

# Doença periodontal, estresse oxidativo e carcinogênese: revisão sistemática de literatura

*Periodontal disease, oxidative stress, and carcinogenesis: a systematic review of the literature*

Paula Wietholter\*

Ilisandra Aline Capelletti\*\*

Luiza de Fátima Martins Donati\*\*\*\*

Marlon Munhoz Montenegro\*\*\*\*

Fabíola Jardim Barbon\*\*\*\*\*

## Resumo

**Introdução:** a doença periodontal representa um fator de risco para o câncer bucal, uma vez que resulta no aumento na produção de espécies oxigênio-reativas, devido ao processo inflamatório em nível local e sistêmico. Essas substâncias interferem na estabilidade celular, podendo resultar no aumento da frequência de micronúcleos, que podem atuar como marcadores biológicos. **Objetivo:** buscar evidências científicas que demonstrem a relação entre a doença periodontal e a frequência elevada de micronúcleos. **Métodos:** a pesquisa foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura em bases de dados científicas, utilizando os seguintes descritores: a) na Bireme: doença periodontal e micronúcleos; doença periodontal e análise citogenética; b) na PubMed: periodontal disease and micronuclei; periodontal disease and cytogenetic analysis. **Resultados:** a busca nas bases de dados totalizou 96 artigos. Desses, foram encontrados 3 na Bireme e 93 na PubMed. Dos 96 artigos encontrados, somente 4 responderam a questão norteadora. Desses, somente dois estudaram a relação entre a doença periodontal e outros fatores com a produção de micronúcleos. Os outros dois estudaram essa relação de forma isolada. Apenas em um artigo não foi observada significância estatística para a relação entre a frequência elevada de micronúcleos em sujeitos com a doença periodontal, quando comparados com sujeitos sem a doença. Em três dos quatro trabalhos, foi observada significância estatística entre esses fatores. **Conclusão:** sendo assim, destaca-se a importância em desenvolver estudos posteriores visando fortalecer essas evidências científicas,

para que, futuramente, a análise de micronúcleos possa ser utilizada como um critério de controle prévio da carcinogênese.

**Palavras-chave:** Doença periodontal. Micronúcleos. Carcinogênese.

## Introdução

O câncer de boca tem sido descrito como um problema de saúde pública, estando entre os dez tumores malignos mais frequentes na população. Conforme a estimativa do Instituto Nacional do Câncer<sup>1</sup>, entre 2014 e 2015, foram diagnosticados mais de 15.000 novos casos, sendo os homens mais afetados que as mulheres.

Ao longo dos anos, foram identificados diversos agentes atuando sobre o câncer de forma direta ou indireta, tais como o cigarro, o álcool<sup>2-4</sup> e a exposição a agrotóxicos<sup>4</sup>. Entretanto, além da ação desses fatores genotóxicos, outras causas biológicas têm sido estudadas, como as doenças periodontais, que se caracterizam como doenças infectoinflamatórias, originadas a partir do acúmulo de biofilme ao redor do dente, causando gengivites e inflamações no periodonto de proteção e de sustentação<sup>5</sup>.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v22i2.7332>

\* Doutora em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Faculdade Especializada na Área de Saúde do Rio Grande do Sul (Fasurgs), Passo Fundo, RS, Brasil.

\*\* Acadêmica do curso de Odontologia, Faculdade de Odontologia, Fasurgs, Passo Fundo, RS, Brasil.

\*\*\* Acadêmica do curso de Odontologia, Faculdade de Odontologia, Fasurgs, Passo Fundo, RS, Brasil.

\*\*\*\* Doutor em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Fasurgs, Passo Fundo, RS, Brasil.

\*\*\*\*\* Mestre em Odontologia, Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPeL), Pelotas, RS, Brasil.

O processo inflamatório decorrente da doença periodontal é intenso e promove o aumento na produção de espécies oxigênio-reativas (ROS) nas células da mucosa bucal. Essas substâncias podem provocar danos a diferentes tipos de moléculas, incluindo ao DNA. Quando a cadeia do DNA é quebrada, os fragmentos podem se reconectar em outra posição, alterando a ordem de suas bases nitrogenadas, danificando-as. Esse é um dos processos básicos da mutação, e o acúmulo de bases danificadas pode desencadear a oncogênese<sup>6</sup>. Sendo assim, o elevado nível de estresse oxidativo pode estimular o desenvolvimento de câncer de boca decorrente da doença periodontal<sup>7</sup>.

É importante destacar que a carcinogênese é um evento multifatorial em que ocorrem alterações nas vias genéticas celulares, modificando o controle funcional de diferenciação, divisão celular e morte<sup>8</sup>. Um dos fatores preestabelecidos do ciclo celular mitótico em carcinogênese refere-se à formação dos micronúcleos. A frequência dos micronúcleos (MN) tem sido utilizada para avaliar o grau de injúria genotóxica ao qual células humanas estão expostas. Eles podem estar presentes em número de um ou mais por célula, com dimensão de até 1/3 do tamanho do núcleo<sup>3,9,10</sup>.

Os micronúcleos contêm material genético perdido durante a mitose, como resultado de eventos clastogênicos (quando se originam de fragmentos cromossômicos acêntricos) ou aneugênicos (quando cromossomos inteiros não completam a migração durante a anáfase mitótica). Eles ocorrem antes que qualquer mudança histopatológica pré-neoplásica se torne evidente. Podem ser classificados como marcadores biológicos por refletirem doses de exposição a carcinógenos. Como as interações do DNA com substâncias químicas são reconhecidamente os primeiros passos na iniciação do câncer, maior ênfase deve ser dispensada aos métodos que detectam a atividade genotóxica em humanos<sup>8,11</sup>.

Apesar de a doença periodontal não refletir o mesmo tipo de exposição como no caso dos agentes genotóxicos, alguns estudos têm mostrado que o processo inflamatório contínuo que ocorre como consequência da elevada produção de ROS nos sujeitos com a doença pode promover quebras nucleares. Essas quebras estariam associadas à formação dos micronúcleos e, conseqüentemente, à instalação de um processo de desordem celular<sup>3,12,13</sup>. Sendo assim, a presença de micronúcleos nas células esfoliadas serve como parâmetro interno, medindo se determinado agente ambiental (seja ele interno ou externo) está associado a danos ao DNA e, de certa forma, indicando um risco potencial para o desenvolvimento de câncer.

Apesar de existirem evidências de que o teste de micronúcleos não tem um significado patognomônico no diagnóstico de neoplasias, a análise da frequência de micronúcleos nas células de escama-

ção da mucosa bucal pode representar uma conduta auxiliar na triagem rápida de indivíduos sob o risco de desenvolvimento de neoplasias<sup>3</sup>. Entre os principais casos, destacam-se aqueles pertencentes aos grupos de risco associados ao consumo crônico e abusivo de drogas, ocorrência de tumor primário tratado ou removido cirurgicamente, monitoramento de recidivas ou, ainda, quando há parentesco próximo (primeiro grau) com portadores de carcinoma bucal<sup>14</sup>. Dessa forma, a frequência de micronúcleos pode ser considerada um fator indicativo de que alterações genéticas podem estar ocorrendo no organismo humano<sup>15</sup>.

Sendo assim, esta pesquisa teve como objetivo buscar evidências científicas que demonstrem a relação entre a doença periodontal e a frequência elevada de micronúcleos. Os resultados obtidos neste trabalho podem auxiliar no entendimento dessa doença, na maior compreensão dos danos celulares provocados pela periodontite e, futuramente, na determinação desta metodologia como um biomarcador preditivo ao câncer.

## Método

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão sistemática da literatura, buscando reunir e sintetizar os resultados encontrados em pesquisas prévias que analisaram exclusivamente a relação entre o aumento na frequência de micronúcleos em sujeitos com doença periodontal.

Inicialmente, foi construída a seguinte questão norteadora: os sujeitos com doença periodontal apresentam maior frequência de micronúcleos, quando comparados aos sujeitos sem a doença? Para responder a essa pergunta, entre os meses de agosto e setembro de 2016, foram buscados artigos nas bases de dados Bireme e PubMed, publicados no período de 2002 a 2016, utilizando os seguintes descritores: a) na Bireme: doença periodontal e micronúcleos; doença periodontal e análise citogenética; b) na PubMed: *periodontal disease and micronuclei*; *periodontal disease and cytogenetic analysis*.

Os critérios de exclusão de artigos foram: publicações que não enfocaram a relação da doença periodontal com a frequência de micronúcleos, publicações anteriores ao ano de 2002 e publicações em outros idiomas, que não o português e o inglês. Em cada artigo, foram coletadas as seguintes informações: título do trabalho, autores, ano de publicação, número de sujeitos avaliados e conclusões.

## Resultados

A busca nas bases de dados totalizou 96 artigos encontrados. Desses, foram encontrados 3 artigos na Bireme e 93 artigos na PubMed (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 – Resultados encontrados na base de dados Bireme, de acordo com os descritores utilizados

Descritores/Base de dados	Bireme
Doença periodontal e micronúcleos	2
Doença periodontal e análise citogenética	1
Total	3

Fonte: dos autores.

Tabela 2 – Resultados encontrados na base de dados PubMed, de acordo com os descritores utilizados

Descritores/Base de dados	PubMed
Periodontal disease and micronuclei	8
Periodontal disease and cytogenetic analysis	85
Total	93

Fonte: dos autores.

Dos 96 artigos encontrados, somente 4 responderam a questão norteadora, sendo, portanto, incluídos na análise (Quadro 1).

Quadro 1 – Caracterização dos artigos acerca da relação entre a doença periodontal e o aumento na produção de micronúcleos

Autores	Nº de sujeitos	Conclusões
Bloching et al. <sup>16</sup>	100	Sujeitos com maior perda dentária e baixo índice de sangramento papilar apresentam mais micronúcleos quando comparados aos pacientes com saúde bucal restabelecida.
D'Agostini et al. <sup>17</sup>	43	A doença periodontal não está associada à presença de micronúcleos no epitélio gengival. Contudo, mais estudos são necessários, uma vez que o número de sujeitos analisados foi baixo.
Corbi et al. <sup>7</sup>	150	Indivíduos com diabetes tipo 2, dislipidemia e doença periodontal apresentam estatisticamente mais micronúcleos quando comparados ao grupo saudável, indicando que essas três patologias, que ocorrem simultaneamente, promovem um papel adicional para produzir comprometimento do DNA.
Zamora-Perez et al. <sup>18</sup>	160	Pacientes com doença periodontal agressiva e crônica apresentam mais micronúcleos quando comparados ao grupo de pacientes sem a doença. Além disso, também foi observada uma correlação positiva entre o estresse oxidativo produzido pela doença periodontal e a produção de micronúcleos.

Fonte: dos autores.

Os artigos selecionados são de autoria de pesquisadores da Alemanha, da Itália, do México e do Brasil. Dos quatro artigos selecionados, dois estudaram a relação entre a doença periodontal e de outros fatores com a produção de micronúcleos, tais como perda dentária, baixo índice de sangramento papilar, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Os outros dois artigos estudaram essa relação de forma isolada.

O tamanho da amostra incluída nos estudos foi variável, a menor foi de apenas 43 sujeitos<sup>17</sup> e a maior foi de 160<sup>18</sup>. O único artigo que não observou significância estatística para a relação entre a frequência elevada de micronúcleos em sujeitos com a doença periodontal, quando comparados com sujeitos sem a doença, foi aquele em que a pesquisa apresentou a menor amostra.

## Discussão

O número de artigos encontrados com potencial para responder a questão norteadora da pesquisa foi baixo, apenas quatro. Esse resultado evidencia o quanto a temática é inovadora. Ainda faltam estudos, preferencialmente, com amostras maiores, fortalecendo as evidências de que as alterações biológicas resultantes da doença periodontal podem “agredir” as células do tecido afetado. Essa agressão pode ocorrer de forma tão intensa, que pode resultar em danos ao núcleo celular, promovendo as quebras no DNA e instalando, dessa forma, um processo de desordem celular<sup>3</sup>. Entre os quatro artigos selecionados, somente um<sup>17</sup>, com uma amostra de 43 sujeitos, não apresentou uma relação estatisticamente significativa entre a doença periodontal e a frequência elevada de micronúcleos. Nos demais artigos, com amostras de 100<sup>16</sup>, 150<sup>7</sup> e 160 sujeitos<sup>18</sup>, observaram-se resultados significativos. Sendo assim, é possível que mais estudos com número amostral maior sejam necessários, fortalecendo os resultados encontrados até o momento.

Quanto aos micronúcleos, é importante ressaltar que eles podem ser consequência da ação direta ou indireta de substâncias genotóxicas. Mukherjee et al.<sup>19</sup> (2012) concluíram, por exemplo, que a radiação ionizante, em geral, está diretamente relacionada ao surgimento de mutações e alterações cromossômicas, mas não seria a responsável pelas alterações nos cromossomos, o processo inflamatório decorrente da inflamação é que provocaria essas alterações. Esse resultado fortalece as evidências de que as ROS, produzidas em quantidade superior durante o processo inflamatório da doença periodontal, poderiam atuar diretamente sobre o processo de divisão celular mitótica. Outro fator importante que deve ser observado refere-se ao aumento do número de células em apoptose em sujeitos com doença periodontal, reforçando a ação genotóxica associada ao processo inflamatório dessa doença<sup>20</sup>.

É importante ressaltar que a técnica para análise de micronúcleos é rápida e de baixo custo. Entretanto, possivelmente por existirem poucos estudos e com discrepâncias entre os resultados encontrados, o seu uso ainda não se tornou um protocolo de rotina. Os casos de câncer de boca têm aumentado significativamente nos últimos anos<sup>1</sup>, sendo que, em geral, apresentam diagnóstico tardio. Conseqüentemente, o índice de cura é baixo<sup>3,8</sup>. O cirurgião-dentista é o principal responsável por observar a mucosa bucal<sup>3</sup>, e quanto mais cedo forem diagnosticadas as alterações celulares, maiores as chances de buscar um diagnóstico precoce<sup>8</sup>. Sendo assim, sugere-se que mais estudos sejam realizados, fortalecendo as evidências de que a frequência elevada de micronúcleos nas células da mucosa de pessoas com doença periodontal representa um fator de risco significativo para o desenvolvimento do câncer de boca.

## Conclusão

O câncer de boca representa um problema de saúde pública crescente, uma vez que inúmeros agentes ambientais podem promover o seu desenvolvimento. Conhecê-los representa uma estratégia importante para o seu controle. Neste estudo, encontramos evidências científicas que indicam que sujeitos com a doença periodontal, na sua maioria, apresentam estatisticamente mais micronúcleos quando comparados aos sujeitos sem a doença.

A presença de micronúcleos, por sua vez, pode ser consequência do estresse oxidativo decorrente do processo inflamatório associado à doença periodontal.

## Abstract

*Introduction: periodontal disease is a risk factor for oral cancer, considering it results in the increased production of reactive oxygen species due to local and systemic inflammatory process. These substances may interfere with cell stability and may result in increased micronuclei rate, which may act as biological markers. Objective: this research aimed to seek scientific evidence showing the relationship between periodontal disease and the high frequency of micronuclei. Methods: the survey was conducted through a systematic review of the literature in scientific databases using the following descriptors: a) In Bireme: periodontal disease and micronuclei; periodontal disease and cytogenetic analysis; b) PubMed: periodontal disease and micronuclei; periodontal disease and cytogenetic analysis. Results: the database search resulted in 96 articles - three were found in Bireme and 93 in PubMed. From the 96 articles found, only four answered the guiding question, and from these, only two studied the relationship between periodontal disease and other factors in the production of micronuclei. The other two studied this relationship in isolation. Only one article showed no statistical significance for the relationship between the high frequency of micronuclei in individuals with*

*periodontal disease compared to individuals without the disease. Three of the four studies found statistical significance between these factors. Conclusion: thus, we highlight the importance of developing further studies to strengthen these scientific evidences so that future micronuclei analyses may be used as early control criteria for carcinogenesis.*

*Keywords: Periodontal disease. Micronuclei. Carcinogenesis.*

## Referências

1. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estatísticas do câncer: vigilância do câncer e de fatores de risco. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
2. Barbon FJ, Wietholter P, Burille A, Casarim D, Solda C, Flores RA, et al. Micronúcleos em fumantes e etilistas. *J Oral Invest* 2014; 3(2):42-5.
3. Dosi T, Gupta D, Hazari A, Raiput R, Chauhan P, Rajapurri AS. Assessment of micronuclei frequency in individuals with a habit of tobacco by means of exfoliated oral buccal cells. *J Int Soc Prev Community Dent* 2016; 6(2):143-7.
4. Dutta S, Bahadur M. Cytogenetic analysis of micronuclei and cell death parameters in epithelial cells of pesticide exposed tea Garden workers. *Tox Mechan Method* 2016; 26(8):237-634.
5. Hepp V, Tramontina VA, Bezeruska C, Vianna GP, Kim SH. Periodontite agressiva: relato de casos e revisão de literatura. *Clin Pesq Odontol* 2007; 3(1):23-31.
6. Barreiros ALBS, David JM. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim Nova* 2006; 29(1):113-23.
7. Corbi SCT, Bastos AS, Orrico SRP, Secolin R, Santos RA, Takahashi CS, et al. Elevated micronucleus frequency in patients with type 2 diabetes, dyslipidemia and periodontitis. *Mutagenesis* 2014; 29(6):433-9.
8. Sinevici N, O'Sullivan J. Oral cancer: deregulated molecular events and their use as biomarkers. *Oral Oncology* 2016; 61(1):12-8.
9. Williams HK. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *J Clin Pathol Mol Pathol* 2000; 53(4):165-72.
10. Belliën JAM, Copper MP, Braakhuis BJ, Snow GB, Baak JP. Standardization of counting micronuclei: definition of a protocol to measure genotoxic damage in human x foliated cells. *Carcinogenesis* 1995; 16(10):2395-400.
11. Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mut Res* 1992; 271(1):69-77.
12. Andrade MGS, Reis SRA, Robinson WM, Borges-Osório MR. Micronúcleo: um importante marcador biológico intermediário na prevenção do câncer bucal. *Odontol Cien* 2005; 20(48):137-41.
13. Dietz J, Diehl AS, Prolla JC, Furtado CD, Furtado AD. Pesquisa de micronúcleos na mucosa esofágica e sua relação com fatores de risco ao câncer de esôfago. *Rev Assoc Méd Bras* 2000; 46(3):207-11.
14. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Jacobs EJ, Gapstur SM, Purdue MP. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population based, nested case control study. *Del Cur Canc Sci* 2016; 76(14):16-20.
15. Giovanini AF. Analysis of micronuclei in exfoliation cytology of oral leukoplakias. *Perspect Oral Sci* 2009; 1(1):19-24.

16. Bloching M, Reich W, Schubert J, Grummt T, Sandner A. Micronucleus rate of buccal mucosal epithelial cells in relation to oral hygiene and dental factors. *Oral Oncology* 2008; 44(3):220-6.
17. D'Agostini F, Calgagno E, Micale RT, Maestra SL, Flora S, Cingano L. Cytogenetic analysis of gingival epithelial cells, as related to smoking habits and occurrence of periodontal disease. *Int J Hygien Environ Health* 2013; 216(1):71-5.
18. Zamora-Perez AL, Ortiz-Garcia YM, Lazalde-Ramos BP, Guerrero-Velásquez C, Gómez-Meda BC, Ramirez-Aguilar MA, et al. Increased micronuclei and nuclear abnormalities in buccal mucosa and oxidative damage in saliva from patients with chronic in aggressive periodontal. *J Periodont Res* 2015; 50(1):28-36.
19. Mukherjee D, Coates PJ, Lorimore AS, Wright EG. The in vivo expression of radiation-induced chromosomal instability has in inflammatory mechanism. *Radiat Res* 2012; 177(1):18-24.
20. Brandão PTJ, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Passos-Soares JS, Trindade SC, Souza LCM, et al. Can periodontal infection induce genotoxic effects? *Acta Odontol Scandin* 2015; 73(1):219-25.

**Endereço para correspondência:**

Paula Wiethölter  
Faculdade Especializada na Área da Saúde do Rio Grande do Sul (Fasurgs)  
Rua Angélica Otto, 160, Boqueirão  
CEP 99025-270 Passo Fundo, RS, Brasil  
E-mail: paulawiet@gmail.com

*Recebido: 02/07/2017. Aceito: 31/07/2017.*