tumores têm a capacidade de se disseminar para os gânglios linfáticos. A metastização, especialmente a invasão inicial, desempenha um papel crucial no prognóstico desfavorável associado a várias formas de neoplasias sólidas, incluindo a OSCC, afetando significativamente a morbidade e mortalidade dos pacientes. Este processo de metastização pode ser dividido em cinco etapas distintas, destacando a invasão como o primeiro passo crítico, que por sua vez tem três causas associadas: alterações nas interações célula-matriz extracelular, desconexão celular e degradação da matriz extracelular. Esta degradação é mediada pela secreção de enzimas proteolíticas pelo tecido cancerígeno, promovendo a destruição da membrana basal e, conseqüentemente, estimulando a malignidade e a disseminação metastática. Portanto, o controlo eficaz da invasão celular, tem o potencial de proporcionar efeitos antimetastáticos e melhorias na sobrevivência dos pacientes, destacando-se assim como um alvo terapêutico de grande relevância. Os achados deste estudo indicam ainda que a infecção por PG está associada ao aumento da invasão do OSCC, enquanto a MMP-9 ativada por gingipainas, bem como os polifenóis derivados de maçã e lúpulo, podem ser considerados agentes citostáticos potenciais para prevenir essa invasão.

Ha et al. (2016) no seu estudo evidencia que PG exacerba a capacidade de invasão do OSCC através da regulação positiva dependente de IL-8 das MMPs. Esses achados científicos promovem uma melhor compreensão da correlação entre a periodontite e o carcinoma oral, apresentando relevância clínica e significativa para futuras estratégias de prevenção e tratamento do OSCC.

Geng et al., (2017), através do seu estudo, confirmou o papel ativo de PG na transformação tumoral em condições de infecção prolongada. As análises bioinformáticas mostraram uma nova

perspetiva sobre alguns biomarcadores com potencial aplicação na deteção precoce de OSCC. Com base no modelo atual, a PG emerge como um agente motivador na transformação tumoral sob um específico microambiente inflamatório. Para futuras investigações, a utilização de modelos animais é essencial para explorar o papel da infeção crónica por PG no desenvolvimento de CO, enquanto os possíveis reguladores moleculares necessitam de validação adicional. A PG pode ser detetada não apenas nos tecidos periodontais, mas também em outras regiões do corpo humano, como os tecidos respiratórios, vasculares e esofágicos, e desta forma é de extrema importância direcionar a atenção para o potencial efeito da presença de PG, como biomarcador em diversos tipos de tumores.

Segundo Groeger et al. (2017) a principal causa da periodontite é o biofilme microbiano oral, contudo, a progressão da doença é regulada pela reação imuno-inflamatória e pela destruição dos tecidos de suporte dos dentes. A PG desempenha um papel crucial na patogénese e progressão da periodontite. Entre diversos mecanismos, tem sido demonstrado que PG ativa de forma diferencial a via NF- κ B. Os dados do estudo em causa sugerem uma possível relação entre a infeção por PG e os carcinomas de células escamosas orais, tendo em conta que a doença periodontal tem sido associada ao risco de tumores orais. Huynh et al. (2016) relataram que, em células epiteliais orais humanas, a expressão do fator de regulação de interleucina 6 foi significativamente aumentada após o desafio com PG.

No estudo de Cho et al., (2018) observou-se que a infeção por PG levou a mudanças morfológicas nas células carcinogénicas orais YD10B, bem como a características de EMT, indicativas de maior agressividade celular. Além disso, a infeção por PG resultou na produção de citocinas e quimiocinas, nomeadamente IL-6 e IL-8, que estão associadas à invasão e metástase tumoral. A IL-8, em particular, desempenha um papel crucial na invasão celular e na ativação de MMPs, cruciais tanto na destruição do tecido periodontal quanto na invasão tumoral. A acetilchiconina, um flavonoide com potencial anti-inflamatório, mostrou-se eficaz na supressão da indução de IL-8 e liberação de MMPs, além de inibir a invasão das células carcinogénicas orais YD10B infetadas por PG, sem efeitos tóxicos diretos. Esses achados sugerem que a acetilchiconina pode ser uma opção promissora como adjuvante terapêutico no tratamento do CO associado à inflamação crónica.

Relativamente ao estudo de Zhang et al., (2020), a equipa de investigação reconhece a FN como uma bactéria comensal, frequentemente encontrada na cavidade oral humana. Neste estudo

verifica-se que a quantidade de FN invasiva aumentou gradualmente em lesões adenomatosas pré-malignas para carcinomas no decorrer da carcinogênese colorretal, o que sugere que a FN poderia ser entendida como um novo fator de risco para a progressão da doença de adenoma para cancro. Segundo a pesquisa do autor, uma meta-análise recente mostrou que a FN estava em maior abundância na patologia oncológica de cabeça e pescoço. Comparada com lesões não tumorais, a prevalência de FN em lesões tumorais aumentou em 6%, e a possibilidade da FN estar presente em lesões tumorais foi 2,93 vezes maior, sugerindo que a infecção por FN pode contribuir para a patologia oncológica cabeça e pescoço. Embora a FN tenha sido detetada no OSCC, as características clínicas associadas à elevada quantidade de FN ainda não são conclusivas.

Shao et al., (2021), conclui que é amplamente reconhecido que a capacidade das células cancerosas de passarem por p-EMT, em oposição à EMT completa, está associada a um risco aumentado de metastização. Recentemente, uma análise do transcriptoma de células únicas em OSCC identificou vários genes envolvidos no programa de p-EMT. Dentre esses genes relacionados com p-EMT, identificamos alguns associados ao prognóstico, como SERPINE1, TGFBI, ITGA5, CDH13, P4HA2 e LAMC2. Assim, o programa de p-EMT está correlacionado com um prognóstico desfavorável para o OSCC. É importante notar que o enriquecimento de FN é frequentemente observado em tecidos de OSCC em comparação com tecidos mucosos orais saudáveis. A transformação do fenótipo epitelial para p-EMT, devido à alteração da expressão gênica pela infecção por FN, pode aumentar a capacidade metastática do OSCC. Dado que FN é uma bactéria comensal oral conhecida por estar envolvida em doenças periodontais, medidas de higiene oral destinadas a reduzir a quantidade de FN, podem contribuir para diminuir o risco de aumento da capacidade metastática do OSCC.

A revisão sistemática realizada proporcionou uma visão abrangente, confirmada e atualizada sobre a relação entre a inflamação crônica e o CO, com um foco crítico na influência das bactérias PG e FN causadoras de doença periodontal e sua associação com a oncogênese oral e progressão tumoral.

Ao analisar os estudos incluídos na revisão, é evidente que há uma convergência de resultados que destacam o papel crucial da inflamação e do microbioma oral na patogênese e desenvolvimento do CO, especialmente no OSCC.

Os estudos abordados nesta revisão apresentam evidências consistentes de que a inflamação crônica, induzida pela presença de PG e FN, está intimamente ligada à progressão do CO. Essas bactérias patogênicas não exacerbam apenas a inflamação local, mas também promovem alterações no microambiente tumoral, o que favorece a sobrevivência, proliferação e invasão das células cancerígenas. A interação complexa entre as bactérias orais, a resposta inflamatória do hospedeiro e as vias moleculares envolvidas na oncogênese oral representa um campo de pesquisa promissor para entender melhor os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do CO.

Um dos aspectos mais intrigantes destacados pelos estudos incluídos é o papel das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a IL-8, na modulação da resposta inflamatória e na progressão do CO. A IL-6 tem sido associada à proliferação celular, invasão e metástase do OSCC, enquanto a IL-8 desempenha um papel crucial na promoção da angiogênese e no recrutamento de células inflamatórias para o microambiente tumoral. Essas citocinas emergem como potenciais biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos no tratamento do CO, destacando a importância de compreender os mecanismos moleculares subjacentes à inflamação crônica na oncogênese oral.

Os estudos sugerem uma relação entre a presença de bactérias periodontais e a progressão tumoral, o que leva a ressaltar a importância da microbioma oral na oncogênese e indica que as bactérias periodontais PG e FN podem desempenhar um papel significativo na oncogênese e na progressão tumoral.

Além disso, os estudos analisados forneceram informações importantes sobre os mecanismos moleculares pelos quais as bactérias periodontais, especialmente estudada a PG, promovem a invasão e metástase do OSCC. A ativação de vias de sinalização específicas e a regulação diferencial de genes associados à progressão tumoral destacam o papel multifacetado das bactérias orais na modulação do microambiente tumoral e na promoção da malignidade. Essas descobertas não apenas expandem o conhecimento sobre a interação entre microbioma oral e CO, como também oferecem potenciais alvos terapêuticos para o tratamento do CO.

5. Conclusão

Ao longo desta revisão sistemática, foram encontradas várias evidências científicas que confirmam a relação entre infecção, inflamação crônica e CO. Destaca-se a influência das bactérias PG e FN presentes no microbioma oral em casos de doença periodontal, e a sua contribuição para a oncogênese e a progressão do CO.

Os estudos em culturas celulares com tecido humano mostram que a exposição a PG e FN está associada à expressão de marcadores de oncogênese e progressão do CO, especialmente o carcinoma oral de células escamosas. Para além de intensificarem a inflamação local, estas bactérias também alteram o microambiente tumoral, promovendo a sobrevivência, proliferação e invasão de células cancerígenas.

Destacam-se os papéis das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e a IL-8. A IL-6 foi associada à proliferação celular, invasão e metastização, enquanto a IL-8 promove a formação de novos vasos sanguíneos e o recrutamento de células inflamatórias para o microambiente tumoral, tornando-se potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos no tratamento do CO.

Os mecanismos moleculares pelos quais a PG promove a invasão e metastização foram explorados, revelando a ativação de vias de sinalização específicas e a regulação de genes relacionados com a progressão tumoral. Estas descobertas aumentam o entendimento sobre a interação entre o microbioma oral e o CO, oferecendo novos alvos terapêuticos.

No entanto, é importante reconhecer as limitações dos estudos incluídos nesta revisão, como a falta de padronização nos métodos de análise e a heterogeneidade das populações estudadas. Além disso, a maioria dos estudos foi realizada em modelos celulares e animais, o que ressalta a necessidade de estudos clínicos bem controlados para validar essas descobertas em contextos clínicos relevantes. A complexidade da interação entre microbioma oral, inflamação e CO requer abordagens interdisciplinares e colaborativas para elucidar completamente os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento do CO.

O caminho adivinha-se promissor e abre portas a estudos investigacionais absolutamente cruciais para modificar a epidemiologia do CO pelo mundo.

6. Referências Bibliográficas

- Abati, S., Bramati, C., Bondi, S., Lissoni, A. & Trimarchi, M. (2020). Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24). <https://doi.org/10.3390/ijerph17249160>
- Alotaibi, G.F. & Bukhari, M.A. (2021). Factors influencing bacterial biofilm formation and development. *Am J BioMed Sci Res*, 12(6), 617–26. doi: 10.34297/AJBSR.2021.12.001820
- Ameena, M. & Rathy, R. (2019). Evaluation of tumor necrosis factor: Alpha in the saliva of oral cancer, leukoplakia, and healthy controls—A comparative study. *J Int Oral Health*, 11(2), 92.
- Bhandari, A. & Bhatta, N. (2021). Tobacco and its Relationship with Oral Health, *Journal of Nepal Medical Association*, 59(253), 1204-1206.
- Bernardo, W.M., Nobre, M.R., Jatene, F.B. (2004). Evidence-based clinical practice. Part II—Searching evidence databases. *Rev Assoc Med Bras*, 50(1):104-8.
- Bui, F. Q., Johnson, L., Roberts, J., Hung, S. C., Lee, J., Atanasova, K. R., Huang, P. R., Yilmaz, Ö., & Ojcius, D. M. (2016). *Fusobacterium nucleatum* infection of gingival epithelial cells leads to NLRP3 inflammasome-dependent secretion of IL-1 β and the danger signals ASC and HMGB1. *Cell Microbiol*, 18(7), 970–981. <https://doi.org/10.1111/cmi.12560>
- Chang, C., Geng, F., Shi, X., Li, Y., Zhang, X., Zhao, X. & Pan, Y. (2019). The prevalence rate of periodontal pathogens and its association with oral squamous cell carcinoma. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 103, 1393–1404. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9475-6>
- Chattopadhyay, I., Verma, M. & Panda M. (2019). Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 18, doi:10.1177/1533033819867354
- Chen, Q., Shao, Z., Liu, K., Zhou, X., Wang, L., Jiang, E., Luo, T. & Shang, Z. (2021). Salivary *Porphyromonas gingivalis* predicts outcome in oral squamous cell carcinomas: a cohort study. *BMC Oral Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01580-6>
- Cho, T. J., Wee, S. W., Woo, V. H., Choi, J. I., Kim, S. J., Shin, H. I., Lee, J. H., & Park, H. R. (2014). *Porphyromonas gingivalis*-induced autophagy suppresses cell proliferation through G1 arrest in oral cancer cells. *Archives of Oral Biology*, 59(4), 370-378. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.01.001>
- Cho, B. H., Jung, Y. H., Kim, D. J., Woo, B. H., Jung, J. E., Lee, J. H., Choi, Y. W., & Park, H. R. (2018). Acetylshikonin suppresses invasion of *Porphyromonas gingivalis*-infected YD10B oral cancer cells by modulating the interleukin-8/matrix metalloproteinase axis. *Molecular Medicine Reports*, 17(2), 2327-2334. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8151>
- Choi, S., Jo, Y.H., Luke Yeo, I.S., Yoon, H.I., Lee, J.H. & Han, J.S. (2023). The effect of surface material, roughness and wettability on the adhesion and proliferation of *Streptococcus gordonii*, *Fusobacterium nucleatum* and *Porphyromonas gingivalis*. *J. Dent. Sci.*, 18, 517–525. doi:10.1016/j.jds.2022.09.010
- Chuang, H.-C., Tsai, M.-H., Lin, Y.-T., Chou, M.-H., Yang, K.-L., & Chien, C.-Y. (2022). Systemic and local effects among patients with betel quid-related oral cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 21. <https://doi.org/10.1177/15330338221146870>
- Cserni, G., Chmielik, E., Cserni, B., & Tot, T. (2018). The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv*, 472(5), 697-703. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9>.
- Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., Chandler, J., Welch, V. A., Higgins, J. P., & Thomas, J. (2019). Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), ED000142. <https://doi.org/10.1002/14651858.ED000142>
- Di Credico, G., Polesel, J., Dal Maso, L., Pauli, F., Torelli, N., Luce, D., Radoï, L., Matsuo, K., Serraino, D., Brennan, P., Holcatova, I., Ahrens, W., Lagiou, P., Canova, C., Richiardi, L., Healy, C. M., Kjaerheim, K., Conway, D. I., Macfarlane, G. J., Thomson, P., Agudo, A., ...& Edefonti, V. (2020). Alcohol drinking and head and neck cancer risk: The joint effect of intensity and duration. *British Journal of Cancer*, 123(9), 1456-1463. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01031-z>

- Du, M., Nair, R., Jamieson, L., Liu, Z. & Bi, P. (2020). Incidence Trends of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers: Global Burden of Disease 1990-2017. *Journal of Dental Research*, 99(2), 143–151. <https://doi.org/10.1177/0022034519894963>
- Farthing, P.M. & Speight, P.M. (2018). Educational aspects of oral cancer, *British Dental Journal*, 225(9), 875-878.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I. & Bray, F. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: *International Agency for Research on Cancer*. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [05 março 2024].
- Fitzsimonds, Z.R., Rodriguez-Hernandez, C.J., Bagaitkar, J. & Lamont R.J. (2020). From Beyond the Pale to the Pale Riders: The Emerging Association of Bacteria with Oral Cancer. *J Dent Res*. 99(6), 604-612. doi: 10.1177/0022034520907341
- Fujiwara, N., Kitamura, N., Yoshida, K., Yamamoto, T., Ozaki, K. & Kudo, Y. (2020). Involvement of *Fusobacterium* Species in Oral Cancer Progression: A Literature Review Including Other Types of Cancer. *Int J Mol Sci*. 21(17), 6207. doi: 10.3390/ijms21176207
- Gasparoni L.M., Alves, F.A., Holzhausen, M., Pannuti, C.M. & Serpa, M.S. (2021). Periodontitis as a risk factor for head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 26(4), e430-e436. doi: 10.4317/medoral.24270
- Geng, F., Liu, J., Guo, Y., Li, C., Wang, H., Wang, H., Zhao, H., & Pan, Y. (2017). Persistent exposure to *Porphyromonas gingivalis* promotes proliferative and invasion capabilities, and tumorigenic properties of human immortalized oral epithelial cells. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 57. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00057>
- Geng, F., Zhang, Y., Lu, Z., Zhang, S. & Pan, Y. (2020). *Fusobacterium nucleatum* caused DNA damage and promoted cell proliferation by the Ku70/p53 pathway in oral cancer cells. *DNA Cell Biol*, 39(1), 144–51.
- Ghalwash, D.M. (2020). Diagnostic and prognostic value of salivary biomarkers in oral cancer and precancer. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 32(6), 538-543. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2020.06.013>
- Giraldi, L., Collatuzzo, G., Hashim, D., Franceschi, S., Herrero, R., Chen, C., Schwartz, S. M., Smith, E., Kelsey, K., McClean, M., Gillison, M., Boccia, S., Hashibe, M., Lee, Y.-C. A., & Boffetta, P. (2021). Infection with Human Papilloma Virus (HPV) and risk of subsites within the oral cancer. *Cancer Epidemiology*, 75, 102020. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102020>
- Global Cancer Observatory. (2020a). Lip, oral cavity fact sheet [Fact sheet]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>
- Global Cancer Observatory. (2020b). Portugal fact sheet [Fact sheet]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
- Groeger, S., Jarzina, F., Domann, E., & Meyle, J. (2017). *Porphyromonas gingivalis* activates NFκB and MAPK pathways in human oral epithelial cells. *BMC Immunology*, 18(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0188-1>
- Ha, N. H., Woo, B. H., Kim, D. J., Ha, E. S., Choi, J. I., Kim, S. J., Park, B. S., Lee, J. H., & Park, H. R. (2015). Prolonged and repetitive exposure to *Porphyromonas gingivalis* increases aggressiveness of oral cancer cells by promoting acquisition of cancer stem cell properties. *Tumor Biology*, 36(12), 9947-9960. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3764-9>
- Ha, N. H., Park, D. G., Woo, B. H., Kim, D. J., Choi, J. I., Park, B. S., Kim, Y. D., Lee, J. H., & Park, H. R. (2016). *Porphyromonas gingivalis* increases the invasiveness of oral cancer cells by upregulating IL-8 and MMPs. *Cytokine*, 85, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.07.013>
- Hassona, Y., Scully, C., Shahin, A., Maayta, W., & Sawair, F. (2018). Oral cancer early detection: What do patients need to know?. *Journal of Cancer Education*, 33(4), 865-869.
- Hecht, S.S. & Hatsukami, D.K. (2022). Smokeless Tobacco and Cigarette Smoking: Chemical Mechanisms and Cancer Prevention, *Nature Reviews. Cancer*, 22(3), 143-155.

- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.4, updated August 2023). Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook.
- Huang, S.H. & O'Sullivan, B. (2017). Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Current Treatment Options in Oncology*, 18(7), 40. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0484-y>
- Huynh, J., Xiong, Y., Hall, D., Scumpia, P. O., Honda, S., & Shen, N. (2016). *Porphyromonas gingivalis* exposure induces an interleukin-6 receptor-mediated inflammatory signaling cascade in human oral epithelial cells. *Molecular Oral Microbiology*, 31(2), 93-105. <https://doi.org/10.1111/omi.12114>
- Inaba, H., Sugita, H., Kuboniwa, M., Iwai, S., Hamada, M., Noda, T., Morisaki, I., Lamont, R. J., & Amano, A. (2014). *Porphyromonas gingivalis* promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. *Cellular Microbiology*, 16(1), 131–145. <https://doi.org/10.1111/cmi.12211>
- Inaba, H., Amano, A., Lamont, R. J., & Murakami, Y. (2015). Involvement of protease-activated receptor 4 in over-expression of matrix metalloproteinase 9 induced by *Porphyromonas gingivalis*. *Medical Microbiology and Immunology*, 204(5), 605–612. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0389-y>
- Inaba, H., Tagashira, M., Kanda, T., Murakami, Y., Amano, A., & Matsumoto-Nakano, M. (2016). Apple- and Hop-Polyphenols Inhibit *Porphyromonas gingivalis*-Mediated Precursor of Matrix Metalloproteinase-9 Activation and Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Journal of Periodontology*, 87(9), 1103–1111. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160047>
- Johnson, D.E., Burtness, B., Leemans, C.R., Lui, V., Bauman, J. E. & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews. Disease primers*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- Karpiński, T.M. (2019). Role of oral microbiota in cancer development. *Microorganisms*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010020>
- Kumari, P., Debta, P., & Dixit, A. (2022). Oral potentially malignant disorders: Etiology, pathogenesis, and transformation into oral cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 825266. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.825266>
- Langton, S., Cousin, G. C. S., Plüddemann, A., & Bankhead, C. R. (2020). Comparison of primary care doctors and dentists in the referral of oral cancer: A systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(8), 898–917. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.06.009>
- Li, Q., Hu, Y., Zhou, X., Liu, S., Han, Q. & Cheng, L. (2020). Role of Oral Bacteria in the Development of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 12, 2797. doi: 10.3390/cancers12102797
- Ma, Y., Yu, Y., Yin, Y., Wang, L., Yang, H., Luo, S., Zheng, Q., Pan, Y. & Zhang, D. (2024) Potential role of epithelial-mesenchymal transition induced by periodontal pathogens in oral cancer. *J. Cell Mol. Med.* 2023 doi: 10.1111/jcmm.18064.
- Marques, J. F., Marques, D., Silveira, J., & Mata, A. D. (2008). Revisões sistemáticas: O que São e para que servem. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 49(3), 171-178.
- Marziliano, A., Teckie, S. & Diefenbach, M.A. (2020). Alcohol-related head and neck cancer: Summary of the literature. *Head & Neck*, 42(4), 732-738.
- Mei, F., Xie, M., Huang, X., Long, Y., Lu, X., Wang, X., & Chen, L. (2020). *Porphyromonas gingivalis* and its systemic impact: Current status. *Pathogens*, 9(11), 944. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110944>
- Mello, F. W., Melo, G., Pasetto, J. J., Silva, C. A. B., Warnakulasuriya, S., & Rivero, E. R. C. (2019). The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(7), 2849–2859. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02958-1>
- Mendoza, I., Maritxalar Mendia, X., García de la Fuente, A.M., Quindós Andrés, G. & Aguirre Urizar, J.M. (2020). Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral squamous cell carcinoma development: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 55(1), 13–22. <https://doi.org/10.1111/jre.12691>
- McIlvanna, E., Linden, G.J., Craig, S.G., Lundy, F.T. & James, J.A. (2021). *Fusobacterium nucleatum* and oral cancer: A critical review. *BMC Cancer*, 21, 1212. doi: 10.1186/s12885-021-08903-4

- Monteiro, L.S., Antunes, L., Bento, M.J., & Warnakulasuriya, S. (2013). Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(4), 345–351. <https://doi.org/10.1111/jop.12010>
- Mupparapu, M. & Shanti, R.M. (2018). Evaluation and Staging of Oral Cancer. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 47-58
- Olsen, I. & Yilmaz, Ö. (2019). Possible role of *Porphyromonas gingivalis* in orodigestive cancers. *J. Oral Microbiol*, 11, 1563410. <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563410>
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S. Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Page, M.J., Moher, D., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S, ... McKenzie, J.E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Park, D.-G., Woo, B. H., Lee, B.-J., Yoon, S., Cho, Y., Kim, Y.-D., Park, H. R., & Song, J. M. (2019). Serum levels of interleukin-6 and titers of antibodies against *Porphyromonas gingivalis* could be potential biomarkers for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2749. <https://doi.org/10.3390/ijms20112749>
- Perera, M., Al-Hebshi, N.N., Perera, I., Ipe, D., Ulett, G.C., Speicher, D.J., Chen, T. & Johnson, N.W. (2018). Inflammatory Bacteriome and Oral Squamous Cell Carcinoma. *J. Dent. Res.*, 97, 725–732. doi: 10.1177/0022034518767118.
- Pignatelli, P., Nuccio, F., Piattelli, A. & Curia, M.C. (2023). The Role of *Fusobacterium nucleatum* in Oral and Colorectal Carcinogenesis. *Microorganisms*, 11, 2358. doi: 10.3390/microorganisms11092358
- Pignatelli, P., Romei, F. M., Bondi, D., Giuliani, M., Piattelli, A. & Curia, M. C. (2022). Microbiota and Oral Cancer as A Complex and Dynamic Microenvironment: A Narrative Review from Etiology to Prognosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15). <https://doi.org/10.3390/ijms23158323>
- Rushing, B. R., Tilley, S., Molina, S., Schroder, M., & Sumner, S. (2022). Commonalities in metabolic reprogramming between tobacco use and oral cancer. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(16), 10261. <https://doi.org/10.3390/ijerph191610261>
- Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- Shao, W., Fujiwara, N., Mouri, Y., Kisoda, S., Yoshida, K., Yoshida, K., Yumoto, H., Ozaki, K., Ishimaru, N., & Kudo, Y. (2021). Conversion from epithelial to partial-EMT phenotype by *Fusobacterium nucleatum* infection promotes invasion of oral cancer cells. *Scientific Reports*, 11, 14943. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94277-9>
- Shen, Y. W., Shih, Y. H., Fuh, L. J., & Shieh, T. M. (2020). Oral Submucous Fibrosis: A Review on Biomarkers, Pathogenic Mechanisms, and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7231. <https://doi.org/10.3390/ijms21197231>
- Shrestha, G. & Maharjan, L. (2020). Mouth Self-examination for Prevention and Control of Oral Cavity Cancer. *Journal of Nepal Medical Association*, 58(225), 360-362
- Strey, J.R., Roxo-Gonçalves, M., Guzanski, B.D., Martins, M. A.T., Romanini, J., Zancanaro de Figueiredo, M. A., D'Ávila, O. P., Gonçalves, M.R., Umpierre, R.N., Harzheim, E., Hildebrand, L. d. C., & Coelho Carrard, V. (2022). Oral Medicine Experience and Attitudes Toward Oral Cancer: An Evaluation of Dentists Working in Primary Health Care. *Journal of Cancer Education*, 37(6), 1621–1628. <https://doi.org/10.1007/s13187-021-01999-z>

- Sukmana, B.I., Saleh, R.O., Najim, M.A., Al-Ghamdi, H.S., Achmad, H., Al-Hamdani, M.M., Taher, A.A., Alsalamy, A., Khaledi, M. & Javadi, K. (2024). Oral microbiota and oral squamous cell carcinoma: a review of their relation and carcinogenic mechanisms. *Front Oncol*, 14, 1319777
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249
- Tanaka, T., & Narazaki, M. (2020). IL-6 and related cytokines as the critical regulators of chronic inflammatory diseases. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 50, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.11.002>
- Tomar, S. L., Hecht, S. S., Jaspers, I., Gregory, R. L., & Stepanov, I. (2019). Oral Health Effects of Combusted and Smokeless Tobacco Products. *Advances in Dental Research*, 30(1), 4–10. <https://doi.org/10.1177/0022034519872480>
- Sheth, V. H., Shah, N. P., Jain, R., Bhanushali, N., & Bhatnagar, V. (2022). Development and validation of a risk-of-bias tool for assessing in vitro studies conducted in dentistry: The QUIN. *Journal of Prosthetic Dentistry*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2022.05.019>
- Wang, B., Deng, J., Donati, V., Merali, N., Frampton, A.E., Giovannetti, E. & Deng, D. (2024). The Roles and Interactions of *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* in Oral and Gastrointestinal Carcinogenesis: A Narrative Review. *Pathogens*, 13(1), 93. <https://doi.org/10.3390/pathogens13010093>
- Warnakulasuriya, S. & Chen, T.H.H. (2022). Areca Nut and Oral Cancer: Evidence from Studies Conducted in Humans. *Journal of Dental Research*, 101(10), 1139-1146.
- Waugh, D.J.J. & Wilson, C. (2008). The interleukin-8 pathway in cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(21), 6735–6741.
- Wong, T.-J., Li, Q., Dodd, V., Wang, W., Bian, J., & Guo, Y. (2021). Oral cancer knowledge and screening behavior among smokers and non-smokers in rural communities. *BMC Cancer*, 21, 430. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08198-5>
- Zanoni, D. K., Patel, S. G. & Shah, J. P. (2019). Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Current Oncology Reports*, 21(6), 52.
- Zhang, L., Liu, Y., Zheng, H. J. & Zhang, C. P. (2020). The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2019.00476>

Anexos

Anexo A - Formulário Q52



2º CICLO – MESTRADO

Ano Letivo

PROPOSTA SUMÁRIA DE DISSERTAÇÃO / TRABALHO DE PROJETO

____/____/____

1. PARECER DO COORDENADOR DE CURSO <input type="checkbox"/> Projeto adequado à área científica do curso: Orientado e proposto: <input type="text" value="Prof. Doutora Augusta Silveira"/> Coordenado e proposto: <input type="text" value="Prof. Doutora Teresa Sequeira"/> <input type="checkbox"/> Necessidade de adequação do título <input type="checkbox"/> Projeto a reformular com vista à sua adequação às linhas temáticas e de investigação <input type="checkbox"/> Proposta de trabalho a submeter à Comissão de Ética UFP Justificação: <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%;"></div> Assinatura: <input type="text"/> Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	2. DESPACHO DA DIREÇÃO DA FACULDADE <div style="border: 1px solid black; height: 150px; width: 100%;"></div> Assinatura: <input type="text"/> Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> C.C.: <div style="border: 1px solid black; height: 50px; width: 100%;"></div>
3. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDANTE NOME COMPLETO: <input type="text" value="Cristiana Andreia Capela Sarolo"/> NÚMERO: <input type="text" value="18756"/> CURSO (Escolha): <input type="text"/> RANK (Se aplicável): <input type="text"/>	
4. LINHA DE INVESTIGAÇÃO E ORIENTAÇÃO LINHA TEMÁTICA EM QUE SE INSERE O PROJETO: <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; font-size: small;"><p>Exemplos para a Saúde Cancéres, Alergias, Obesidade, Intoxicação, Doenças Infecciosas, Saúde Mental Unidade de Investigação & Desenvolvimento em Longevidade, Exemplos para a Saúde e Qualidade de Vida (DELEQOL - Saúde) (quando aplicável, consultar a lista disponibilizada pela Coordenação de Curso)</p></div> ORIENTADO E RESPONSÁVEL PELA LINHA TEMÁTICA: <input type="text" value="Professora Doutora Augusta Silveira"/> ORIENTADO E CONTACTADO PREVIAMENTE PELO ESTUDANTE (Não se aplica à FCS): sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/>	

Anexo B – Poster científico - Papel de *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* na oncogénese oral - Revisão bibliográfica.

Hugo Ferraz, Maria Inês Guimarães, Cristiana Seroto, Cristina Silva, Beatriz Lopes, e Augusta Silveira. XXXV Jornadas de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (2024)

PAPEL DE PORPHYROMONAS GINGIVALIS E FUSOBACTERIUM NUCLEATUM NA ONCOGÉNESE ORAL

REVISÃO DA LITERATURA

Hugo Ferraz,¹
Maria Inês Guimarães,²
Cristiana Seroto,³
Cristina Silva,⁴
Beatriz Lopes,⁵
Augusta Silveira.⁶

¹Estudante de MIMD da UFP-ECS
²MSc, PhD, Universidade Fernando Pessoa, FP (MD, 2A)
³Estudante de MIMD da UFP-ECS
⁴MSc, PhD, Universidade Fernando Pessoa, CIBB, FP (MD)
⁵Estudante de MIMD da UFP-ECS
⁶MSc, PhD, Universidade Fernando Pessoa, CIBB, FP (MD)

Introdução

A patologia oncológica oral continua a ser objeto de estudo para a comunidade científica pelo impacto significativo que tem na qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores, e na saúde pública.

Segundo o Instituto Nacional de Estatística, a doença oncológica é a 2ª causa de morte em Portugal, sendo que o cancro da cavidade oral e faringe tem uma taxa de incidência de 16,7% em que a taxa de mortalidade se reflete em aproximadamente 50% dos casos. Os estudos sobre o microbioma oral e epidemiologia da doença são determinantes para a prevenção e diagnóstico precoce.

De acordo com alguns estudos, o microbioma oral interfere diretamente com o estado de saúde da cavidade oral e quando se caracteriza pela presença de microrganismos patogénicos, pode levar a uma inflamação crónica dos tecidos (periodontite) que é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de cancro oral.

O microbioma da cavidade oral tem forte influência no microbioma humano e na saúde em geral. A doença periodontal tem revelado um forte impacto na oncogénese oral, por ação de microrganismos como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*.

Objetivo

É objetivo deste trabalho de revisão da literatura estabelecer uma relação entre a presença de *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* na cavidade oral e o início da oncogénese oral e progressão tumoral.

Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura com uma pesquisa bibliográfica na Pubmed, B-On e Elsevier. Selecionaram-se artigos publicados entre 2014-2024, utilizando as palavras-chave: "periodontal disease"; "oral oncology"; "*Porphyromonas gingivalis*"; "*Fusobacterium nucleatum*"; "oral microbiota".

Resultados

A *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* são bactérias que intervêm na oncogénese oral.

Mecanismos da carcinogénese

- A infeção crónica
- A interação das moléculas da superfície celular das bactérias com o sistema imunitário e as células estromais
- A evasão imunitária
- Imunossupressão

Mecanismos envolvidos na progressão tumoral

Estes mecanismos não são totalmente compreendidos, apesar de alguns estudos revelarem que:

- A presença da *Porphyromonas gingivalis* aumenta a multiplicidade e tamanho das lesões orais,
- As alterações citogenéticas (CXCL2, CCL2, interleucina (IL-6 e IL-8), sugerem fortemente que as bactérias periodontais, promovem a progressão do tumor.

Conclusão

A literatura apoia uma associação positiva entre a doença periodontal e o risco de cancro oral, do pulmão e do pâncreas. Há fortes evidências de que *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* têm um grande impacto na oncogénese oral e na progressão tumoral. Destaca-se a importância do Médico dentista no controlo da doença periodontal e microbioma oral.

Bibliografia





- Mecanismos da carcinogénese**
- A infeção crónica
 - A interação das moléculas da superfície celular das bactérias com o sistema imunitário e as células estromais
 - A evasão imunitária
 - Imunossupressão

Mecanismos envolvidos na progressão tumoral

Estes mecanismos não são totalmente compreendidos, apesar de alguns estudos revelarem que:

- A presença da *Porphyromonas gingivalis* aumenta a multiplicidade e tamanho das lesões orais,
- As alterações citogenéticas (CXCL2, CCL2, interleucina (IL-6 e IL-8), sugerem fortemente que as bactérias periodontais, promovem a progressão do tumor.





Fig. A e B Carcinomas epiteliais da cavidade oral – imagens gentilmente cedidas pelo Prof. Dr. Augusta Silveira.



Anexo C - Poster científico - Oncologia da Cabeça e Pescoço: Reconhecer fatores preditivos de prognóstico.

Cristiana Seroto, Inês Castro, Teresa Sequeira, Maria Inês Guimarães, Eurico Monteiro e Augusta Silveira. XLII Congresso Anual SPEDM (2022).



Cristiana Seroto, Inês Castro, Teresa Sequeira, Maria Inês Guimarães, Eurico Monteiro & Augusta Silveira

18756@ufp.edu.pt

120

Oncologia de Cabeça e Pescoço: Reconhecer fatores preditivos de prognóstico

Objetiva.

A patologia oncológica de cabeça e pescoço (FOCP) é responsável por 380.000 mortes anualmente, com uma incidência anual na Europa de 250.000 novas casos.

O carcinoma espinocelular é a tipo histológica mais frequente.

A localização do tumor, estágio do cancro, plano de tratamento, hábitos alimentares, peso inicial e índice de massa corporal (IMC), estilo de vida, consumo de álcool e tabaco, estado da saúde oral, circunstâncias sociais e financeiras, síndrome de exaustão podem orientar os doentes oncológicos à desnutrição.

A taxa de prevalência de desnutrição de pacientes com FOCP ultrapassa 74%. Ao diagnóstico, 20-67% dos pacientes com FOCP estão desnutridos ou com alta risco de se tornarem desnutridos.

• São objetivos da presente trabalho.

Estabelecer a relação dinâmica entre os indicadores de qualidade de vida e os de má-nutrição.

Identificar variáveis que possam sinalizar perfis de risco em oncologia de cabeça e pescoço.

Metodologia de Pesquisa.

Realizou-se um estudo na Instituto Português de Oncologia da Faixa com doentes oncológicos de cabeça e pescoço (n=112).

Foi administrada a questionário QLQ-C30 (da European Organization for Research and Treatment of Cancer) para avaliar a qualidade de vida relacionada com a saúde e a MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) para avaliação do risco de má nutrição.

O MUST é avaliada usando o IMC atual perda de peso não intencional e a presença de qualquer efeito agudo da doença que possa comprometer a ingestão nutricional por > 5 dias. Inclui três parâmetros classificados como 0, 1 ou 2, com a seguinte: IMC > 20 kg/m² = 0, 18,5-20,0 kg/m² = 1, < 18,5 kg/m² = 2, perda de peso não intencional nas últimas 3-6 meses < 5% = 0, 5-10% = 1, > 10% = 2, doença aguda, ausente = 0, presente = 2. O risco geral de desnutrição é estabelecida após a soma de todas as pontas atribuídas, com a seguinte: 0 = baixo risco, 1 = risco média, 2 = alto risco.

As variáveis clínicas foram cedidas a partir dos processos clínicos. O estudo foi autorizado pela comissão de ética da Instituição.

Resultados.

A amostra apresentou maioritariamente indivíduos do género masculino (53,5%), preferencialmente no grupo etário das 46-65 anos (63,2%). Apenas 24,6% da amostra tinha mais de 6 anos de escolaridade. As localizações tumorais mais frequentes foram hipofaringe e laringe (53,5%).

O elevado risco de má nutrição associou-se a piores resultados nas escalas "resultados globais em saúde" e "qualidade de vida". As escalas funcionais e de sintomas revelaram impactos desfavoráveis nos doentes oncológicos que apresentavam maior risco de má nutrição.

Foram identificadas variáveis condutas a maior risco de má nutrição, piores resultados de qualidade de vida relacionada com a saúde e preditivos de pior prognóstico, idades mais jovens (39-64 anos), e a localização dos tumores na cavidade oral e na orofaringe revelaram-se como as localizações mais preocupantes. A baixa escolaridade e um baixo índice de massa corporal no momento do diagnóstico está associada a maior impacto negativo.

Tabela 1 – Identificação do risco MUST em pacientes com FOCP (n=114) em função da idade, localização do tumor, IMC e escolaridade (teste Chi-quadrado, * p < 0,05, ** p < 0,001, baixa, n=72. Média, n=10. Beivada, n=32. DF= desvio padrão)

Risco MUST	Baixo	Médio	Elevado
Idade média ± DP (n)	38,94±12,66 (72)	52,20±11,34 (10)	51,94±6,56 (32)*
Localização do tumor % (n)			
Cavidade oral e orofaringe	13,16 (15)	7,02 (8)	13,16 (15)**
Hipofaringe & laringe	37,72 (43)	1,75 (2)	14,06 (16)
Outros	12,28 (14)	0,00 (0)	0,88 (1)
IMC % (n)			
> 18,5	62,28 (71)	8,77 (10)	18,42 (21)
< 18,5	0,88 (1)	0,00 (0)	9,65 (11)**
Escolaridade % (n)			
Até 6 anos (n=84)	42,98 (49)	8,77 (10)*	23,68 (27)*
Mais de 6 anos (n=28)	20,18 (23)*	0,00 (0)	4,39 (5)

Conclusão.

A localização do tumor, o estadiamento, o plano de tratamento, os hábitos dietéticos, peso inicial e o índice de massa corporal, consumo de álcool e tabaco, condições sociais e financeiras e a presença de exaustão são variáveis identificadas na literatura como preditivos de prognóstico.

O presente estudo sinaliza especialmente as que se relacionam com elevado risco de má nutrição.

Os fatores preditivos de prognóstico são importantes em oncologia permitindo reconhecer perfis de risco e atuar atempadamente, melhorando a sobrevivência e a qualidade de vida dos doentes oncológicos.

BIBLIOGRAFIA

Seroto C, Castro C, Gomes J, Castro I, Castro A, Monteiro E, Sequeira T, Guimarães M, Silveira A. (2022) MUST em doentes oncológicos de cabeça e pescoço. *Revista Portuguesa de Oncologia* 20(2): 120-125. <https://doi.org/10.21848/rpo.2022.02.001>

Public Health Institute of the University of Porto. (2021) *Qualidade de Vida em Doentes Oncológicos*. Porto: 238-242. <https://doi.org/10.21848/rpo.2021.02.001>

World Health Organization. (2021) *Global Cancer Statistics*. Geneva: 1-18. <https://doi.org/10.1888/9789281207025>

World Health Organization. (2021) *Global Cancer Statistics*. Geneva: 1-18. <https://doi.org/10.1888/9789281207025>

World Health Organization. (2021) *Global Cancer Statistics*. Geneva: 1-18. <https://doi.org/10.1888/9789281207025>

World Health Organization. (2021) *Global Cancer Statistics*. Geneva: 1-18. <https://doi.org/10.1888/9789281207025>



Anexo D - Poster científico - Oncologia Oral: Medicina Dentária e redução do intervalo total de diagnóstico - Revisão narrativa.

Cristiana Seroto, Maria Inês Guimarães, Isabel Silva, Inês Castro, Cristina Cardoso Silva e Augusta Silveira. XXI Jornadas da Medicina Dentária da Universidade Fernando Pessoa (2023)

– apresentação de poster científico

7



22 XXI 23
JORNADAS DA MEDICINA DENTÁRIA
UFPE

Cristiana Seroto¹
Maria Inês Guimarães²
Isabel Silva³
Inês Castro⁴
Cristina Cardoso Silva⁵
Augusta Silveira⁶

¹ Estudante de mestrado em Medicina Dentária da Universidade Fernando Pessoa
² Médica Dentista, PhD, MSc, Docente no Instituto Integrado em Medicina Dentária, UFF, FCD, FF, IOD, ZM, B, J, do Instituto de Investigação em Saúde (IIS) do ICS, UFPE, UFPA
³ Fisióloga, PhD, MSc, Docente na UFF, FCD, FF, IOD, Coordenadora do Centro de Investigação FF-OD
Coordenadora do FyLab (oral) Lab
⁴ Estudante de mestrado em Medicina Dentária da Universidade Fernando Pessoa
⁵ Médica Dentista, PhD, MSc, Coordenadora da Formação de Especialistas em Odontopediatria e Odontia e Instituto Integrado em Medicina Dentária IIS, UFF, FCD, FF, IOD
⁶ Médica Dentista, PhD, MSc, Docente no Instituto Integrado em Medicina Dentária, UFF, FCD, FF, IOD, CBB (Unidade de Centro de Investigação em Biomimetismo e Biomateriais) - Universidade do Coimbra

Introdução

O cancro oral é uma doença preocupante, com taxas de sobrevivência a 5 anos, próximas dos 55%. Os principais fatores de risco são o consumo de tabaco e álcool e a infeção por Papiloma Vírus Humano, estando também associado a processo inflamatório crónico, ao microbioma da cavidade oral, à hereditariedade, fatores nutricionais e ocupacionais, entre outros. As características do tumor no momento do diagnóstico são um fator determinante para otimização das taxas de sobrevivência e Qualidade de Vida, o que torna o diagnóstico precoce essencial.

Objetivo

O presente trabalho analisa o papel do Médico Dentista na redução do intervalo total de diagnóstico em Oncologia Oral. Enfatiza-se a importância do Médico Dentista em contexto de Oncologia Oral

Metodologia

Critérios de Inclusão: artigos completos, publicados em Português e Inglês, artigos de revisão narrativa e sistemática, estudos randomizados e ensaios clínicos, no período de revisão (2013-2023), consultados nas bases de dados PubMed, B on, Elsevier e Science Direct, que incluam palavras-chave na publicação.
Palavras-chave: “oncologia oral”; “diagnóstico precoce”; “auto-exame da cavidade-oral”; “PIPCCO”.

Critérios de exclusão: duplicidade de artigos, conteúdo integral fora do tema proposto, textos não acessíveis.



Oncologia Oral

Medicina Dentária e redução do intervalo total de diagnóstico

Revisão narrativa



Resultados:

O diagnóstico precoce em oncologia oral, depende da identificação de alterações na cavidade oral, por parte do paciente e/ou do profissional de saúde.

Estudos têm demonstrado uma alarmante falta de literacia em Saúde relativa a oncologia oral, aumentando o intervalo do paciente. O ensino do “auto-exame da cavidade oral” representa neste aspecto, uma mais valia.

Em Portugal, a plena articulação com o programa de Intervenção Precoce em Cancro Oral, a formação contínua de profissionais de saúde e o domínio das ferramentas de diagnóstico precoce são essenciais para diminuir o intervalo do profissional de saúde, o intervalo total e o intervalo total de diagnóstico.



Atrasos no Diagnóstico precoce

- Intervalo do paciente
- Intervalo do profissional de saúde
- Intervalo total de diagnóstico e intervalo total



Figura 1: a) Neoplasia maligna do lábio b) Neoplasia maligna do bordo lateral da língua c) Neoplasia maligna do pavimento da boca. Destaca-se a natureza avançada das lesões associada a intervalo Total de Diagnóstico alargados. Imagens cedidas por co-autor do trabalho científico.

Conclusão:

A educação para a saúde, a identificação de pessoas em risco e a constante atualização dos profissionais de saúde em medicina oral, será preponderante na diminuição dos números alarmantes que acompanham a oncologia oral, nas últimas décadas.

Bibliografia:

1. Nguyen, T. T. H., et al. (2020). Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillo Facial Surgeons*, 46(5), pp. 301-312.
2. Shannon, M. Z. M., et al (2019). Automated detection of Oral pre-cancerous tongue lesions using deep learning for early diagnosis of oral cavity cancer. *ArXiv Preprint*, 1909.08987.
3. Da Costa B. S. M. (2015). Uma perspectiva atual sobre o diagnóstico precoce de cancro oral.

Anexo E - Poster científico - Qualidade de Vida relacionada com a Saúde Oral & Cuidados Médicos-Dentários.

Cristiana Seroto, Teresa Sequeira, Maria Inês Guimarães, Cristina Cardoso Silva, Inês Castro, Augusta Silveira. Saúde Materna: Congresso Científico Anual Ubipharma (2022) - apresentação de poster científico.



CONGRESSO CIENTÍFICO ANUAL UBIPHARMA





Cristiana Seroto¹, Teresa Sequeira^{2,3,4}
 Maria Inês Guimarães^{1,2,5}, Cristina Cardoso Silva^{1,2}, Inês Castro⁶,
 Augusta Silveira^{1,2,3,4}

UFF 2019-2021, UFRPE 2022, UFRPE 2022

Saúde Materna: Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral & Cuidados Médico-dentários

Introdução:

Na mulher grávida ocorrem mudanças físicas, fisiológicas e psicológicas complexas. Essas alterações afetam o estado de saúde geral e repercutem-se no estado de saúde oral, sendo a cavidade oral sujeita a alterações reversíveis e irreversíveis, associadas frequentemente a alterações hormonais e mudanças de estilo de vida durante a gravidez.

A elevada prevalência de problemas relacionados com as peças dentárias, problemas periodontais e doenças estruturais da cavidade oral, durante o período de gestação pode ter um efeito negativo na qualidade de vida relacionada com a saúde oral (QdVRSO) em mulheres grávidas.

Problemas periodontais na gravidez, estão associados a aumento da pressão arterial e ácido úrico, maior risco de parto prematuro e piores resultados de parto. Contudo, e apesar desta evidência científica, estudos revelam que aproximadamente 60% das mulheres que visitam um profissional de saúde oral durante a gravidez não recebem informações específicas sobre a sua saúde periodontal durante esse período.

O impacto psicossocial associado a impactos negativos nas dimensões saúde oral, dor orofacial e aspecto orofacial é determinante da saúde na gravidez.

Coelhos, médicos, médicos dentistas e profissionais de saúde no geral são escassos, evitando frequentemente o tratamento de problemas de saúde oral durante a gravidez. Este problema é agravado pela falta de diretrizes clínicas para a prevenção e gestão de condições orais comuns durante a gravidez, nomeadamente relacionadas com a utilização de fármacos neste período.

A avaliação da QdVRSO pode ser um processo auxiliar neste contexto. Os instrumentos genéricos e específicos para saúde oral permitem a melhor comparação de resultados entre diferentes doenças, condições e populações, sendo o nível de impacto na saúde oral (0-10) o mais frequentemente utilizado e metodologicamente melhor investigado.

Objetivos:

Analisar o papel determinante da saúde oral, na saúde em geral da mulher grávida.

Identificar as principais dimensões da QdVRSO que de acordo com o questionário QdVRSO UFP que analisam problemas e podem orientar os cuidados médico-dentários na gravidez, incluindo a administração de fármacos.

Metodologia de Pesquisa:

pesquisa nas bases de dados PubMed, Scopus, Scisearch, Science Direct (2017 a 2022), termos de busca "saúde oral e gravidez", "QdVRSO" e "cuidados de saúde oral na gravidez" associados através do operador booleano "E".

O grupo de investigação do projeto "In Saúde" da unidade de investigação e desenvolvimento - I.D.U. Saúde da Universidade Fernando Pessoa, trabalha neste momento na construção e validação de um questionário de QdVRSO para administração na gravidez, apresentando-se resultados preliminares. Na 1ª fase, utilizarão-se as estratégias fundamentais revisão crítica da literatura, análise de peritos e especialistas e entrevistas a grupos focos (10 grávidas).

Resultados:

As principais dimensões identificadas como essenciais para avaliar a QdVRSO na mulher grávida incluem:



Todas as mulheres grávidas (n=10) consideraram muito importante a transmissão de conhecimentos relativa a cuidados orais na bebé.

Discussão / Conclusão:

A literatura revela outros domínios que preocupam a grávida e que estabelecem frequentemente barreiras ao tratamento médico-dentário, principalmente na administração de fármacos como: anestésicos, analgésicos, antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides. Estas áreas incluem: sentimentos negativos acerca da gravidez, ansiedade na consulta de Medicina Dentária e preocupação com a saúde fetal.

Assegurar a vigilância pré-natal da cavidade oral, promover a adoção de comportamentos saudáveis durante a gravidez, no meadame me quanto ao consumo de tabaco, álcool, higiene oral e alimentação e promover o aleitamento materno pelo menos até aos 6 meses de vida, são funções da profissional de saúde oral no acompanhamento da mulher grávida.

A identificação de dimensões que possam prejudicar uma gravidez saudável é determinante neste processo pois permite claramente sinalizar barreiras aos cuidados ideias de saúde oral pré-natal. Por isso, a avaliação da QdVRSO representa uma excelente forma de otimizar a comunicação, revelador de problemas desconhecidos e servir como suporte à decisão clínica em Saúde Oral.

Bibliografia:

1. Seroto C, Sequeira T, Guimarães MI, Cardoso CS, Castro I, Silveira A. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral e Cuidados Médico-dentários em Mulheres Grávidas. *Revista Brasileira de Saúde Bucal*. 2022;27(52):e20220011. doi:10.1590/1678-7752-2022-0011

2. Seroto C, Sequeira T, Guimarães MI, Cardoso CS, Castro I, Silveira A. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral e Cuidados Médico-dentários em Mulheres Grávidas. *Revista Brasileira de Saúde Bucal*. 2022;27(52):e20220011. doi:10.1590/1678-7752-2022-0011

3. Seroto C, Sequeira T, Guimarães MI, Cardoso CS, Castro I, Silveira A. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral e Cuidados Médico-dentários em Mulheres Grávidas. *Revista Brasileira de Saúde Bucal*. 2022;27(52):e20220011. doi:10.1590/1678-7752-2022-0011

4. Seroto C, Sequeira T, Guimarães MI, Cardoso CS, Castro I, Silveira A. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral e Cuidados Médico-dentários em Mulheres Grávidas. *Revista Brasileira de Saúde Bucal*. 2022;27(52):e20220011. doi:10.1590/1678-7752-2022-0011


5. Seroto C, Sequeira T, Guimarães MI, Cardoso CS, Castro I, Silveira A. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral e Cuidados Médico-dentários em Mulheres Grávidas. *Revista Brasileira de Saúde Bucal*. 2022;27(52):e20220011. doi:10.1590/1678-7752-2022-0011

6. Seroto C, Sequeira T, Guimarães MI, Cardoso CS, Castro I, Silveira A. Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde Oral e Cuidados Médico-dentários em Mulheres Grávidas. *Revista Brasileira de Saúde Bucal*. 2022;27(52):e20220011. doi:10.1590/1678-7752-2022-0011

Universidade de Évora (UEV) - Faculdade de Medicina, Évora, Portugal. Contacto: cristiana.seroto@uev.pt
 I.D.U. Saúde da Universidade Fernando Pessoa - UFRPE - Faculdade de Medicina, Recife, Pernambuco, Brasil. Contacto: cristiana.seroto@uev.pt
 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) - Faculdade de Medicina, Recife, Pernambuco, Brasil. Contacto: cristiana.seroto@uev.pt

Anexo F - Poster científico - Queiloscopia e a sua relevância na Medicina Dentária Forense como método de identificação Humana.

Maria Inês Guimarães, Inês Castro, Augusta Silveira, **Cristiana Seroto**, Cristina Cardoso e Silva, Teresa Sequeira e Sofia Mira de Almeida.. 20º Congresso Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (2022)



Maria Inês Guimarães^{1,2,5,6}, Inês Castro², Augusta Silveira^{2,4,5}, Cristiana Seroto², Cristina Cardoso e Silva^{2,5}, Teresa Sequeira^{2,4,5}, Sofia Mira de Almeida³

Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses – Delegação Norte¹; Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde²; Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses – Delegação Centro³; CIBB – Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology⁴; FP-IBD – Instituto de Investigação, Inovação e Desenvolvimento Fundação Fernando Pessoa⁵; 2AI – Applied Artificial Intelligence Laboratory⁶

Introdução

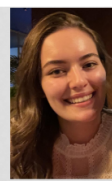
O estabelecimento da identidade de um indivíduo é um processo essencial em Medicina Legal, sendo um dos assuntos mais desafiadores com que o Homem se tem confrontado. A queiloscopia é uma especialidade da Medicina Dentária Forense que se dedica ao estudo, registo e classificação das impressões labiais (do grego “cheilos” que significa lábio e “skopein”, observar. É aplicável principalmente na identificação humana, dado que a impressão labial pode ser deixada na cena do crime e fornecer um acesso direto ao suspeito. A queiloscopia é uma técnica simples, não invasiva, de fácil acesso e que não necessita de um instrumental muito complexo, contudo é ainda pouco utilizada, no entanto, por vezes pode ser uma das pistas que nos ajudam na identificação/exclusão de um indivíduo.

Materiais e Métodos

Revisão com pesquisa de artigos nas bases de dados Pubmed e B-on, Science Direct, com as seguintes palavras chave: “identificação humana”, “queiloscopia”, “medicina dentária forense” e “anatomia labial”.

Bibliografia

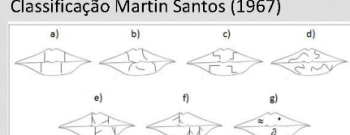
Caldas, I.M. et al. (2015). *Identificação por queiloscopia e palatoscopia*. Porto, University of Porto.
Caldas, I.M., Magalhães, T., Afonso, A. (2007). *Establishing identity using cheiloscopy and palatoscopy*. Porto, University of Porto.
Cardoso, C.H. (2019). *Queiloscopia. Método de identificação del ser humano a partir de las huellas labiales*. Mexico, Sociedad Mexicana de Criminología Capítulo Nuevo Leon.
Khanna, S. et al. (2014). *Training module for cheiloscopy and palatoscopy in forensic odontology*. India, U.P. Rural Institute of Medical Sciences
Venkatesh, R., David, M.P., (2011). *Cheiloscopy: An aid for personal identification*. India, K.M.Shah Dental College and Hospital.

122

Queiloscopia e a sua relevância na medicina dentária forense como método de identificação humana

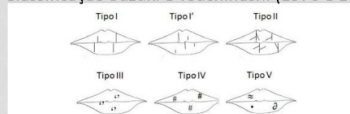
Resultados e Discussão

Classificação Martin Santos (1967)

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><thead><tr><th>Tipo simples</th><th>Tipo composto</th></tr></thead><tbody><tr><td>a) Linha reta</td><td>e) Bifurcadas</td></tr><tr><td>b) Linha curva</td><td>f) Trifurcadas</td></tr><tr><td>c) Linha angular</td><td>g) Anómalas</td></tr><tr><td>d) Linha sinusoidal</td><td></td></tr></tbody></table>	Tipo simples	Tipo composto	a) Linha reta	e) Bifurcadas	b) Linha curva	f) Trifurcadas	c) Linha angular	g) Anómalas	d) Linha sinusoidal	
Tipo simples	Tipo composto										
a) Linha reta	e) Bifurcadas										
b) Linha curva	f) Trifurcadas										
c) Linha angular	g) Anómalas										
d) Linha sinusoidal											

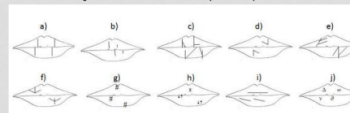
(Caldas et al., 2015)

Classificação Suzuki e Tsuchinashi (1970 e 1975)

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tbody><tr><td>Tipo I – Linha vertical completa</td></tr><tr><td>Tipo I' – Linha vertical incompleta</td></tr><tr><td>Tipo II – Linha bifurcada</td></tr><tr><td>Tipo III – Linha entrecruzada</td></tr><tr><td>Tipo IV – Linha reticulada</td></tr><tr><td>Tipo V – Linha de outra forma</td></tr></tbody></table>	Tipo I – Linha vertical completa	Tipo I' – Linha vertical incompleta	Tipo II – Linha bifurcada	Tipo III – Linha entrecruzada	Tipo IV – Linha reticulada	Tipo V – Linha de outra forma
Tipo I – Linha vertical completa							
Tipo I' – Linha vertical incompleta							
Tipo II – Linha bifurcada							
Tipo III – Linha entrecruzada							
Tipo IV – Linha reticulada							
Tipo V – Linha de outra forma							

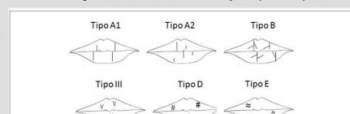
(Caldas et al., 2015)

Classificação de Renauld (1972)

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tbody><tr><td>a) Vertical completa</td><td>f) Ramificada incompleta</td></tr><tr><td>b) Vertical incompleta</td><td>g) Reticulada</td></tr><tr><td>c) Bifurcada completa</td><td>h) Em X</td></tr><tr><td>d) Bifurcada incompleta</td><td>i) Horizontal</td></tr><tr><td>e) Ramificada completa</td><td>j) Outras formas (elipse, triangulo)</td></tr></tbody></table>	a) Vertical completa	f) Ramificada incompleta	b) Vertical incompleta	g) Reticulada	c) Bifurcada completa	h) Em X	d) Bifurcada incompleta	i) Horizontal	e) Ramificada completa	j) Outras formas (elipse, triangulo)
a) Vertical completa	f) Ramificada incompleta										
b) Vertical incompleta	g) Reticulada										
c) Bifurcada completa	h) Em X										
d) Bifurcada incompleta	i) Horizontal										
e) Ramificada completa	j) Outras formas (elipse, triangulo)										

(Caldas et al., 2015)




Classificação de Afchar – Bayat (1978)

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tbody><tr><td>A1- Linha vertical e reta completa</td><td>III – Linha convergente</td></tr><tr><td>A2 – Linha vertical e reta incompleta</td><td>D – Linha reticulada</td></tr><tr><td>B- Linha ramificada reta</td><td>E – Linha de outra forma</td></tr></tbody></table>	A1- Linha vertical e reta completa	III – Linha convergente	A2 – Linha vertical e reta incompleta	D – Linha reticulada	B- Linha ramificada reta	E – Linha de outra forma
A1- Linha vertical e reta completa	III – Linha convergente						
A2 – Linha vertical e reta incompleta	D – Linha reticulada						
B- Linha ramificada reta	E – Linha de outra forma						

(Caldas et al., 2015)

Conclusão


A possibilidade de identificação de indivíduos ante-mortem e post-mortem pelas características labiais é uma técnica que deve ser explorada nas ciências forenses. As impressões labiais são consideradas únicas e possuem os três critérios para a identificação, como a imutabilidade, perenidade e variabilidade.



Contacto do autor: 39700@ufp.edu.pt

Anexo G - Poster científico - Identificação humana através da resistência dentária e dos materiais restauradores.

Maria Inês Guimarães, Inês Castro, Augusta Silveira, Cristiana Seroto, Cristina Cardoso e Silva, Teresa Sequeira e Sofia Mira de Almeida. 20º Congresso Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (2022).



20º CONGRESSO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL E CIÊNCIAS FORENSES

24 a 26 de Maio de 2022

123

Maria Inês Guimarães^{1,2,5,6}, Inês Castro², Augusta Silveira^{2,4,5}, Cristiana Seroto³, Cristina Cardoso e Silva^{2,5}, Teresa Sequeira^{2,4,5}, Sofia Mira de Almeida³

Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses – Delegação Norte; Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde¹; Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses – Delegação Centro; CIBB - Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology²; FP 300 - Instituto de Investigação, Inovação e Desenvolvimento Fundação Fernando Pessoa³; 2AI - Applied Artificial Intelligence Laboratory⁴

Introdução

Os dentes são estruturas de grande resistência e por isso são muito importantes no que cabe à identificação humana, devido ao seu alto grau de indestrutibilidade. Em casos de corpos carbonizados ou incinerados, em que o corpo está irreconhecível e não é possível uma outra forma de identificação, as peças dentárias são os elementos de eleição para esse efeito.

Materiais e Métodos

Revisão com pesquisa de artigos nas bases de dados Pubmed e Scielo. Acrescidos de livros e websites oficiais para informação concreta.

Bibliografia

Bush, M.A., Bush, P.J. e Miller, R.G. (2006). *Detection and Classification of Composite Resins in Incinerated Teeth for Forensic Purposes*. New York, Department of Restorative Dentistry.

Merlati, S.M.G. et al. (2009). *Effects of high temperatures on diferente dental restorative systems: Experimental study to aid identification processes*. Colombia, University of Valle.

Merlati, G. et al. (2009). *Further Study of Restored and Un-restored Teeth Subject to High Temperatures*. Italy, University of Pavia, Department of odontostomatology and Department of Legal Medicine.

Patidar, K.A., Parwani, R. e Wanjari, S. (2010). *Effects of high temperature on diferente restorations in forensic identification: Dental samples and mandible*. India, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Modern Dental College.


Pol, C.A. et al. (2015). *Effects of elevated temperatures on diferente restorative materials: An aid to forensic identification processes*. India, Department of Oral Pathology and Microbiology, Government Dental College and Hospital.

Pol, C.A. e Gosavi, S.R. (2014). *Scanning electron microscopic analysis of incinerated teeth: No aid to forensic identification*. India, Department of Oral Pathology and Microbiology, Government Dental College and Hospital.

Rossouw, R.J. et al. (1999). *The effects of extreme temperatures on composite and ionomer restorations*. South Africa, Oral and Dental Research Institute, Department of Oral Pathology, University of Stellenbosch.

Savio, C. et al. (2005). *Radiographic evaluation of teeth subjected to high temperatures: Experimental study to aid identification processes*. Italy, University of Pavia, Department of Legal Medicine.

Weisssteinslager, M. et al. (2010). *Fire Victim identification by post-mortem dental CT: Radiologic evaluation of restorative materials after exposure to high temperatures*. Sweden, University Hospital Linköping.



Identificação humana através da resistência dentária e dos materiais restauradores



123

Resultados e Discussão

Os tecidos moles são os primeiros a desaparecer em casos de decomposição ou carbonização, seguido dos ossos e por fim os dentes. Estes, são das estruturas mais resistentes no corpo humano. Os elementos como o fogo e os ácidos podem alterar a morfologia dentária e a dos elementos restauradores. Para uma possível identificação humana em casos de carbonização e corpos submersos em ácidos é necessário saber quais são essas alterações. Os materiais restauradores dentários quando sujeitos a elevadas temperaturas sofrem algumas alterações. O Médico Dentista deve ter conhecimento dessas transformações para uma possível identificação da vítima. Para aumentar esses conhecimentos várias pesquisas foram realizadas. Contudo, é muito importante ter em conta que os materiais restauradores são constantemente modificados, por isso as pesquisas têm de estar sempre atualizadas. Os elementos que constituem os materiais restauradores têm diferentes pontos de fusão. A alteração de cor e de estrutura de cada material está dependente disso.



Fig. 1. - Dente restaurado a amálgama, sujeito a 200°C. (Merlati et al., 2009).



Fig. 2. Dente restaurado a amálgama, sujeito a 400°C. (Merlati et al., 2009).



Fig. 3. Dente restaurado com coroa metálica, antes de ser queimado. (Merlati et al., 2009).

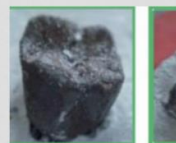


Fig. 4. Dente restaurado com coroa metálica, sujeito a temperaturas de 1100°C durante 15min. (Merlati et al., 2009).

Conclusão

As alterações dos elementos dentários não são as mesmas para todos os constituintes dos dentes, nem para os variados materiais dentários. Essas alterações são dependentes da temperatura a que são submetidos e ao tempo. De entre os materiais restauradores mais utilizados em Medicina Dentária, a amálgama, as ligas Ni-Cr e Cr-Co e o ouro são as que mais se destacam em situações de indivíduos carbonizados, devido às suas propriedades, pois estas resistem a altas temperaturas permitindo a sua utilização para a identificação humana. Valoriza-se a importância do Médico Dentista ter conhecimento dessas transformações para uma possível necessidade de identificação.

Anexo H - Poster científico - Alterações da morfologia orofacial: interesse Médico-legal.

Inês Castro, Teresa Sequeira, Maria Inês Guimarães, Cristiana Seroto e Augusta Silveira. 20º Congresso Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (2022).

Inês Castro², Teresa Sequeira^{2,3,4}, Maria Inês Guimarães^{1,2,4,5}, Cristiana Seroto², Augusta Silveira^{2,3,4}

Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses – Delegação Norte¹; Universidade Fernando Pessoa – Faculdade de Ciências da Saúde²; CIBB - Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology³; FP 3iD - Instituto de Investigação, Inovação e Desenvolvimento Fundação Fernando Pessoa⁴; 2AI - Applied Artificial Intelligence Laboratory⁵

Introdução

A harmonização orofacial (HOF) é um tema incontornável na atual prática clínica em medicina dentária. Prevê o equilíbrio entre as estruturas intra-orais e faciais, que inclui recursos terapêuticos como, o uso de produtos injetáveis: toxina botulínica, ácido hialurónico, bioestimuladores de colagénio (hidroxiapatita cálcica, ácido poli-L-lático), derivados sanguíneos, entre outros. Pela sua pertinência e oportunidade, é um tema que se apresenta em discussão um pouco por todo o mundo. Demonstrar a importância da HOF em contexto médico-legal. Discutir o impacto das alterações da morfologia orofacial em 2 temas principais: identificação humana e avaliação do dano pessoal (corporal).

Materiais e Métodos

Fez-se pesquisa bibliográfica em bases de dados como pubmed ou science direct, no período de 2017-2022, com as palavras-chave "harmonização orofacial"; "legislação", "região perioral", "medicina dentária", "toxina botulínica", "ácido hialurónico". Foram analisados documentos e legislação referentes a países distribuídos pelo mundo.

Bibliografia

Barbosa, Y.M. et al. (2020). *Ácido hialurónico no tratamento de disfunções temporomandibulares: revisão de literatura*. Brasil, Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research.

Garbin, A.J.I. et al. (2019). *Harmonização orofacial e suas implicações na odontologia*. Brasil, Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research.

Manganaro, N.L., Pereira, J.G.D. e Silva, R.H.A. (2022). *Complicações em procedimentos de harmonização orofacial: uma revisão sistemática*. Brasil, Revista Brasileira de Cirurgia Plástica.

Silva, K.S. e Fonseca, L.M. (2019). *Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival*. Brasil, Revista Salusvita.

Silva, L.D. et al. (2019). *Tratamento do perfil facial com retrusão mandibular, aplicando ácido hialurónico após tratamento ortodôntico - relato de caso*. Brasil, Journal of Surgery & Clinical Research.

Alterações da morfologia orofacial: interesse médico-legal

98

Resultados e Discussão

Os autores referem que as técnicas de HOF são determinantes ao equilíbrio do sorriso com as demais estruturas cervico-faciais em várias situações clínicas: assimetrias, bruxismo, dor orofacial, disfunção da articulação temporomandibular, sialorréia, correção do posicionamento labial, ptose do terço inferior da face, ptose malar, perturbações musculares da face, correção do sorriso gengival, inversão das comissuras labiais ou miomodulação facial. As alterações da morfologia orofacial estão assim profundamente interligadas com as várias camadas faciais (pele, tecido subcutâneo, sistema músculo-aponevrótico, camada adiposa superficial e profunda, ligamentos retentores, fásia, periósseo e osso...) e com as estruturas da cavidade oral.

A avaliação e intervenção neste contexto estende-se do terço superior, ao terço inferior da face, incluindo também o terço médio. Sabe-se que as alterações associadas a volumização (facial e/ou labial), correções de posicionamento de estruturas faciais, miomodulação e relaxamento muscular têm impacto direto na anatomia das estruturas crânio-cervico-faciais e por isso revestem-se do maior interesse quando avaliadas em contexto médico-legal, seja nos registos atualizados para usar em caso de identificação humana, seja na avaliação do dano pessoal (corporal) associado a efeitos laterais das terapêuticas instituídas.

Conclusão

Os tratamentos de HOF podem modificar a anatomia da face, nos terços superior (zona frontal, peri-orbital ou gabela), no terço médio (zona malar, nasal ou peri-oral) ou no terço inferior (zona peri-oral e mandibular). As intercorrências associadas aos tratamentos são normalmente temporárias e de completa resolução, mas há efeitos colaterais graves, associados a necrose, perda de sensibilidade ou infeção, p.ex. que podem ter implicação médico-legal.

A atual discussão em torno desta temática revela a grande importância que assume em contexto clínico. Os países são heterogéneos entre si na análise destes pontos discutidos e dentro do próprio país, frequentemente a legislação vigente é apoiada pelas organizações que regulamentam as profissões- estas com crucial papel na determinação de regras de conduta médico-legal. É contudo indiscutível que as alterações da morfologia orofacial têm tido importância crescente em contexto médico-legal na atualidade e assim se prevê que continue no futuro.

Contacto do autor: 39700@ufp.edu.pt