

CONDIÇÃO PERIODONTAL E CÂNCER – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Periodontal Condition and Cancer – A Literature Review

Camila Silveira Sfreddo¹, Juliana Maier¹, Carlos Heitor Cunha Moreira²

¹ *Doutoranda em Ciências Odontológicas com Ênfase em Periodontia, Curso de Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil*

² *Doutor, Professor Adjunto de Periodontia, Curso de Odontologia, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil*

Recebimento: 16/05/16 - Correção: 11/07/16 - Aceite: 10/09/16

RESUMO

Introdução: Estudos sugerem a relação entre doença periodontal e condições sistêmicas, dentre elas o câncer. A plausibilidade biológica desta possível associação é o aumento de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea devido a uma infecção crônica.

Objetivo: Revisar a literatura sobre a associação entre a condição periodontal e câncer em sítios específicos, bem como analisar a influência de fatores de risco e confundimento nessa inter-relação.

Materiais e Métodos: A busca da literatura foi realizada na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave: “periodontal diseases”; “tooth loss”; “inflammation”; “risk factors” e “cancer”. A busca foi limitada a artigos a partir do ano 2000, com delineamento caso-controle e coorte incluindo seres humanos.

Resultados: Alguns estudos demonstraram associações estatisticamente significantes entre avaliações das medidas periodontais e/ou a perda dentária, principalmente para o câncer oral e do trato gastrointestinal superior, além do câncer de mama, hematológico, de pâncreas e de pulmão, em diferentes populações. Essas associações persistem em alguns estudos mesmo após o ajuste para fatores de risco como o fumo, a condição socioeconômica e o consumo de álcool.

Conclusões: Esta revisão de literatura sugere que o quadro inflamatório associado às doenças periodontais tem um possível papel no processo de carcinogênese, independente de outros fatores de risco associados. Porém, nenhum estudo apresentou resultados conclusivos sobre influência do quadro inflamatório periodontal na carcinogênese.

UNITERMOS: Doenças periodontais. Perda de dentes. Inflamação. Fatores de risco. Câncer. R Periodontia 2017; 27: 34-39.

INTRODUÇÃO

Muitas condições sistêmicas podem estar associadas com a doença periodontal como: doença cardiovascular e acidente cerebrovascular, diabetes mellitus, parto prematuro e complicações pulmonares (Pihlstrom *et al.*, 2005). As alterações sistêmicas são mediadas por marcadores inflamatórios estimulados pela infecção e inflamação periodontal (Moutsopoulos & Madianos, 2006). Indivíduos com doença periodontal têm maior concentração de marcadores inflamatórios circulantes, entretanto, a terapia periodontal leva a diminuição de marcadores como proteína C reativa e interleucina 6 (D’Aiuto *et al.*, 2004).

Neste contexto, estudos sugerem a relação entre doença periodontal e câncer (Chung *et al.*, 2016; Galvão-

Moreira & da Cruz, 2016). A plausibilidade biológica desta possível associação é o aumento de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea devido a uma infecção crônica (Mantovani *et al.*, 2008). Segundo Michaud *et al.* (2008), a resposta imune ativada na doença periodontal crônica é proposta como um potencial fator etiológico carcinogênico. A presença de mediadores e células inflamatórias nos tecidos tumorais promove remodelação dos tecidos e angiogênese por meio de uma via extrínseca em que condições de infecção e inflamação aumentam a capacidade de progressão do tumor (Coussens & Werb, 2002).

A inflamação crônica local é comprovadamente associada à neoplasias, como nos casos de doença inflamatória intestinal e câncer de cólon, hepatite C e

carcinoma do fígado, e *H. pylori* associado à úlcera e ao câncer gástrico (Coussens & Werb, 2002; Karin *et al.*, 2006; Michaud *et al.*, 2008). Portanto, o parâmetro inflamatório promovido pela doença periodontal também pode ser um dos fatores chave na ocorrência de neoplasias.

A revisão de literatura sobre a inter-relação entre as doenças periodontais, inflamação e câncer faz-se necessária para elucidar a compreensão dessa possível associação. Além disso, a validade dos estudos deve ser considerada para exclusão de associações espúrias e possíveis fatores de confusão. Por fim, as diferenças nos critérios de diagnóstico das doenças periodontais precisam ser analisadas para compreensão dos resultados dos estudos disponíveis. O objetivo deste estudo é revisar a literatura sobre a associação entre a condição periodontal e câncer em sítios específicos, bem como analisar a influência de fatores de risco e confundimento.

MATERIAIS E MÉTODOS

A busca da literatura foi realizada na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave: “periodontal diseases”; “tooth loss”; “inflammation”; “risk factors” e “cancer”. A busca foi limitada a artigos a partir do ano 2000, com delineamento caso-controle e coorte incluindo seres humanos. Estudos também foram identificados a partir das listas de referências dos artigos revisados.

RESULTADOS

Câncer de mama

Hujoel *et al.* (2003) avaliaram a condição periodontal através do Índice de Russel (classificado como periodontite, gengivite, sem periodontite, ou edentulismo) e o risco de desenvolvimento de 19 tipos de câncer em uma coorte de 11.328 indivíduos nos Estados Unidos. Os autores não encontraram associação significativa entre câncer de mama e periodontite com odds ratio (OR) de 1,32; intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 0,74–2,38; gengivite (OR 0,62; IC95% 0,32–1,21; ou edentulismo (OR 0,59; IC95% 0,32–1,10), após ajuste para idade e gênero. Similarmente, um estudo caso-controle no Japão, envolvendo 5.240 casos de câncer e 10.480 controles sem câncer, não mostrou associação significativa entre perda dentária e câncer de mama após ajuste para idade, gênero, fumo, consumo de álcool, ingestão de frutas e vegetais, Índice de Massa Corporal (IMC) e exercícios físicos regulares (Hiraki *et al.*, 2008). No entanto, Söder *et al.* (2011) encontraram uma associação significativa entre perda dentária e câncer de mama (OR 2,36; IC 95%,

1,07 – 5,21) em um estudo prospectivo com 3.273 suecos. Outro recente estudo prospectivo, envolvendo 73.737 mulheres norte americanas na pós-menopausa, revelou que doença periodontal auto relatada foi associada a um aumento no risco de desenvolvimento de câncer de mama com uma hazard ratio (HR) 1,14 (IC 95%, 1,03 – 1,26) (Freudenheim *et al.*, 2016). Devido às diferenças entre os critérios utilizados para avaliação de risco nesses estudos, outras pesquisas são necessárias para avaliar o real risco em desenvolver câncer de mama.

Câncer hematológico

Hiraki *et al.* (2008) avaliaram 232 casos de linfoma de 5.240 participantes com câncer e 10.480 controles no Japão e não encontraram associação significativa entre linfoma e perda dentária, após ajuste para idade, gênero, fumo, consumo de álcool, ingestão de frutas e vegetais, IMC e exercícios físicos regulares. Michaud *et al.* (2008) avaliaram auto relato sobre história de doença periodontal, validada por radiografias, e perda dentária em um estudo de coorte com homens profissionais da área da saúde dos Estados Unidos. Os resultados não mostraram uma associação significativa entre Linfoma Não-Hodgkin e periodontite (HR 1,31; IC95%, 1,06 – 1,62), após ajuste para álcool e fumo, entre outros. Entretanto, os autores não encontraram aumento significativo no risco ao avaliar a associação somente com a perda dentária. Apesar da amostra do estudo de Michaud *et al.* (2008) ter sido grande (934 casos de câncer hematológico em uma coorte de 48.328 participantes), os estudos são insuficientes e os resultados inconclusivos.

Câncer oral

Talamini *et al.* (2000) avaliaram a associação entre perda dentária e condição bucal precária (cálculo, cárie dentária e irritação na mucosa) e câncer oral em uma amostra de 132 casos e 148 controles na Itália. Não houve associação significativa entre câncer oral e perda de 16 ou mais dentes (OR 1,4; IC 95%, 0,6 – 3,1). Entretanto, condição bucal precária (OR 4,5; IC 95%, 1,8 – 10,9) e sangramento gengival (OR 3,9; IC 95%, 1,2 – 12,6) foram associados com câncer oral, após ajuste para idade, gênero, ingestão de frutas e vegetais, fumo e consumo de álcool. Rosenquist *et al.* (2005) avaliaram presença de placa visível (ausente, moderada ou abundante) e Índice de Sangramento Gengival Modificado (bom de 0 – 15%, moderado de 16 – 39% e precário \geq 40%), perda de dentária, uso de prótese, mobilidade dental, envolvimento de furca e avaliação radiográfica do osso marginal perdido em seu estudo caso-controle com uma amostra de 132 casos e 320 controles na Suécia. Os autores observaram associação

significante entre câncer oral e orofaríngeo e perdas de 20 dentes ou mais (OR 3,4; IC 95%, 1,4 – 8,5), placa visível abundante (OR 5,3; IC 95%, 2,5 – 11,3), desadaptação ou defeitos nas próteses totais (OR 3,8; IC 95%, 1,3 – 11,4), após ajuste para o fumo e consumo de álcool. Tezal *et al.* (2007) utilizaram como critério de periodontite crônica a perda óssea alveolar avaliada através de radiografias panorâmicas em seu estudo caso-controle com 51 casos e 54 controles nos Estados Unidos. Houve uma associação significativa no risco de câncer de língua com cada milímetro de osso perdido (OR 5,23; IC 95%, 2,64 – 10,35), após ajuste para idade, fumo e número de dentes. Entretanto, Hiraki *et al.* (2008) não encontraram uma associação significativa entre câncer de cabeça e pescoço e perda dentária, após ajuste para fumo e consumo de álcool. Michaud *et al.* (2008) também não observaram associação significativa entre risco de câncer orofaríngeo com história de doença periodontal ou número de dentes perdidos. Zuo *et al.* (2015) avaliaram, em uma população chinesa, 150 casos de carcinoma de células escamosas oral e 167 controles e revelaram associação significativa entre câncer oral e perda de 16 dentes ou mais (OR 3,64; IC 95%, 1,15 – 11,53) após ajuste para idade do diagnóstico, gênero, fumo, consumo de álcool, IMC e diabetes. Os demais estratos de dentes perdidos (≤ 5 , 6-15) não apresentaram associações significantes. As associações encontradas não são claras, devido ao pequeno tamanho amostral, portanto, mais estudos são necessários para melhor compreensão do papel das doenças periodontais e o risco de câncer oral.

Câncer de pâncreas

Hujoel *et al.* (2003) não observaram associação significativa entre câncer pancreático e doença periodontal. Adicionalmente, Hiraki *et al.* (2008) não encontraram associação entre câncer de pâncreas e perda dentária em seu estudo caso-controle. Michaud *et al.* (2007) avaliaram auto relato de história de perda dentária e de doença periodontal, confirmada por radiografia, e exame clínico para avaliação da perda de dentes em 253 casos em 48.328 participantes de coorte nos Estados Unidos. Os resultados deste estudo mostraram associação significativa entre câncer de pâncreas, história de doença periodontal com risco relativo (RR) de 1,64 (IC 95%, 1,19 – 2,26), após ajuste para a idade, história de fumo, profissão, etnia, localização geográfica, atividade física, diabetes, IMC, altura, colecistectomia, uso de anti-inflamatórios não esteroidais, uso de multivitaminas, número de dentes no *baseline*, fatores da dieta e calorias totais. Embora, associações tenham sido encontradas, mais estudos são necessários para avaliar o risco de câncer pancreático em indivíduos com periodontite.

Câncer de próstata

Hujoel *et al.* (2003) não observaram uma associação significativa entre câncer de próstata e periodontite em uma amostra 20 casos em 11.328 participantes de uma coorte nos Estados Unidos. Da mesma forma, os estudos de Hiraki *et al.* (2008) e de Michaud *et al.* (2008) não revelaram associação significativa entre câncer de próstata e número de dentes perdidos.

Câncer de pulmão

Hujoel *et al.* (2003) mostraram uma associação significativa entre o câncer de pulmão e doença periodontal (HR 1,73; IC 95%, 1,01 – 2,97), após ajuste para idade, gênero, índice de pobreza, educação, raça, fumo, álcool, consumo de vitamina A e C. Entretanto, não houve associação significativa quando os resultados foram ajustados para indivíduos que nunca fumaram. Tu *et al.* (2007) observaram associação significativa entre câncer de pulmão e perda dentária em uma coorte de 12.223 participantes na Escócia. A análise do estudo foi restrita a indivíduos com até 30 anos no *baseline* e, portanto, a provável causa de perda dentária foi cárie dentária. Hiraki *et al.* (2008) mostraram associação significativa entre câncer de pulmão e edentulismo (OR 1,54; IC 95%, 1,05 – 2,27), após ajuste para idade, sexo, fumo, consumo de álcool, ingestão de frutas e vegetais, IMC e atividade física regular. Michaud *et al.* (2008) observaram associação significativa no risco de câncer de pulmão em indivíduos com história de periodontite (HR 1,36; IC 95%, 1,15 – 1,60) e perda dentária após ajuste para idade, etnia, atividade física, história de diabetes, consumo de álcool, IMC, localização geográfica, altura, ingestão de cálcio, de calorias, de frutas e vegetais, de carne vermelha, vitamina D e história de fumo. Os autores, porém, não encontram associação significativa entre periodontite ou perda de dentes, após ajuste para indivíduos que nunca fumaram. Um estudo caso-controle realizado na Grécia, com 200 indivíduos, mostrou uma associação significativa entre perda de inserção clínica moderada/grave (OR 3,51; IC 95%, 1,30– 9,47) com o risco de câncer de pulmão (Chrysanthakopoulos, 2016). Porém, esta associação não foi encontrada ao ajustarem para indivíduos que nunca fumaram. O fumo atua como fator de risco na relação do câncer de pulmão com doenças periodontais e, por isso, os resultados dos estudos devem ser interpretados com cautela (Fitzpatrick & Katz, 2010).

Câncer do trato gastrointestinal superior

Abnet *et al.* (2001) investigaram a relação entre perda dentária e câncer esofágico e gástrico em uma coorte de 28.868 participantes na região rural de Linxian na China. A perda dentária foi classificada com relação ao número

de dentes perdidos e idade da primeira perda dentária. Os resultados encontram RR 1,3 (IC 95%, 1,1 – 1,6) para câncer de esôfago, RR 1,3 (IC 95%, 1,0 – 1,6) para câncer gástrico da cárdia e RR 1,8 (IC 95%, 1,1 – 3,0) para câncer, após ajuste para a idade, gênero, tabaco e consumo de álcool. Hujuel *et al.* (2003) não encontraram associação significativa entre câncer de estômago e periodontite. Abnet *et al.* (2005) investigaram a associação entre adenocarcinoma gástrico e perda dentária em uma coorte de 29.124 homens fumantes na Finlândia. A história de perda dental e o número de dentes perdidos foi auto relatada em questionários aplicados no início do estudo. Os resultados mostraram que o edentulismo teve associação significativa com câncer gástrico (HR 1,65; IC 95%, 1,09 – 2,49), após ajuste para a idade e educação. Entretanto, as associações não foram significantes para carcinoma esofágico de células escamosas, adenocarcinoma esofágico e gástrico da cárdia. Abnet *et al.* (2008) utilizaram como critério de avaliação o Índice de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (CPOD), higiene oral e perda de dentes em um estudo caso-controle, envolvendo 283 casos e 560 controles no Irã. Os resultados mostram associação significativa entre carcinoma esofágico de células escamosas e CPOD igual a 32 (OR 2,10; IC 95%, 1,19 – 3,70). Os autores também observaram um aumento no risco quanto menor a frequência de escovação diária (OR 2,37; IC 95%, 1,42 – 3,97) e maior a perda dentária (OR 1,79; IC 95%, 1,03 – 3,13, para 32 dentes perdidos), após ajuste para idade, sexo, localização geográfica, etnia, consumo de álcool, história de fumo, educação e ingestão de frutas e vegetais. Hiraki *et al.* (2008) revelaram associação estatisticamente significativa entre câncer esofágico e edentulismo (OR 2,36; IC 95%, 1,17 – 4,75), após ajuste para fumo e consumo de álcool e outros fatores de confusão. Contudo, Michaud *et al.* (2008) não encontraram associação significativa entre história de doença periodontal ou perda de dentes com risco de câncer de estômago. Ansai *et al.* (2013) avaliaram 656 idosos japoneses em um estudo prospectivo com 12 anos de acompanhamento. Não houve uma associação significativa entre perda dentária e câncer de estômago após o ajuste para fumo, sexo, colesterol total, albumina sérica, glicose em jejum, IMC e atividade física.

As evidências não sustentam uma ligação forte entre câncer do trato gastrointestinal superior com doença periodontal, apesar da associação entre risco de câncer esofágico para pacientes com higiene bucal precária e aumento do número de dentes perdidos estarem presente.

Câncer em geral

Hujuel *et al.* (2003) mostraram uma associação significativa entre câncer em geral e periodontite (OR 1,55; IC 95%, 1,25 –

1,92). Da mesma forma, Michaud *et al.* (2008) encontraram associação significativa (HR 1,14; IC 95%, 1,07 – 1,22), após ajuste para o fumo nos pacientes com história de doença periodontal validada por radiografias. Entretanto, Tu *et al.* (2007) não encontraram uma associação significativa no risco de mortes por câncer e o aumento na perda dentária.

DISCUSSÃO

A plausibilidade biológica que liga a condição periodontal ao câncer é baseada no pressuposto de que a presença de infecção persistente devido à periodontite pode induzir uma inflamação crônica e ação pró-tumor de células inflamatórias (Coussens & Werb, 2002; Karin *et al.*, 2007). Além disso, tem sido sugerido que a exposição crônica a produtos microbianos e derivados do hospedeiro pode modificar o microambiente oral e possivelmente alcançar tecidos distantes, promovendo a carcinogênese ou, pelo menos, aumentar a susceptibilidade ao câncer (Sahingur & Yeudall, 2015). Portanto, a periodontite crônica pode promover o desenvolvimento e progressão do câncer.

Apesar das associações encontradas entre a condição periodontal e alguns tipos de câncer, os resultados devem ser interpretados com cautela devido à presença de associações espúrias e presença de fatores de confundimento. Hujuel *et al.* (2003) consideram que a associação entre periodontite e câncer de pulmão pode ser espúria. Os autores ressaltam que a doença periodontal é, aparentemente, associada com outras doenças relacionadas ao fumo, como doença pulmonar obstrutiva e doença cardíaca. Além disso, a inflamação periodontal é distante do pulmão, portanto, é improvável que o infiltrado inflamatório se difunda e se concentre nos tecidos pulmonares e cause câncer.

Meyer *et al.* (2008) inclui fumo, consumo de álcool, condição socioeconômica, diabetes, idade, gênero e dieta como fatores de confundimento. Segundos os autores, a dieta associada com perda avançada de dentes pode ser um potencial fator de confusão, uma vez que uma dieta rica em gordura é associada ao risco aumentado de alguns tipos de cânceres e pacientes com perda de dentes tem dificuldade de incluir alimentos como frutas e vegetais em sua dieta. Adicionalmente, o fumo é o principal fator de confundimento na associação entre câncer de pulmão e doença periodontal (Fitzpatrick & Katz, 2010). Dessa forma, a maioria dos resultados perde a significância após ajuste para o fumo.

Outro ponto importante para interpretação da validade dos resultados é o critério para avaliar a doença periodontal. Os estudos empregaram diferentes medidas como: perda dentária, doença periodontal auto relatada, radiografias e

medidas periodontais como profundidade de sondagem e nível clínico de inserção. Segundo Fitzpatrick e Katz (2010), a maior limitação dos estudos é o uso da perda dentária como uma variável substituta para a doença periodontal. A perda dentária pode ser devido a outras causas como cárie e trauma além da doença periodontal. Os autores consideram, ainda, que o método mais objetivo e mais seguro é a avaliação clínica da medida de perda de inserção.

CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura sugere que o quadro inflamatório associado às doenças periodontais tem um possível papel no processo de carcinogênese, independente de outros fatores de risco associados. Embora os estudos tenham sido conduzidos em diferentes populações e com o uso de critérios distintos sobre a condição periodontal, houveram associações significantes, principalmente, para o câncer oral e o câncer do trato gastrointestinal superior, mesmo após ajuste para a história de fumo. Os demais tipos de câncer apresentaram resultados contraditórios a respeito de suas associações com as doenças periodontais.

Embora os resultados sejam inconclusivos a respeito do papel da inflamação periodontal na etiologia do câncer, o tratamento das doenças periodontais e manutenção da saúde bucal é fundamental para o bem-estar geral do indivíduo. Nesta perspectiva, o tratamento periodontal tem impacto não somente na cavidade bucal, restabelecendo e mantendo a saúde do periodonto, mas também pode diminuir o risco doenças e condições sistêmicas. Além disso, o cirurgião-dentista como agente promotor de saúde deve estimular a mudança de hábitos deletérios do paciente, como consumo de álcool, fumo e dieta rica em calorias para redução de fatores de risco associados à doenças sistêmicas, bem como o câncer.

ABSTRACT:

Introduction: Studies suggest the relationship between periodontal disease and systemic conditions, among them cancer. The biological plausibility of this possible association is the increase in inflammatory markers in the bloodstream due to a chronic infection.

Aim: To review the literature about the association between periodontal status and cancer at specific sites and to analyze the influence of risk factors and confounding in this interrelationship.

Methodology: The literature search was conducted in PubMed database using the keywords: "periodontal diseases"; "tooth loss"; "inflammation"; "risk factors" and "cancer". The

search was limited to articles from 2000, with case-control and cohort including humans.

Results: Some studies have shown statistically significant association between periodontal evaluation of measures and/or tooth loss, especially for oral and upper gastrointestinal tract cancer, and breast cancer, hematologic, pancreas and lung, in different populations. These associations persist in some studies even after adjusting for risk factors such as smoking, socioeconomic status and alcohol consumption.

Conclusion: This literature review suggests that the inflammatory process associated with periodontal disease have a possible role in the carcinogenesis process, independent of other risk factors. However, no study showed conclusive results about the influence of periodontal inflammatory process in carcinogenesis.

UNITERMS: Periodontal diseases. Tooth loss. Inflammation. Risk factors. Cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 366 (9499):1809-20.
- 2- Moutsopoulos NM, Madianos PN. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1088: 251-64.
- 3- D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res*. 2004; 83(2): 156-60.
- 4- Chung SD, Tsai MC, Huang CC, Kao LT, Chen CH. A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016; 21(2): 219-23. doi: 10.1007/s10147-015-0884-6.
- 5- Galvão-Moreira LV, da Cruz MC. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2016; 53: 17-9. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.11.013.
- 6- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203): 436-44. doi: 10.1038/nature07205.
- 7- Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(6): 550-8. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70106-2.
- 8- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917): 860-7.
- 9- Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell*. 2006; 124(4): 823-35.
- 10- Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol*. 2003; 13(5): 312-6.
- 11- Hiraki A, Matsuo K, Suzuki T, Kawase T, Tajima K. Teeth loss and risk of cancer at 14 common sites in Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(5): 1222-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2761.
- 12- Söder B, Jakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Söder PÖ. Periodontal disease may associate with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 127(2): 497-502. doi: 10.1007/s10549-010-1221-4.
- 13- Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X et al. Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016; 25(1): 43-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0750.
- 14- Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, Tavani A, La Vecchia C, Herrero R et al. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer*. 2000; 83(9): 1238-42.
- 15- Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, Bladström A, Göran Hansson B, Andersson G. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125(12): 1327-36.
- 16- Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133(5): 450-4.
- 17- Zuo C, Zhu Y, Wang X, Zeng X, Huang C. Tooth loss and risk of oral squamous cell carcinoma in Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(11): 21893-7.
- 18- Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, Fuchs CS. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(2): 171-5.
- 19- Tu YK, Galobardes B, Smith GD, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe MS. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. *Heart*. 2007; 93(9): 1098-103.
- 20- Chrysanthakopoulos NA. Correlation between periodontal disease indices and lung cancer in Greek adults: a case - control study. *Exp Oncol*. 2016; 38(1): 49-53.
- 21- Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J Dent*. 2010; 38(2): 83-95.
- 22- Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control*. 2001; 12(9): 847-54.
- 23- Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(6): 681-7.
- 24- Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(11): 3062-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0558.
- 25- Ansay T, Takata Y, Yoshida A, Soh I, Awano S, Hamasaki T et al. Association between tooth loss and orodigestive cancer mortality in an 80-year-old community-dwelling Japanese population: a 12-year prospective study. *BMC Public Health*. 2013; 13: 814.
- 26- Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(9): 895-907. doi: 10.1007/s10552-008-9163-4.

Endereço para correspondência:

Carlos Heitor Cunha Moreira

Rua Marechal Floriano Peixoto, 1184 – 7º andar – Periodontia

CEP: 97015-372 – Santa Maria – RS – Brasil

Tel-Fax: +55.55.3220.9269

E-mail: carlosheitormoreira@gmail.com