



# INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

### METASTIZAÇÃO NO PERIODONTO

Trabalho submetido por  
**Sofia Alexandre Serra**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2014



# INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

### METASTIZAÇÃO NO PERIODONTO

Trabalho submetido por  
**Sofia Alexandre Serra**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Dr. Francisco Proença**

**junho de 2014**

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus pais, Maria do Carmo e Carlos Serra, pelo apoio que sempre me deram ao longo de todo o curso.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Dr. Francisco Proença, pela ajuda e disponibilidade prestadas na elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos Pedro Alves, Alexandra Trigo, Inês Coruche, João Martins, à minha irmã, Sónia Serra, e a todos aqueles que tornaram possível este trabalho.

# RESUMO

Na presente monografia, pretendeu-se fazer uma abordagem, do ponto de vista teórico, da informação disponível na literatura sobre lesões metastáticas no periodonto.

A periodontite é uma doença inflamatória crónica de etiologia bacteriana que leva à libertação de citocinas inflamatórias, prostaglandinas, fatores de crescimento e enzimas. Estes mediadores inflamatórios estão também associados ao desenvolvimento do cancro, podendo atrair células tumorais.

Quase todos os tipos de tumores malignos podem metastizar na cavidade oral. Os locais primários mais frequentes são, nos homens, pulmão, rins, fígado e próstata; nas mulheres, mama, órgãos genitais femininos, rins e colo-retal.

A metastização óssea é mais provável do que nos tecidos moles orais, no entanto, é um acontecimento raro. As áreas hematopoiéticas nos maxilares favorecem uma deposição precoce das células tumorais. A extensa rede capilar da gengiva cronicamente inflamada pela doença periodontal pode reter células malignas. Os capilares em proliferação possuem uma membrana basal fragmentada, tornando-os mais permeáveis às células tumorais.

As metástases na cavidade oral são geralmente assintomáticas, no entanto, podem apresentar sinais e sintomas que podem conduzir a um diagnóstico errado. Deste modo, eles devem ser considerados no diagnóstico diferencial de lesões inflamatórias e reativas que são comuns na região oral. Devido à sua raridade, o diagnóstico de uma lesão metastática na região oral é um desafio, tanto para o clínico como para o patologista, não só no reconhecimento de que se trata de uma lesão metastática, mas também na identificação do local de origem.

O possível papel da inflamação na distribuição das células metastáticas no periodonto tem sido levantada, no entanto, esta observação não tem sido suportada estatisticamente.

**PALAVRAS CHAVE:** Doença periodontal, Inflamação, Metastização, Cancro

## **ABSTRACT**

The present monograph is intended to perform an approach to the theoretical point of view of the data available in the literature on metastatic lesions to the periodontium.

Periodontitis is a chronic inflammatory disease of bacterial etiology that leads to the release of inflammatory cytokines, prostaglandins, growth factors and enzymes. These inflammatory mediators are also associated with the development of cancer, which can attract tumor cells.

Almost all types of malignancy can metastasize to the oral cavity. The most common primary sites are the lung, kidney, liver and prostate for men; breast, female genital organs, kidney, and colorectal cancer for women.

Metastasis to bone are more likely than for the oral soft tissues, however, it is a rare event. Hematopoietic areas in the jaws favour early deposition of tumor cells. And the rich capillary network of chronically inflamed gingiva can entrap cancer cells. The proliferating capillaries have a fragmented basal membrane and are weak, which makes them more permeable by tumor cells.

Metastasis to the oral cavity are usually asymptomatic, however, they can present signals and symptoms that can lead to misdiagnosis. Thus, these must be considered in the differential diagnosis of inflammatory and reactive lesions that are common in the oral region. Due to its rarity, the diagnosis of a metastatic lesion in the oral region is a challenge both for the clinician and for the pathologist in the recognition if the lesion is metastatic and where it is its place of origin.

The possible role of inflammation in the distribution of metastatic cells in the periodontium has been raised, however, this observation has not been statistically supported.

**KEYWORDS:** Periodontal Disease, Inflammation, Metastasis, Cancer

# ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS .....	7
ÍNDICE DE IMAGENS .....	8
LISTA DE ABREVIATURAS .....	9
INTRODUÇÃO:.....	10
DESENVOLVIMENTO.....	11
1  CANCRO .....	11
1.1  Definição: .....	11
1.2  Carcinogénese:.....	11
1.3  Cancro oral: .....	16
1.4  Fatores de risco do cancro oral: .....	17
2  DOENÇA PERIODONTAL: .....	19
2.1  Definição: .....	19
2.2  Incidência: .....	20
2.3  Etiologia: .....	21
2.4  Patogenia: .....	21
2.5  Fatores de risco:.....	22
3  INFLAMAÇÃO .....	24
4  INFLAMAÇÃO E CANCRO .....	26
5  METASTIZAÇÃO NO PERIODONTO .....	29
5.1  Idade e sexo .....	35
5.2  Tumor primário .....	36
5.3  Cavidade oral.....	37
5.4  Quadro clínico .....	38
5.5  Diagnóstico.....	39
5.6  Tratamento.....	41
5.7  Prognóstico .....	43
5.8  O papel do Médico Dentista no diagnóstico de lesões orais metastáticas.....	44
CONCLUSÃO:.....	46
BIBLIOGRAFIA:.....	48

# ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1** – Fatores de risco relacionados com a doença periodontal e as estratégias de redução destes riscos. Adaptado de (Genco et al., 2010; Preshaw et al., 2012)..... 23

**Tabela 2** – Explicações plausíveis que relacionam a periodontite com o cancro. Adaptado de (Meyer et al., 2008)..... 33

# ÍNDICE DE IMAGENS

**Figura 1** – Alterações necessárias adquiridas pelas células malignas. Adaptado de (Hanahan et al., 2000)..... 14

**Figura 2** – Cascata metastática. Adaptado de (Allon et al., 2014) ..... 32

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

COX – Ciclo-oxigenase

DNA – Ácido desoxirribonucleico

GF – Fator de crescimento

IFN – Interferão

IL – Interleucina

MMP – Metaloproteinases da matriz

NF-κB – Fator de transcrição κB

OPG – Osteoprotegerina

PG – Prostaglandina

PMN – Leucócitos polimorfonucleares

PTHrP – Péptido relacionado com a hormona paratiroideia

RANK – Recetor ativador do fator nuclear-κB

RANKL – Sinalizador do recetor ativador do fator nuclear-κB

STAT – Transdutor do sinal e ativador da transcrição

TGF – Fator de crescimento transformante

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

## **INTRODUÇÃO:**

Os cancros são doenças que partilham características comuns, envolvendo alterações dinâmicas no genoma (Hanahan & Weinberg, 2000). Geralmente, é um processo de desenvolvimento lento, que se inicia numa única célula, devido a um evento mutacional em genes determinantes, e que, posteriormente, através de alterações genéticas e epigenéticas, uma célula normal transforma-se numa célula cancerígena (Hanahan et al., 2000).

As neoplasias malignas são constituídas por células indiferenciadas, que crescem mais rapidamente, podendo invadir tecidos adjacentes e órgãos à distância, por um processo designado de metastização (Steeg, 2006).

A periodontite é uma doença infecciosa causada por micro-organismos anaeróbios gram-negativos da placa bacteriana, resultando numa inflamação das estruturas de suporte dos dentes, caracterizada pela formação de bolsas levando à reabsorção óssea (Tezal et al., 2007). A inflamação leva à libertação de citocinas inflamatórias, prostaglandinas, fatores de crescimento e enzimas (Tezal et al., 2007). Estes mediadores inflamatórios estão também associados ao desenvolvimento do cancro, podendo atrair células tumorais (Tezal et al., 2007).

Na presente monografia, pretendeu-se fazer uma abordagem, do ponto de vista teórico, da informação disponível na literatura sobre lesões metastáticas no periodonto.

# DESENVOLVIMENTO

## 1 CANCRO

### 1.1 Definição:

Os cancros são doenças que partilham características comuns, que envolvem alterações dinâmicas no genoma (Hanahan et al., 2000). Estes são classificados relativamente ao tecido primário de origem, e o prognóstico é determinado pela sua tipologia e pelo estadio da doença (Pendyala, Joshi, Chaudhari, & Gandhage, 2013).

Geralmente, o cancro é um processo de desenvolvimento lento, que se inicia numa única célula, devido a um evento mutacional em genes determinantes, e que, posteriormente, através de alterações genéticas e epigenéticas, uma célula normal transforma-se numa célula cancerígena (Hanahan et al., 2000).

Atualmente, o cancro é uma das principais causas de morte em todo o Mundo, representando um dos principais problemas de Saúde Pública (Ferlay et al., 2010). Estima-se que, anualmente, sejam diagnosticados cerca de 12.7 milhões de novos casos e que, aproximadamente, 7.6 milhões de pessoas morram devido a esta doença (Kamangar, Dores, & Anderson, 2006; Ferlay et al., 2010). Os tipos de cancro mais diagnosticados são o cancro do pulmão (1.61 milhões, 12.7% do total), mama (1.38 milhões, 10.9%) e colo-retal (1.23 milhões, 9.7%) (Ferlay et al., 2010). A incidência desta doença varia consideravelmente ao longo das décadas, devido aos diferentes fatores ambientais, mudanças culturais, alterações de hábitos nutricionais, entre outros (Pinheiro et al., 2003). Em Portugal, os dados revelam um aumento da taxa de mortalidade no sexo masculino e um decréscimo no sexo feminino (Pinheiro et al., 2003).

### 1.2 Carcinogénese:

A carcinogénese é caracterizada pela acumulação de mutações em genes determinantes, nomeadamente, proto-oncogenes (genes cuja função consiste na indução da proliferação celular), genes supressores tumorais (genes que codificam geralmente proteínas que inibem a divisão celular), genes associados à regulação da apoptose e genes envolvidos na reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (Gatenby & Gillies, 2008). Um tumor

maligno é o resultado de uma série de alterações no DNA de uma célula, ou de um clone de células, resultando assim na expansão clonal de células tumorais que ganham uma maior capacidade proliferativa e perdem a sensibilidade a sinais apoptóticos (Fijneman, 2005).

A carcinogénese, processo que reflete as alterações genéticas que conduzem à progressiva transformação de células normais em células malignas, envolve três fases: a iniciação, a promoção/transformação e a progressão (Hanahan et al., 2000; Laconi, Doratiotto, & Vineis, 2008).

A iniciação é caracterizada pela interação irreversível de um carcinogénico com o DNA tecidual (Poirier, 2004). Esta lesão do DNA é necessária mas não o suficiente para a carcinogénese, uma vez que são necessários outros eventos (Barrett, 1993). Assim, danos não letais no material genético são a base da carcinogénese, podendo estes ser herdados ou adquiridos ao longo da vida, através da ação de agentes ambientais, nomeadamente compostos químicos, radiação e agentes infecciosos (Barrett, 1993).

A fase de promoção/transformação é um processo gradual e requer uma exposição prolongada do agente promotor (Gatenby et al., 2008). A promoção ocupa grande parte do período de latência da carcinogénese, sendo pelo menos parcialmente reversível (Gatenby et al., 2008).

A progressão é o processo em que as lesões precursoras ou tumores benignos se tornam malignos (Gatenby et al., 2008). A acumulação de múltiplas alterações conduz a uma progressiva transformação de células normais em células com comportamentos malignos (Gatenby et al., 2008). Podem decorrer cerca de 10 a 20 anos desde o aparecimento de uma célula iniciada até à deteção clínica do tumor (Hanahan et al., 2000; Laconi et al., 2008).

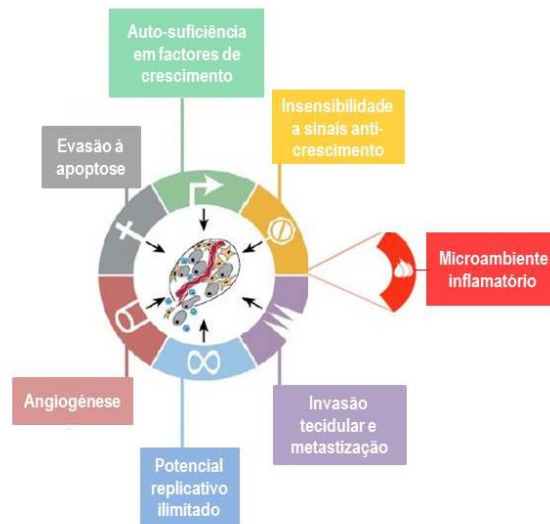
Um tumor consiste numa proliferação anormal das células, podendo ser benigno ou maligno (Hanahan et al., 2000). Geralmente, um tumor benigno cresce lentamente e permanece confinado ao seu local de origem (Valastyan & Weinberg, 2011). Histologicamente, as células de um tumor benigno são bem diferenciadas (Hanahan et al., 2000). Contrariamente ao tumor benigno, as neoplasias malignas são constituídas por células indiferenciadas, que crescem mais rapidamente, podendo invadir tecidos

adjacentes, e órgãos à distância, por um processo designado metastização (Steeg, 2006). Este processo consiste numa série de passos, entre os quais se incluem: evasão das células do tumor primário, intravasão (entrada das células no sistema linfático ou na circulação sanguínea), sobrevivência e transporte na circulação, detenção em órgãos distantes, extravasão (evasão das células da circulação), e crescimento das células para formar tumores secundários num novo órgão (Valastyan et al., 2011). A angiogénese é essencial para o crescimento de tumores primários e metastáticos (Steeg, 2006; Chaffer & Weinberg, 2011; Valastyan et al., 2011;).

Stephen Paget propôs, em 1889, que o processo metastático não ocorre por acaso, pelo contrário, certas células tumorais *seed* possuem uma afinidade de crescimento para determinados órgãos específicos *soil* (Paget, 1989). O autor conclui que o desenvolvimento de metástases só ocorre quando as *seed* e *soil* são compatíveis (Paget, 1989). Por outras palavras, Paget sugeriu que o local de metástase depende da afinidade do tumor para o microambiente (Valastyan et al., 2011). Várias explicações têm sido propostas para a seletividade do local para a metastização, incluindo características da superfície celular tumoral, resposta a fatores quimiotáticos derivados dos órgãos, adesão entre as células tumorais e componentes do órgão alvo e resposta a fatores de crescimento (GFs) específicos do tecido hospedeiro (Nicolson & Dulski, 1986; Nicolson, 1988).

As metástases são responsáveis por cerca de 90% da mortalidade associada ao cancro, no entanto, continua a ser um mecanismo ainda não completamente compreendido (Chaffer et al., 2011).

Hanahan e Weinberg descreveram as diferenças fenotípicas entre as células normais e cancerígenas (Hanahan et al., 2000). Segundo estes autores, existem seis alterações a nível celular que são essenciais para o crescimento maligno e que são comuns à maioria dos tumores (Hanahan et al., 2000). Essas alterações são: autossuficiência em GFs, insensibilidade a sinais inibidores de crescimento, evasão à apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogénese, invasão tecidual e metastização (Hanahan et al., 2000). Estudos recentes consideram que a inflamação pode ser considerada a sétima característica apresentada pelas células cancerígenas (Figura 1) (Mantovani & Pierotti, 2008; Colotta, Allavena, Sica, Garlanda, & Mantovani, 2009).



**Figura 1** – Alterações necessárias adquiridas pelas células malignas. Adaptado de (Hanahan et al., 2000)

A inflamação pode desempenhar um papel na supressão tumoral devido à estimulação de uma resposta imunitária antitumoral, mas, mais frequentemente, em determinadas condições, parece estimular o desenvolvimento de tumores (Mantovani et al., 2008). A intensidade e a natureza da inflamação pode explicar esta aparente contradição (Mantovani et al., 2008).

Richard Virchow foi a primeiro a sugerir uma ligação entre os processos inflamatórios e o desenvolvimento do cancro (Balkwill & Mantovani, 2001). Ele propôs que o cancro tem origem em locais de inflamação crónica e que, juntamente com a lesão de tecidos, conduz a um processo de carcinogénese através do aumento da proliferação (Balkwill et al., 2001).

### 1.2.1 Metastização óssea:

Os passos iniciais do desenvolvimento de metástases ósseas são similares aos das metástases para qualquer outro local (Mundy, 2002). As células tumorais primárias invadem o tecido circundante normal através da produção de enzimas proteolíticas, que atravessam as paredes dos pequenos vasos sanguíneos no tecido normal, entrando em circulação (Mundy, 2002). Posteriormente, estas células são transportadas para órgãos à distância (Mundy, 2002). Estes eventos, no processo metastáticos, têm sido descritos como ineficazes, uma vez que muitas células cancerígenas não sobrevivem aos mecanismos de vigilância do tecido hospedeiro nas fases iniciais (Mundy, 2002). As células cancerígenas, que sobrevivem a este processo, podem entrar nos canais

sinusoides da medula óssea, levando à formação de metástases ósseas (Mundy, 2002). Para que este processo aconteça, as células cancerígenas têm que possuir certas propriedades, entre as quais a capacidade de migrar através da parede sinusoidal, de invadir o estroma da medula, de gerar o seu próprio fornecimento de sangue e de percorrer a superfície óssea endosteal (Mundy, 2002). Neste local, elas estimulam a atividade dos osteoclastos ou osteoblastos, determinando assim se a metástase óssea será de origem osteolítica ou osteoblástica (Mundy, 2002).

A homeostase do osso é preservada através de um equilíbrio entre osteoclastos e osteoblastos (Hirshberg, Shnaiderman-Shapiro, Kaplan, & Berger, 2008). Os primeiros são de origem hematopoiética e são especializados na degradação da matriz óssea (Roodman, 2004). Já os segundos estão relacionados com a deposição óssea, sendo células com origem mesenquimatosa, produtoras de colagénio e de vários fatores reguladores do metabolismo ósseo (Roodman, 2004).

As células cancerígenas que metastizam no osso possuem a capacidade de alterar o mecanismo fisiológico da reabsorção e formação óssea (Hirshberg et al., 2008; Bhadage, Vaishampayan, & Umarji, 2012). As células tumorais produzem fatores de crescimento que vão controlar os osteoblastos e os osteoclastos, células responsáveis pela remodelação óssea (Roodman, 2004). Desta forma, as células tumorais induzem os osteoblastos a produzir osso anómalo e os osteoclastos a destruí-lo (Mundy, 2002).

As células tumorais secretam o péptido relacionado com a hormona paratiroideia (PTHrP) como o principal estimulador da osteoclastogénese (Roodman, 2004). Adicionalmente, as células tumorais produzem outros fatores que aumentam a formação de osteoclastos, incluindo a interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e fator estimulador das colónias de macrófagos (M-CSF) (Roodman, 2004). Estes fatores aumentam a expressão do sinalizador do recetor ativador do fator nuclear-kB (RANKL), que atua diretamente nos precursores dos osteoclastos quando ligado ao recetor ativador do fator nuclear-kB (RANK) de modo a induzir a formação de osteoclastos e a reabsorção óssea (Roodman, 2004). O processo da reabsorção óssea liberta fatores, tais como o fator de crescimento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFs), fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e proteínas morfogénicas ósseas (BMPs) que aumentam a produção do PTHrP pelas

células tumorais, assim como de GFs que aumentam o crescimento tumoral (Roodman, 2004). Esta relação simbiótica aumenta ainda mais a destruição óssea e o crescimento tumoral (Roodman, 2004).

A osteoprotegerina (OPG), produzida pelos osteoblastos, irá regular a ligação RANKL-RANK ao ligar-se ao RANKL e ao impedir a ligação ao seu recetor, diminuindo assim a atividade osteoclástica, o que conduz a um predomínio da atividade osteoblástica e consequente deposição óssea (Mundy, 2002).

Por vezes, as células tumorais induzem mais a função dos osteoclastos e, outras vezes, a dos osteoblastos (Roodman, 2004). Embora o cancro da mama e da próstata sejam os que metastizam mais frequentemente no osso, o resultado final da metastização de cada um é bastante diferente (Mundy, 2002).

As células tumorais do cancro da mama produzem fatores que podem induzir direta e indiretamente a formação de osteoclastos (Roodman, 2004). Por sua vez, a reabsorção óssea pelos osteoclastos liberta GFs a partir da matriz óssea que estimulam o crescimento tumoral e a destruição óssea (Roodman, 2004). As células cancerígenas osteolíticas podem segregar proteases que quebram o RANKL e, assim, tornam-se ainda mais ativas, ativando, consequentemente, os osteoclastos (Hirshberg et al., 2008).

No entanto, há tipos de cancro, como o prostático, que originam com maior frequência lesões osteoblásticas e não osteolíticas (Mundy, 2002). Isto decorre da secreção, pelas células metastáticas, de determinadas citoquinas, nomeadamente a endotelina-1, que tem como efeito a indução da atividade osteoblástica e subsequente deposição de novo osso (Mundy, 2002). De qualquer modo, este processo é anormal, pelo que o novo osso formado é muito instável, caracterizando-se por uma desorganização estrutural marcada, encontrando-se num *turnover* permanente (existe um aumento concomitante da atividade osteoclástica) (Mundy, 2002). O carcinoma metastático da próstata pode segregar grandes quantidades do inibidor de OPG, atenuando assim reações osteoclásticas durante a metástase (Hirshberg et al., 2008).

### **1.3 Cancro oral:**

O cancro da cavidade oral apresenta elevadas taxas de incidência a nível mundial, verificando-se maior incidência nos países desenvolvidos (Rodrigues et al., 2009).

Embora a incidência de cancro na cavidade oral não se encontre bem documentada, uma vez que este tipo de cancro é muitas vezes incluído nos casos de cancro da orofaringe, pensa-se que é o oitavo cancro mais frequente em homens e o décimo quarto em mulheres, representando cerca de 3% dos casos de cancro (Camargo Cancela et al., 2010; Ferlay et al., 2010; Silva et al., 2006).

O cancro oral é geralmente classificado como cancro da cavidade oral e da orofaringe (Rosebush et al., 2011). A cavidade oral inclui os lábios, mucosa oral, gengivas, palato duro, pavimento da boca e 2/3 anteriores da língua, enquanto o cancro da orofaringe inclui 1/3 da parte posterior da língua, palato mole, amígdalas e parede posterior da faringe (Rosebush et al., 2011). Cerca de 90% dos casos de cancro orais são carcinomas de células escamosas, sendo, por isso, tumores malignos derivados de células da superfície epitelial que revestem a cavidade oral e da orofaringe (Jemal et al., 2008; Rosebush et al., 2011). O carcinoma de células escamosas oral é uma doença primariamente característica de adultos (Rosebush et al., 2011). A média de idade do diagnóstico é 62 anos, e 97% dos casos ocorre em doentes com mais de 35 anos (Rosebush et al., 2011). Os homens são duas vezes mais propensos a apresentar este tipo de cancro que as mulheres (Rosebush et al., 2011). Contudo, evidências demonstram que a diferença na incidência desta neoplasia entre ambos os sexos tem vindo a diminuir, uma vez que os hábitos comportamentais das mulheres têm vindo a assemelhar-se aos dos homens, no que diz respeito à exposição a fatores carcinogénicos, como a exposição a tabaco e álcool (Rodrigues et al., 2009).

As maiores taxas de incidência ocorrem no Paquistão, Brasil, Índia e França. Anualmente, estima-se que 127.459 das mortes a nível mundial são causadas por cancro da cavidade oral, das quais 96.720 ocorrem em países desenvolvidos (Rosebush et al., 2011). A sobrevivência global aos 5 anos para todos os estadios de cancro oral é de 60%, sendo melhor para tumores localizados (82.8%), comparativamente com tumores que apresentam metástases locais (51.8%) ou à distância (27.8%) (Rosebush et al., 2011).

#### **1.4 Fatores de risco do cancro oral:**

A maioria dos especialistas acredita que o cancro oral é uma doença multifatorial e que vários são os fatores de risco associados a esta doença (Warnakulasuriya, 2010). Com base na evidência disponível, os fatores de risco conhecidos podem ser agrupados em

duas categorias: os não modificáveis e os modificáveis, sendo que este último grupo diz respeito a estilos de vida de risco (Warnakulasuriya, 2010).

Os principais fatores de risco associados ao cancro oral são o consumo excessivo de tabaco e álcool, especialmente quando consumidos em conjunto, uma vez que possuem um efeito sinérgico (Warnakulasuriya, 2010). Fatores como próteses mal-adaptadas, deficiente higiene oral e lesões de cárie também podem estar associadas ao risco de cancro oral (Pinheiro, Cardoso, & Prado, 2010).

Deste modo, existem vários fatores de risco que têm a capacidade de iniciar uma condição de inflamação crónica que pode potenciar danos no DNA (Rosebush et al., 2011). Estas alterações no DNA conduzem a alterações na expressão de certos genes envolvidos na reparação e estabilidade do mesmo (Rosebush et al., 2011).

## **2 DOENÇA PERIODONTAL:**

### **2.1 Definição:**

A periodontite é uma doença inflamatória infecciosa crónica que afeta o periodonto e que, gradualmente, destrói o osso alveolar de suporte do dente, sendo iniciada pela formação de placa bacteriana (Bascones-Martinez et al., 2011; Benedetto, Gigante, Colucci, & Grano, 2013). Esta é uma das doenças inflamatórias crónicas mais comuns que afeta a maioria da população em todo o mundo (Milasin et al., 2011). Embora a placa bacteriana seja essencial para a iniciação das doenças periodontais, a maioria dos processos destrutivos associados a esta doença devem-se a uma resposta excessiva do hospedeiro à presença bacteriana (Milasin et al., 2011).

O periodonto é uma estrutura de suporte que rodeia e sustenta os dentes e é constituído por diferentes tecidos, incluindo as gengivas, o cimento, o ligamento periodontal e o osso alveolar de suporte (Benedetto et al., 2013).

As respostas do periodonto à invasão bacteriana, de uma forma geral, podem manifestar-se através de gengivite e de periodontite (Genco & Williams, 2010).

A inflamação inicial dos tecidos periodontais deve ser considerada como um mecanismo de defesa fisiológico e não um processo patológico (Genco et al., 2010). A apresentação clínica da doença nesta fase inclui a existência de placa bacteriana e inflamação gengival (Genco et al., 2010). Se a placa bacteriana não for removida, torna-se patológica (Genco et al., 2010).

A gengivite é considerada a fase inicial e reversível da doença, existindo uma inflamação superficial da gengiva, onde, apesar das alterações patológicas, o epitélio de união mantém-se unido ao dente, não havendo perda de inserção do tecido conjuntivo (Genco et al., 2010; Milasin et al., 2011).

A gengivite precede o início da periodontite quando as alterações patológicas verificadas na gengivite progridem, contudo, nem todos os casos de gengivite evoluem para periodontite (Milasin et al., 2011). A razão pela qual isto acontece é que a acumulação de placa bacteriana não é por si só necessária para o desenvolvimento de

periodontite, sendo também necessário haver suscetibilidade por parte do hospedeiro e fatores ambientais (Bascones-Martinez et al., 2011).

A primeira manifestação clínica da doença periodontal é o aparecimento de bolsas periodontais que ocorre devido à destruição das fibras de colagénio, propiciando um nicho favorável para a colonização bacteriana (Bascones-Martinez et al., 2011; Preshaw et al., 2012). A inflamação leva à libertação de citoquinas inflamatórias, PGs, GFs e enzimas (Tezal et al., 2007). Estes mediadores inflamatórios estão também associados ao desenvolvimento do cancro, podendo atrair células tumorais (Tezal et al., 2007). O desenvolvimento do processo inflamatório leva à reabsorção do osso alveolar, ocorrendo em paralelo com a progressão da perda de inserção (Preshaw et al., 2012). A inflamação não se limita apenas aos tecidos periodontais, pode tornar-se também sistémica (Milasin et al., 2011).

Nas fases iniciais, a doença é geralmente assintomática, e muitos dos doentes desconhecem este problema até que a doença progrida (Preshaw et al., 2012). A periodontite é caracterizada por eritema, edema gengival, hemorragia gengival, recessão gengival, mobilidade dentária, exsudado gengival e perda dentária (Preshaw et al., 2012). A periodontite é uma doença de progressão lenta, mas a destruição que ocorre no tecido de suporte do dente é, em grande parte, irreversível (Preshaw et al., 2012).

## **2.2 Incidência:**

A gengivite e a periodontite são condições inflamatórias crónicas que afetam cerca de 80% da população adulta mundial, sendo uma das doenças mais prevalentes da humanidade (Kim, Kim, & Camargo, 2013). A maioria dos estudos realizados nos Estados Unidos da América constataram que metade da população tem um historial de gengivite e que 14% destes sofrem de doença periodontal (Bascones-Martinez et al., 2011). A periodontite é uma doença inflamatória crónica altamente prevalente, mas em grande parte oculta (Preshaw et al., 2012). Apresenta impactos negativos e profundos sobre muitos aspetos da vida diária, assim como na qualidade de vida, afetando a confiança, a interação social e as escolhas alimentares (Preshaw et al., 2012).

Apesar da variação substancial de dados sobre a prevalência da doença periodontal, todos corroboram que a prevalência da periodontite aumenta com a idade e é maior no sexo masculino (Pihlstrom, Michalowicz, & Johnson, 2005). Também se verificou uma

maior prevalência nos países em desenvolvimento do que nos países industrializados (Pihlstrom et al., 2005). As disparidades na condição periodontal parecem estar relacionadas com os níveis sócio-econômicos (Pihlstrom et al., 2005).

A prevalência de periodontite diminuiu na Europa e Estados Unidos da América, sendo estas melhorias verificadas a nível da gengivite e periodontite leve e moderada (Hugoson & Norderyd, 2008).

### **2.3 Etiologia:**

Atualmente e devido ao resultado de pesquisas extensas, sabe-se que a doença periodontal é iniciada pela placa bacteriana, mas a severidade e progressão da doença é determinada pela resposta do hospedeiro ao biofilme bacteriano (Genco et al., 2010).

Embora a placa bacteriana seja capaz de causar danos diretos nos tecidos periodontais, é reconhecido que a resposta inflamatória à mesma produz mediadores imuno-inflamatórios, levando à destruição do tecido periodontal (Genco et al., 2010).

A resposta do hospedeiro, que é essencialmente protetora, também pode resultar em danos nos tecidos pela agressão bacteriana que é o fator determinante da gravidade da doença (Genco et al., 2010). A resposta do hospedeiro à placa do biofilme é modificada por fatores genéticos, sistêmicos e ambientais (Genco et al., 2010).

### **2.4 Patogenia:**

O hospedeiro e as bactérias no periodonto libertam produtos metabólicos que estimulam a proliferação do epitélio de união e a produção de proteinases destrutivas do tecido conjuntivo (Genco et al., 2010). As enzimas proteolíticas libertam fatores quimiotáticos que recrutam um fluxo constante de células pró-inflamatórias para o sulco gengival (Genco et al., 2010).

Os polimorfonucleares (PMN), cuja função é a destruição de bactérias, particularmente os neutrófilos, são predominantes nos estádios iniciais da inflamação gengival (Genco et al., 2010).

Os monócitos e macrófagos são ativados pelas endotoxinas bacterianas que conduzem à produção de níveis elevados de PGs (por exemplo, PGE<sub>2</sub>), ILs (por exemplo, IL-1 $\alpha$ , IL-

1 $\beta$ , IL-6), TNF- $\alpha$  e metaloproteinases da matriz (MMPs) pelas células do hospedeiro para o local da lesão (Genco et al., 2010). As MMPs são responsáveis pelo aumento da destruição das fibras de colagénio, resultando na destruição do periodonto, sendo estas o grupo mais relevante de proteinases que degradam as proteínas da matriz durante a periodontite e no turnover que se verifica na saúde periodontal (Gursoy et al., 2010). As MMPs também podem ativar citoquinas, exacerbando o processo destrutivo (Genco et al., 2010). O TNF- $\alpha$  é o principal responsável pelo aumento da atividade dos osteoclastos, resultando na reabsorção do osso alveolar (Genco et al., 2010). Os macrófagos e linfócitos T estão diretamente envolvidos na reabsorção óssea por expressarem RANKL e OPG, além de outros mediadores inflamatórios, responsáveis pela regulação da diferenciação e ativação de osteoclastos (Rodrigues et al., 2009).

O grau de destruição dos tecidos periodontais depende do equilíbrio entre os mediadores anti-inflamatórios e os mediadores inflamatórios (Genco et al., 2010). A existência de um aumento excessivo de mediadores pró-inflamatórios leva à destruição dos tecidos periodontais (Genco et al., 2010).

## **2.5 Fatores de risco:**

Determinar o risco é útil para o desenvolvimento de metodologias preventivas e para determinar estratégias para o combate global da periodontite (Genco et al., 2010). É de referir que a gravidade e progressão da doença periodontal varia de indivíduo para indivíduo (Genco et al., 2010). É importante atualizar e avaliar os fatores de risco de cada doente com regularidade, uma vez que alguns destes fatores estão sujeitos a alterações ao longo da vida (Genco et al., 2010).

Os fatores de risco e as estratégias de redução da doença periodontal, demonstrados na tabela 1, devem ser considerados quando se avalia cada doente (Genco et al., 2010). Alguns fatores de risco podem ser modificados para reduzir a suscetibilidade do doente (Genco et al., 2010). A utilização de agentes antimicrobianos como complemento do tratamento mecânico podem ser úteis no tratamento de doentes com fatores de risco associados (Genco et al., 2010).

**Tabela 1** – Fatores de risco relacionados com a doença periodontal e as estratégias de redução destes riscos. Adaptado de (Genco et al., 2010; Preshaw et al., 2012)

Riscos para a doença periodontal	Estratégias para a redução do risco
Hereditariedade	Visitas regulares ao Médico Dentista para aqueles com predisposição genética
Tabagismo	Eliminar hábitos tabágicos
Variações hormonais <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidez</li> <li>• Menopausa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer uma boa higiene oral antes da conceção para evitar complicações durante a gravidez, podendo ser necessário fazer algum tratamento para evitar resultados adversos</li> <li>• Suplementos hormonais, cálcio e outros medicamentos</li> </ul>
Doenças sistémicas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes</li> <li>• Osteoporose</li> <li>• Doenças do sistema imunitário (HIV)</li> <li>• Doenças hematológicas (neutropénia)</li> <li>• Doenças do tecido conjuntivo (Síndrome de Ehlers-Danlos e síndrome de Marfan)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulta para controlo de glicemia</li> <li>• Suplementos de cálcio e bifosfonatos</li> </ul>
Stress	Encaminhamento a um psicólogo ou psiquiatra
Deficiências nutricionais e obesidade	Suplemento nutricional e redução do peso
Medicamentos que causam aumento do volume gengival <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bloqueadores dos canais de cálcio</li> <li>• Anticonvulsivantes</li> </ul>	Substituição de medicamentos
Fatores de deficiência anatómica do osso alveolar	Correção dos defeitos anatómicos
Deficiente higiene oral	Melhorias na higiene oral

### 3 INFLAMAÇÃO

Na maioria dos casos, a resposta inflamatória é benéfica para o hospedeiro (Budhu & Wang, 2006). No entanto, quando a homeostasia do tecido é cronicamente perturbada, as interações entre as células imunes inatas e adquiridas pode ser perturbada, levando ao processo inflamatório crónico (Budhu et al., 2006). A incapacidade de desenvolver uma resposta imunológica adequada pode conduzir a uma remodelação excessiva do tecido, a uma perda da arquitetura dos tecidos com um excessivo crescimento celular, à apoptose/necrose e a alterações no DNA e proteínas envolvidas no stress oxidativo (Budhu et al., 2006). Em algumas circunstâncias, estes efeitos podem levar a um maior risco de desenvolvimento de cancro (Budhu et al., 2006).

A inflamação é um processo fisiológico de resposta a danos nos tecidos (Philip, Rowley, & Schreiber, 2004; Lu, Ouyang, & Huang, 2006).

Os patógenos bacterianos detetados pelos recetores do sistema imune inato, nomeadamente os recetores presentes nos macrófagos teciduais, induzem a produção de mediadores inflamatórios, tais como, citocinas inflamatórias, quimiocinas, PGs, leucotrienos e tromboxanos (Medzhitov, 2010; Barreto, Pereira, Costa, & Cavalcanti, 2011).

Estes mediadores inflamatórios vão atuar nos tecidos-alvo, incluindo os vasos sanguíneos locais, de maneira a induzir a vasodilatação, tornando os tecidos adjacentes permeáveis para que as células imunológicas possam atravessar e chegar ao local onde eliminarão os agentes agressores, induzindo no local a formação de pequenos vasos sanguíneos de forma a permitir o aporte de oxigénio e nutrientes para a reparação tecidual (Medzhitov, 2010; Barreto et al., 2011).

Na fase inicial da inflamação, os neutrófilos (e algumas vezes os eosinófilos) são as primeiras células a migrar para os locais de inflamação (Coussens & Werb, 2002). Com a progressão do processo inflamatório, vários outros tipos de leucócitos, linfócitos e outras células inflamatórias são ativadas e atraídas para o local de inflamação através de conjunto de vias de sinalização, envolvendo um grande número de GFs, citocinas e quimiocinas (Nathan et al., 2002). Os monócitos, que se diferenciam em macrófagos nos tecidos, são os segundos a migrar para o local da lesão tecidual, conduzidos por

fatores quimiotáticos (Coussens et al., 2002). Depois de ativados, os macrófagos são a principal fonte de GFs e citocinas, que afetam as células mesenquimais, epiteliais e endoteliais do microambiente local (Coussens et al., 2002). Os mastócitos são também importantes na inflamação aguda devido à libertação de mediadores inflamatórios, tais como, a histamina, citocinas e proteases (Coussens et al., 2002). Os neutrófilos também secretam enzimas, tais como, as MMPs, para reparação do tecido danificado (Rajah & Murray, 2008). Todas as células recrutadas para o foco inflamatório contribuem para a regeneração dos tecidos e são necessárias para manter a defesa contra a infecção (Lu et al., 2006).

No processo inflamatório, o recrutamento de leucócitos requer uma rede de comunicação entre as células infiltrantes e o tecido lesado (Whicher & Evans, 1990). Um dos principais mediadores desta rede são as citocinas (Whicher et al., 1990). Estas são normalmente designadas ILs, interferão (IFN), TNF- $\alpha$ , GF e fator de crescimento hemopoietico (HGF) (Whicher et al., 1990). Muitas citocinas têm efeitos pleiotrópicos, no entanto, algumas são geralmente consideradas como proinflamatórias, tais como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , e a IL-1 $\beta$ , enquanto que outras são associadas a efeitos anti-inflamatórios, nomeadamente, o TGF- $\beta$ 1 (Prasad & McCullough, 2013).

Diversas citocinas, IL-1 e TNF- $\alpha$ , e os GFs, induzem a produção de ciclo-oxigenase-2 (COX-2), sendo necessária para a conversão de ácido araquidónico em PGs, pois são potentes vasodilatadores, afetando deste modo a permeabilidade dos microvasos (Lu et al., 2006; Ramos-Nino, 2013).

O conceito-chave é que a inflamação é geralmente autolimitada (Coussens et al., 2002). Contudo, a desregulação de qualquer um destes fatores pode conduzir a alterações e, em última instância, a patogénese (Coussens et al., 2002).

## **4 INFLAMAÇÃO E CANCRO**

A inflamação é um processo fisiológico essencial para a função do sistema imune inato, pois é uma resposta ao dano tecidual agudo (Grivennikov, Greten, & Karin, 2010). O sistema imune reage a estímulos nocivos através de uma resposta inflamatória (Grivennikov et al., 2010). Recentemente, foi sugerido que a inflamação associada ao cancro é semelhante à observada na inflamação crónica (Ramos-Nino, 2013). Esta é cada vez mais reconhecida como uma das possíveis etiologias de vários cancros (Ramos-Nino, 2013).

Apenas uma pequena percentagem dos cancros são causados por mutações na linhagem germinativa, sendo a grande maioria (cerca de 90%) associada a mutações somáticas e fatores ambientais (Grivennikov et al., 2010). Muitas das causas ambientais e fatores de risco para cancro estão associados a algumas formas de inflamação (Grivennikov et al., 2010).

A relação entre a inflamação e cancro não é uma constatação recente (Balkwill et al., 2001). Já em 1863, Virchow constatou que os cancros tendem a ocorrer em locais de inflamação crónica (Balkwill et al., 2001). Nos últimos anos, descobriu-se que a inflamação aguda contribui para a regressão do cancro (Philip et al., 2004). No entanto, vários estudos epidemiológicos suportam a ideia que doenças inflamatórias crónicas estão frequentemente associadas ao aumento do risco para cancros (Coussens et al., 2002; Nathan, 2002). Contudo, foi somente na última década que se tornou evidente que a inflamação desempenha um papel fundamental na carcinogénese (Grivennikov et al., 2010).

Considera-se que o desenvolvimento de cancros a partir de inflamação pode ser um processo conduzido pelas células inflamatórias, bem como, por uma variedade de mediadores, incluindo citoquinas, quimiocinas, enzimas, que, em conjunto, estabelecem um microambiente inflamatório (Coussens et al., 2002). Embora esta resposta do hospedeiro possa suprimir tumores, pode também facilitar o desenvolvimento de cancros através de várias vias de sinalização (Germano, Allavena, & Mantovani, 2008).

A inflamação crónica encontra-se implicada em todas as fases da carcinogénese, tanto na iniciação, promoção como na progressão (Kundu & Surh, 2008). Uma única célula iniciada entra em proliferação de modo a produzir um clone de células mutadas que formam a massa pré-maligna, um processo geralmente designado de promoção tumoral (Kundu et al., 2008). Algumas das células pré-neoplásicas adquirem mutações adicionais e tornam-se malignas. As células tumorais em proliferação, estromais circundantes e imunes/inflamatórias infiltrantes do tumor criam um microambiente tumoral que se reflete na persistência do estado inflamatório (Kundu et al., 2008). No microambiente tumoral, vários mediadores proinflatórios participam na sinalização do complexo inflamatório, que facilita a extravasão das células tumorais através do estroma, promovendo assim a progressão do tumor (Kundu et al., 2008). A inflamação atua como um regulador da promoção e progressão tumoral através de vários mecanismos, incluindo a aceleração de progressão do ciclo celular e da proliferação celular, evasão da morte celular apoptótica e estimulação da neovascularização tumoral (Kundu et al., 2008). Entre os principais reguladores moleculares envolvidos no cancro relacionado com a inflamação, destacam-se as citocinas, quimiocinas, COX-2, PGs, recetores prostanoídes (EP 1-4), sintetase de indução de óxido nítrico (iNOS), óxido nítrico (NO) e fator de transcrição  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (Kundu et al., 2008).

Um dos mecanismos pelos quais os agentes infecciosos podem induzir a carcinogénese é através da inflamação crónica (Ramos-Nino, 2013). Além disso, a superexpressão dos mediadores inflamatórios no microambiente celular pode levar ao aumento da iniciação, promoção e progressão (Ramos-Nino, 2013). Os mecanismos pelos quais a inflamação crónica induzida pode influenciar a carcinogénese incluem o aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios, tais como citocinas, quimiocinas e espécies reativas de oxigénio e azoto, aumento de COX-2, MMPs, e fatores de transcrição pró-inflamatórios, por exemplo, NF- $\kappa$ B e transdutor do sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3), que medeiam a proliferação das células do tumor, a transformação, a metastização, a sobrevivência, invasão e angiogénese (Ramos-Nino, 2013).

Os macrófagos e outras células inflamatórias geram uma grande quantidade de GFs e citocinas que podem causar danos no DNA (Lu et al., 2006).

Algumas citocinas podem aumentar a permeabilidade vascular (Lu et al., 2006). Estas são importantes para a sobrevivência, recrutamento e colonização de células tumorais (Lu et al., 2006).

O microambiente tumoral inflamatório pode facilitar a destruição da membrana basal que é um dos processos essenciais para a invasão e migração de células tumorais (Lu et al., 2006). As citocinas, devido à sua atividade proteolítica, podem facilitar o processo metastático através da indução de MMP e collagenases, uma vez que estas degradam a membrana basal (Lu et al., 2006).

As infeções por microrganismos patogénicos podem aumentar o risco de cancro por diferentes vias: promoção de um processo inflamatório crónico, supressão do sistema imunitário e efeito direto no DNA (Mantovani, Allavena, Sica, & Balkwill, 2008).

A relação entre a inflamação e o cancro pode ser descrita por duas vias: uma extrínseca e uma intrínseca (Mantovani et al., 2008). A primeira ocorre quando existem condições inflamatórias, que, estando presentes antes da alteração maligna, podem aumentar o risco para o cancro no local da inflamação (Mantovani et al., 2008). Nesta via, a fonte pode ser uma infeção crónica, uma doença autoimune, a exposição crónica a um agente irritante, ou qualquer outra comorbilidade crónica associada a um processo inflamatório (Ramos-Nino, 2013). Alguns exemplos incluem condições inflamatórias causadas pelo refluxo gástrico e infeção pelo vírus da hepatite, que aumentam o risco de cancro gástrico e carcinoma hepatocelular, respetivamente (Mantovani et al., 2008).

A segunda é ativada por eventos genéticos que causam a neoplasia, por exemplo, a ativação de oncogenes, anormal perda ou ganho de cromossomas e inativação de genes supressores de tumores (Mantovani et al., 2008). As células transformadas por esta via produzem mediadores inflamatórios, criando um microambiente inflamatório mesmo na ausência de uma condição inflamatória subjacente (Mantovani et al., 2008). A alteração genética é a causa direta tanto da carcinogénese como da inflamação, a condição inflamatória pode conduzir à carcinogénese (Mantovani et al., 2008).

## **5 METASTIZAÇÃO NO PERIODONTO**

As células inflamatórias encontram-se envolvidas no desenvolvimento tumoral (Pendyala et al., 2013). No processo neoplásico inicial, estas células promovem a formação de tumores, produzindo um ambiente atrativo para o crescimento tumoral, facilitando a instabilidade genômica e promovendo a angiogénese (Pendyala et al., 2013). Mais tarde, durante o processo de carcinogénese, as células neoplásicas alteram os mecanismos inflamatórios de modo a facilitar a disseminação neoplásica e a metastização (Pendyala et al., 2013). Embora as respostas inflamatórias devam ser antitumorais, os doentes com cancro normalmente apresentam problemas nas respostas inflamatórias (Pendyala et al., 2013). Assim, a inflamação crónica tem sido associada a vários passos envolvidos na génese de tumores, incluindo transformação celular, promoção, a sobrevivência, a proliferação, invasão, angiogénese e metastização (Hirshberg, Leibovich, & Buchner, 1993).

A metastização é um processo complexo, uma base biológica que requer que as células tumorais ultrapassem uma sequência de barreiras (Van der Waal, Buter, & Van der Waal, 2003). Como em todos os processos metastáticos, as células tumorais destacam-se do tumor primário, espalham-se no tecido e invadem os vasos sanguíneos ou linfáticos (Van der Waal et al., 2003). A angiogénese, juntamente com uma resposta inflamatória, facilita a entrada de células na corrente sanguínea (Hirshberg et al., 2008). Após todo este processo, elas têm que se fixar na microcirculação do órgão-alvo, para depois poderem extravasar, invadindo, conseqüentemente, o órgão e proliferando dentro do tecido (Van der Waal et al., 2003).

Uma das características deste processo metastático é o movimento celular através da matriz extracelular, um processo conhecido como transição epitelial-mesenquimal (Kumar & Manjunatha, 2013). Com a diminuição da adesão intercelular, devido à falta de E-caderinas, as células dissociam-se do tumor primário e ultrapassam a membrana basal, uma vez que apresentam uma maior permeabilidade, invadindo assim os tecidos adjacentes (Hirshberg & Buchner, 1995; Hirshberg et al., 2008).

As células tumorais devem ter a capacidade de aderir e degradar os constituintes da matriz extracelular (Hirshberg et al., 1995). Quando as células tumorais aderem à matriz

extracelular, a sua propagação depende da sua capacidade de produzirem enzimas proteolíticas para degradar a matriz extracelular (Hirshberg et al., 1995). As enzimas proteolíticas, tais como colagenases e elastases, permitem a degradação da matriz extracelular pelas células tumorais e ajudam na adesão das células tumorais ao tecido gengival (Curien, Moizan, & Gerard, 2007). A proliferação e o crescimento da colónia metastática podem ser induzidos pelas próprias células do tumor e pelos produtos de dissociação dos componentes da matriz, que têm atividades promotoras de crescimento, atividades angiogénicas e quimiotáticas (Hirshberg, Leibovich, Horowitz, & Buchner, 1993).

Também é de referir que os fibroblastos e macrófagos produzem MMPs que degradam a matriz extracelular, promovendo o movimento destas células cancerígenas (Hirshberg et al., 2008).

Na circulação, a maioria das células tumorais são destruídas por fatores mecânicos e imunológicos (Hirshberg et al., 1995). Apenas um pequeno número de células, envolvidas por fibrina, sobrevive, sendo capaz de colonizar num novo local (Hirshberg et al., 1995). O reduzido fluxo sanguíneo pode aumentar a captura de células tumorais em circulação, e os depósitos de fibrina podem facilitar e reforçar a fixação de células na microcirculação (Hirshberg et al., 1995).

A passagem das células neoplásicas para o tecido gengival é facilitada pela maior permeabilidade dos vasos e pela presença de moléculas adesivas (Curien et al., 2007).

O extravasamento de células tumorais envolve a adesão ao endotélio vascular, saindo através da membrana basal (Hirshberg et al., 1995). A proliferação de células metastáticas depende dos GFs locais (Hirshberg et al., 1995).

O desenvolvimento do sistema vascular do tumor é dependente de uma variedade de fatores antiangiogénicos e pró-angiogénicos, fatores inflamatórios e fatores de coagulação (Kumar et al., 2013). Deste modo, o novo endotélio capilar estimula as células tumorais a produzirem GFs (Hirshberg et al., 1995). A hipóxia é um estímulo crucial na angiogénese e faz com que os GFs de células vasculares endoteliais não sejam sobre-regulados, fatores estes que regulam os sinais pró-angiogénicos (Kumar et al., 2013).

Os estudos clínicos demonstram que as células tumorais podem sofrer um período de latência, seguido de um rápido crescimento durante a manifestação da doença (Hirshberg et al., 1995). Assim, um grupo de tumores pode permanecer latente durante meses ou anos (Hirshberg et al., 1995). Nesse sentido, foram propostas hipóteses relativamente aos mecanismos envolvidos, incluindo os hormonais, os imunológicos e os efeitos do ciclo celular (Hirshberg et al., 1995). As células cancerígenas em latência podem persistir devido ao facto de não passarem pelo ciclo celular, não sofrendo apoptose (Hirshberg et al., 2008).

Recentemente, a relação entre a doença periodontal e o cancro tem sido sugerida em vários estudos (Pendyalala et al., 2013). A principal razão desta associação é que a inflamação é o principal fator tanto na doença periodontal como no cancro (Pendyalala et al., 2013). Hirshberg sugeriu que a inflamação desempenha um papel importante na atração de células metastáticas para a gengiva (Hirshberg et al., 1993).

O estudo do processo metastático para a gengiva é peculiar, uma vez que este local é particularmente propício para a inflamação, podendo servir como um nicho pré-metastático (Allon, Pessing, Kaplan, Allon, & Hirshberg, 2014). O ambiente inflamatório presente na gengiva pode servir como um nicho para as células metastáticas, permitindo-lhes a realização de vários processos essenciais como a angiogénese, a formação do estroma de suporte e a evasão imune (Allon et al., 2014). As citocinas, tais como a IL-1 e o TNF- $\alpha$ , que se encontram presentes na gengiva cronicamente inflamada, são conhecidas por facilitar a progressão metastática através da estimulação da angiogénese e da aceleração da formação da matriz extracelular necessária para o desenvolvimento do estroma tumoral (Allon et al., 2014). As citocinas podem também atrair ou induzir os macrófagos associados ao tumor (Allon et al., 2014). O possível papel da inflamação na distribuição das células metastáticas na gengiva tem sido considerado, no entanto, esta observação não tem sido suportada estatisticamente (Hirshberg et al., 1993; Curien et al., 2007).

Outro fator que eleva a possibilidade de metástases orais é a presença de uma extensa rede de novos capilares numa gengiva cronicamente inflamada (Bertani, Dutra, Marcucci, Costa, & Oliveira, 2009). Estes capilares possuem uma membrana basal fragmentada, sendo permeáveis pelas células tumorais (Hirshberg et al., 1995). Tal

parece ser a razão para que os doentes com doença periodontal apresentem, com maior frequência, metástases nas gengivas (Bertani et al., 2009).

Como resposta do hospedeiro aos agentes microbianos, são produzidos e ativados mediadores da inflamação como IL e MMP (Genco et al., 2010). Entre as citocinas inflamatórias, temos a IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  que são libertadas pelos fibroblastos, macrófagos, tecido conjuntivo e células do epitélio de união (Kinney et al., 2011). Enzimas derivadas do hospedeiro como a MMP-8, MMP-9 e calprotetina são libertadas por PMNs e osteoclastos, levando à degradação de tecido conjuntivo e osso alveolar (Kinney et al., 2011). E, pelo mesmo processo, verifica-se um aumento da atração das células neoplásicas para o local da inflamação (figura 2) (Allon et al., 2014).

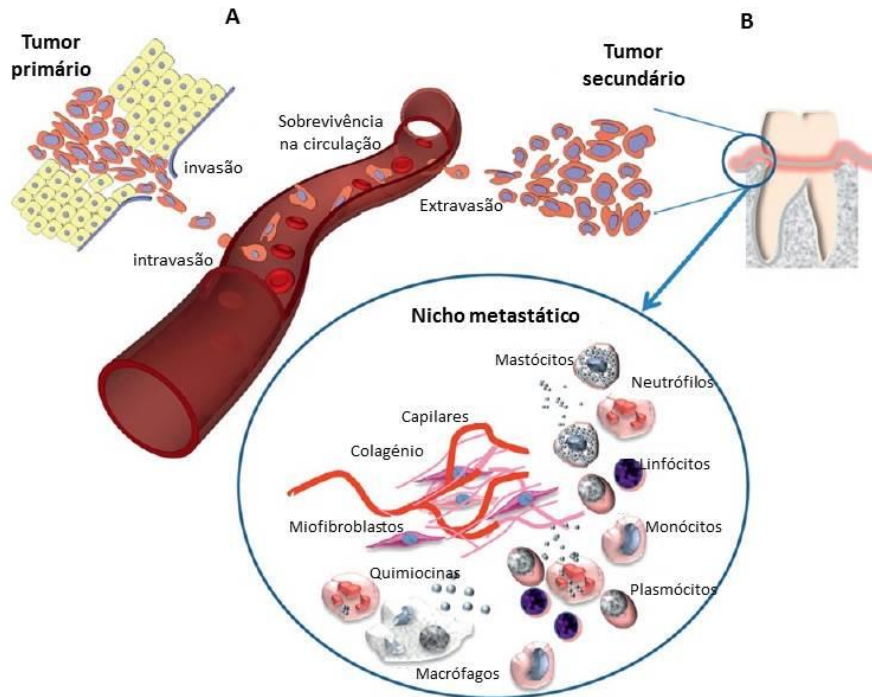


Figura 2 – Cascata metastática. Adaptado de (Allon et al., 2014)

Os mediadores inflamatórios induzem a proliferação das células tumorais, contribuindo também para a formação do estroma tumoral, aumentando, também, a resistência aos estímulos apoptóticos (Allavena & Mantovani, 2012). As enzimas proteolíticas degradam a matriz extracelular, favorecendo ainda mais a libertação de mediadores inflamatórios (Allavena et al., 2012). O fator de crescimento endotelial vascular

(VEGF), MMPs e outros fatores angiogénicos promovem a angiogénese (Allavena et al., 2012). As citocinas, devido à sua atividade proteolítica, podem facilitar o processo metastático através da indução de MMP e colagenases, já que estas degradam a membrana basal, aumentando assim a permeabilidade (Allavena et al., 2012). Deste modo, a passagem das células neoplásicas para o periodonto é facilitada pela maior permeabilidade, e a sua sobrevivência e crescimento dependem dos mediadores inflamatórios que são libertados quando existe um processo inflamatório crónico (Allavena et al., 2012).

Existem diferentes explicações plausíveis que relacionam a periodontite com o cancro (tabela 2) (Meyer, Josphipura, Giovannucci, & Michaud, 2008).

**Tabela 2** – Explicações plausíveis que relacionam a periodontite com o cancro. Adaptado de (Meyer et al., 2008)

---

A inflamação crónica induzida por agentes patogénicos periodontais serve para favorecer as células que já apresentam uma alteração inicial, conduzindo à falha do controlo celular normal e à indução do potencial carcinogénico.

As bactérias periodontais podem desempenhar um papel mais direto através de respostas inflamatórias locais e transformações carcinogénicas.

A doença periodontal crónica pode ser um indicador de problemas ao nível do sistema imunológico, sendo que uma falha da vigilância do sistema imunológico poderá conduzir ao crescimento tumor.

O aumento do risco de cancro é atribuído à observação de que a inflamação crónica periodontal pode causar danos genéticos através da produção de compostos oxidantes, tais como espécies reativas de oxigénio e azoto.

A cicatrização de feridas e a carcinogénese têm vários processos biológicos em comum.

---

A metastização para a área da cabeça e pescoço são pouco frequentes, contudo, o microambiente inflamatório pode contribuir tanto para metástases nos maxilares como para metástases gengivais (Hirshberg et al., 2008; Bertani et al., 2009). Sendo que a metastização para o osso é mais provável do que para os tecidos moles orais (Hirshberg et al., 2008). De uma forma geral, o que acontece é que estas metástases são geradas pelo desprendimento de células de outras metástases já instaladas, como por exemplo, do pulmão (Bertani et al., 2009).

No entanto, as metástases podem atingir a área da cabeça e pescoço de forma primária, uma vez que as células cancerígenas evitam a filtração a nível pulmonar e circulam através do plexo venoso vertebral (plexo de Batson) (Hirshberg et al., 2008). Por este não possuir válvulas, o aumento da pressão intratorácica pode fazer com que o fluxo de sangue seja dirigido para o plexo a partir da veia cava ou veia ázigo, evitando a veia cava inferior (Hirshberg et al., 2008). Assim, não ocorrem metástases nos órgãos abdominais e pélvicos, aumentando a distribuição das metástases na zona da cabeça e pescoço (Bertani et al., 2009).

A metastização da cavidade oral ocorre fundamentalmente por via linfática, sanguínea ou após uma intervenção cirúrgica (Bertani et al., 2009). Os ossos dos maxilares não apresentam vasos linfáticos, pelo que a única via é através da corrente sanguínea, mas os vasos linfáticos podem ser responsáveis por metástases nos tecidos moles do periodonto (Bertani et al., 2009; Siriwardena, Jayasooriya, Palitha Raynayake, & Tilakaratne, 2013). Foi sugerido que um maior aporte vascular para a região molar da mandíbula comparada com a região anterior explicaria a disseminação hematogénica nesta localização (Martín-Moro, Carretero, García, Vera, & Val, 2005).

No esqueleto, os ossos com atividade medular são os locais preferenciais para depósitos metastáticos (Hirshberg et al., 1995). As áreas hematopoiéticas nos maxilares favorecem uma deposição precoce das células tumorais (Hashimoto et al., 1987). Estes locais hematopoeticamente ativos podem atrair células metastáticas tumorais (Liuzzi, Rincón, Velázquez, & Leañez, 2009). A medula óssea contém GFs que intensifica a colonização de células metastáticas (Liuzzi et al., 2009).

O tipo de interação entre o microambiente ósseo e as células tumorais pode dar origem a metástases osteolíticas ou osteoblásticas (Hirshberg, Leibovich, & Buchner, 1994). As metástases ósseas osteolíticas são características da maioria das doenças malignas (Hirshberg et al., 1994). Mais de 90% das metástases na mandíbula têm características osteolíticas (Hirshberg et al., 1994).

Alguns casos de metástases são descobertos após uma extração dentária recente no local (Singh, Kumar, Nirwan, & Kaur, 2011). Por vezes, no momento da extração, pode ocorrer dor, e, depois da extração, pode haver dificuldade na cicatrização (Bhadage et al., 2012). Em muitos destes casos, já existia na área um tumor metastático que, antes da

extração, causava dor, edema e mobilidade dentária; e deste modo, estes sintomas podem levar o clínico a efetuar a extração dentária (Hirshberg et al., 2008; Singh et al., 2011). Os fatores locais na zona de extração podem atrair células tumorais circulantes e estas podem ficar retidas na extensa rede capilar do tecido de granulação (Hirshberg et al., 1993). Os dentes mais frequentemente envolvidos são aos pré-molares e molares inferiores (Hirshberg et al., 1993). Após extração, a maioria dos doentes apresentava um aumento de volume e dor, podendo também apresentar parestesias do lábio inferior (Hirshberg et al., 1993). No RX, era apresentada uma imagem radiotransparente assemelhando-se à patologia radicular ou periodontal (Hirshberg et al., 1993). No entanto, em alguns casos, as metástases podem desenvolver-se depois da extração dentária, visto que esta pode servir como um fator de promoção do processo metastático, sendo que o local após a extração possa favorecer a proliferação de células metastáticas (Hirshberg et al., 1993; Hirshberg et al., 2008; Singh et al., 2011). Na maioria dos casos, existe um período de latência de 2 meses entre a extração dentária e o desenvolvimento do tumor (Bhadage et al., 2012). Na análise da literatura sobre tumores metastáticos no local da extração, constatou-se que os tumores metastáticos mais frequentemente encontrados no sexo feminino foram os da mama, e no sexo masculino, os do pulmão (Hirshberg et al., 1993).

### **5.1 Idade e sexo**

A maioria dos tumores metastáticos para a região oral ocorrem em doentes com idades compreendidas entre os 40 e 70 anos, sendo que a idade média é mais elevada no sexo masculino do que no sexo feminino (Hirshberg et al., 2008; Rai & Raj, 2011; Singh et al., 2011; Allon et al., 2014).

A relação masculino/feminino é quase igual no que diz respeito às neoplasias metastáticas para a cavidade oral (Singh et al., 2011). No entanto, os locais para onde metastizam dentro da cavidade oral são diferentes (Singh et al., 2011). Para os maxilares, existe uma maior prevalência para o sexo feminino 1,1:1; para a mucosa oral, a proporção é maior no sexo masculino 2:1 (Singh et al., 2011). A diferença entre os sexos deve-se aos casos de metastização a partir de um tumor de células germinativas e coriocarcinoma, que são cancro que ocorrem com maior frequência em doentes jovens do sexo feminino (Lim et al., 2006).

Os doentes mais jovens tendem a apresentar metástases orais de tumores primários provenientes do sistema nervoso (Seoane et al., 2009).

## 5.2 Tumor primário

Quase todos os tipos de tumores malignos podem metastizar na cavidade oral (Van der Waal et al., 2003). Apesar de nenhuma neoplasia em particular favorecer a disseminação para a cavidade oral, alguns tumores primários têm maior incidência do que outros (Van der Waal et al., 2003). Tumores primários do pulmão são mais suscetíveis de metastizarem para a região oral em homens do que em mulheres, porque estes têm uma maior incidência de cancro do pulmão (Van der Waal et al., 2003).

Os locais primários mais frequentes são os do pulmão, rim, fígado e próstata, para homens; mama, órgãos genitais femininos, rins e colo-retal, para mulheres (Hirshberg et al., 2008).

No que diz respeito à prevalência do local mais comum do tumor primário pode variar consideravelmente dependendo da área geográfica (Van der Waal et al., 2003; Singh et al., 2011). Por exemplo, no caso das mulheres japonesas, o cancro primário no útero é o que mais metastiza na cavidade oral (Singh et al., 2011). A incidência de tumores metastáticos originários de cancros do pulmão, tireoide, fígado, esófago e estômago é mais frequente na China do que nos Estados Unidos (Singh et al., 2011). Já nos Países Baixos, os locais primários mais comuns foram a mama e os pulmões (Van der Waal et al., 2003).

Nos homens, o pulmão é o local primário mais comum que afeta tanto os maxilares como os tecidos moles orais, seguido pelo cancro da próstata nos maxilares e cancro renal nos tecidos moles orais (Hirshberg et al., 2008). Nas mulheres, a mama é o tumor primário mais comum que afeta os maxilares e os tecidos moles, seguido pelo cancro da glândula supra-renal nos maxilares e órgãos genitais nos maxilares e tecidos moles (Hirshberg et al., 2008).

Deve-se ter especial atenção ao cancro renal, não pelo facto de ser um dos mais comuns, mas por se disseminar mais amplamente na sua fase inicial (Van der Waal et al., 2003). O cancro do rim pode metastizar para qualquer parte do corpo, com um risco de 15% para a região da cabeça e pescoço (Sikka, Sikka, Kaur, & Shetty, 2013).

O cancro do pâncreas raramente metastiza para a cavidade oral, visto que é um tumor altamente agressivo e, deste modo, os doentes morrem antes do aparecimento de metástases orais (Hirshberg et al., 2008).

A maioria dos tumores que metastizam na cavidade oral são de origem epitelial (Tatlidil & Gözübüyük, 2011). São mais comuns os carcinomas e adenocarcinomas, que são de origem epitelial, em comparação com os sarcomas (correspondem a 17%) (Álvarez, Rodríguez, Irazu, & Sánchez-Gracián, 2006; Singh et al., 2011; Tatlidil et al., 2011; Allon et al., 2014). Carcinomas do pulmão e da mama representam a maioria de metástases para a cavidade oral, constituindo 50-56% de todos os tumores (Singh et al., 2011).

### **5.3 Cavidade oral**

A região oral é um local pouco frequente no que diz respeito à colonização de células tumorais metastáticas, sendo responsável por 1 a 1,5% de todos os tumores malignos orais, sendo geralmente, a evidência de uma doença já muito disseminada (Hirshberg et al., 2008; Akheel, Tomar, & Hussain, 2013).

As metástases orais envolvem normalmente os maxilares, correspondendo a 90% dos casos, podendo também ser encontradas nos tecidos moles orais, sendo a gengiva o local mais afetado correspondendo a 0,1%, seguido pela língua, lábios, palato, mucosa jugal e amígdalas (Carnelio, Pai, Rao, Solomon, & Ahasan, 2002; Hirshberg et al., 2008; Seoane et al., 2009; Jain, Kadian, Khandelwal, Agarwal, & Bhowmik, 2013; Allon et al., 2014). Summerlin encontrou 124 casos de metástases na região oral, sendo que a maioria destas lesões encontrava-se nos maxilares e apenas 16% eram metástases nos tecidos moles (Hirshberg et al., 1995).

Clausen y Poulsen propuseram uma série de critérios para a definição de metástases nos maxilares: a lesão deve ser localizada no osso maxilar (excluindo a possibilidade de tumor primário tanto no maxilar como na mucosa oral), a lesão deve ser confirmada histologicamente e deve identificar-se o tumor primário (Jiménez et al., 2005).

Para o diagnóstico de um tumor gengival metastático, há que ter em conta quatro critérios: conhecer o tumor primário, não haver evidência de uma extensão direta entre o tumor primário e o tumor metastático, não deve afetar ossos adjacentes e o padrão

histopatológico deve ser semelhante ao do tumor primário (Jiménez, Blanco, Arévalo, & Martínez, 2005).

Constatou-se que as metástases orais na gengiva foram significativamente mais frequentes na maxila do que na mandíbula (85,7 % VS 14,3%) (Seoane et al., 2009).

A presença de dentes parece ser um fator determinante e muito importante no que diz respeito ao desenvolvimento de metástases nos tecidos moles da região oral (Singh et al., 2011; Allon et al., 2014). Na maioria dos doentes com dentes, as lesões metastáticas foram encontradas na gengiva, enquanto que nos casos de doentes edêntulos, as metástases estavam com mais frequência distribuídas noutros locais da mucosa oral, principalmente na língua e mucosa alveolar (Rai et al., 2011; Allon et al., 2014).

#### 5.4 Quadro clínico

As metástases na cavidade oral são geralmente assintomáticas, no entanto, podem apresentar sinais e sintomas que podem conduzir a um diagnóstico errado (Hirshberg et al., 1993; Kumar et al., 2013). As metástases orais, por serem únicas, apresentam um curto tempo de evolução e um crescimento rápido, podendo causar dor local, tumefação e hemorragia, e, com menor frequência, dificuldade na mastigação e na deglutição, trismos e halitose (Hirshberg et al., 1993; Hirshberg et al., 2008; Allon et al., 2014). Com menos frequência, o doente pode apresentar dor na articulação tempero-mandibular, osteomielite nos maxilares ou nevralgia do trigémio (Bhadage et al., 2012).

Deverá ser dada especial atenção aos doentes com "síndrome do queixo dormente" ou neuropatia do nervo mentoniano, um sintoma que deve levantar suspeita de uma doença metastática na mandíbula, significando geralmente invasão óssea com envolvimento neurológico (Singh et al., 2011; Poulias, Melakopoulos, & Tosios, 2011; Kumar et al., 2013). As neoplasias que estão mais associados com este síndrome são os linfomas e carcinomas metastáticos da mandíbula (Poulias et al., 2011).

Nas fases iniciais da doença, as lesões podem não ter tradução radiológica (Hashimoto et al., 1987). As metástases podem apresentar-se como lesões radiotransparentes uniloculares, podendo confundir-se com um quisto odontogénico (Kumar et al., 2013). Aproximadamente 90% das metástases nos maxilares são osteolíticas (Hirshberg et al., 2008). Quando observadas, estas lesões são radiotransparentes com margens mal definidas e irregulares, enquanto que, nas lesões osteoblásticas, observa-se uma mistura

de lesões radiopacas e radiotransparentes (Poulias et al., 2011). Metástases provenientes do cancro da próstata formam quase sempre lesões osteoblásticas (Kumar et al., 2013). Enquanto que as metástases provenientes do cancro do rim, pulmão e mama apresentam mais frequentemente lesões osteolíticas (Kumar et al., 2013).

Nos tecidos moles orais, a apresentação clínica é geralmente a de uma massa submucosa exofítica, séssil, polipóide, firme, ou de consistência mole, eritematosa e hemorrágica (Álvarez et al., 2006; Curien et al., 2007; Hirshberg et al., 2008; Allon et al., 2014). Apenas em casos raros, a lesão aparece como uma ulceração (Hirshberg et al., 2008).

Na maioria dos casos, o exame radiográfico não apresenta qualquer alteração visto que, normalmente, não envolvem o osso alveolar, no entanto, podem existir manifestações radiológicas de erosão óssea (Lim et al., 2006; Kumar et al., 2013; Allon et al., 2014).

## **5.5 Diagnóstico**

Embora se verifique uma baixa incidência de tumores metastáticos na cavidade oral, existe um número significativo de lesões que passam despercebidas e que são de especial importância (Bhadage et al., 2012). As micrometástases raramente são detetadas pelo exame radiográfico, casos com mau prognóstico e estadio terminal da doença não chegam a ser analisados por exames clínicos e radiológicos dos maxilares (Bhadage et al., 2012).

Na maioria dos doentes, o tumor primário já tinha sido diagnosticado antes do aparecimento da lesão metastática oral (Allon et al., 2014). No entanto, o diagnóstico torna-se mais complicado quando o tumor secundário adquire algumas variações histopatológicas relativamente ao tumor primário (Munakata, Sawair, Cheng, & Saku, 2009).

Os critérios para considerar a existência de uma lesão metastática são o diagnóstico histológico do tumor primário e da lesão secundária (Rai et al., 2011).

No diagnóstico diferencial das metástases orais, devem ser consideradas lesões inflamatórias ou condições de crescimento reacionais e neoplásicas (Meng-Yi, Yin-Che, Ping-Tzu, Huan-Chang, & Chun-Liang, 2009). Dentro das lesões inflamatórias benignas ou condições de crescimento reacionais, destacam-se a hiperplasia fibrosa inflamatória, o granuloma telangiectásico e o fibroma ossificante periférico (Meng-Yi et al., 2009).

Entre lesões malignas, destacam-se os tumores malignos das glândulas salivares menor, o carcinoma de células escamosas, os sarcomas, o linfoma não Hodgkin e o carcinoma epidermóide (Martín-Moro et al., 2005; Liuzzi et al., 2009).

Alguns autores propuseram que o crescimento rápido e expansivo, característicos das metástases gengivais, podem ser utilizados como um fator diferencial (Seoane et al., 2009).

Deve ter-se especial cuidado na diferenciação de tumores malignos primários intraorais dos tumores metastáticos (Singh et al., 2011). Várias doenças malignas primárias intraorais, especialmente as das glândulas salivares, têm características histológicas semelhantes a tumores que ocorrem em órgãos distantes (Singh et al., 2011). O carcinoma papilar das glândulas salivares versus carcinoma metastático da mama; tumor de células claras das glândulas salivares versus carcinoma metastático do rim e carcinoma de células escamosas primário versus carcinoma espinocelular metastático do pulmão (Singh et al., 2011).

As lesões metastáticas podem imitar infecções odontogênicas, tais como, quistos, lesões periapicais e abscessos periodontais, levando a um diagnóstico tardio (Akhtar, Bhargava, Khan, Ahmad, & Afroz, 2007; Kumar et al., 2013; Allon et al., 2014).

A história clínica, os exames radiológicos (RX ao tórax, tomografia computadorizada, ressonância magnética) e os exames laboratoriais, são os elementos-chave para um correto diagnóstico (Rai et al., 2011). Se existir historial de lesões neoplásicas anteriores, deve obter-se todos os relatórios para análise, deve realizar-se uma biópsia incisional/excisional, ou aspirativa e um exame histopatológico (Liuzzi et al., 2009; Rai et al., 2011; Kumar et al., 2013). A tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose está a tornar-se um método reconhecido para a deteção de tumores primários desconhecidos, especialmente em situações em que outros exames imagiológicos falham na identificação da lesão primária (Hirshberg et al., 2008; Rai et al., 2011; Kumar et al., 2013). A cintilografia óssea geralmente mostra uma acumulação elevada do isótopo na área afetada (Aniceto, Peñín, Pages, & Moreno, 1990). A técnica de imunoperoxidase é utilizada com o intuito de delinear linhagens celulares específicas (Hirshberg et al., 2008). Estes tipos de marcadores séricos, embora não tenham especificidade adequada, podem ser usados em conjunto com a informação

histopatológica e a história clínica, podendo assim ser úteis para diagnosticar a origem dos tumores primários (Hirshberg et al., 2008).

A aparência osteolítica e osteoblástica das lesões também pode ser evidenciada numa ortopantomografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, no entanto, existem estudos que relatam que, em 5% dos doentes com metástases ósseas orais, os exames radiológicos não identificaram as lesões existentes (Liuzzi et al., 2009).

## 5.6 Tratamento

O tratamento de uma lesão primária e secundária deve ser individualizado em cada caso, seja para fins curativos, ou para fins paliativos (Liuzzi et al., 2009). O tratamento dos tumores metastáticos depende do grau de disseminação da neoplasia e da sua localização (Jiménez et al., 2005).

O regime de tratamento visa a melhoria da qualidade de vida, incluindo resseção local, a radioterapia e/ou a quimioterapia, mesmo no caso de a doença estar bastante disseminada (Hirshberg et al., 2008). O tratamento paliativo tem como objetivo reduzir a dor do doente e preservar a função (Carnelio et al., 2002; Kumar et al., 2013). Isto pode envolver a redução do tamanho do tumor por meio de radioterapia, quimioterapia e/ou tratamento cirúrgico, ou a combinação destes (Kumar et al., 2013; Allon et al., 2014). As modalidades atuais no tratamento das doenças metastáticas avançadas estão limitadas ao tratamento paliativo (Hirshberg et al., 1995).

A maioria dos doentes com metástases orais também apresentam metástases noutras locais visto que estes doentes já apresentam estadios avançados da doença (Van der Waal et al., 2003; Munakata et al., 2009). Se o tumor primário é recorrente ou se existe uma metastização generalizada, a lesão metastática nos maxilares deve ser tratada de forma conservadora, realizando-se um tratamento radioterapêutico paliativo, sendo que a dose e duração da irradiação depende da esperança de vida do doente (Hirshberg et al., 1995; Jiménez et al., 2005; Kumar et al., 2013). A excisão cirúrgica da metástase oral só é recomendada quando existem metástases isoladas nos maxilares (Van der Waal et al., 2003; Hirshberg et al., 2008). No entanto, quando existe uma metástase nos tecidos moles, recomenda-se excisão completa, independentemente do grau de disseminação do tumor, juntamente com radioterapia local, uma vez que esta alivia a dor, evita a perda de

função e faz com que não haja aumento do tamanho do tumor (Jiménez et al., 2005; Poulias et al., 2011).

Contudo, com o avanço dos conhecimentos e melhoria dos protocolos de tratamento, acredita-se na possibilidade de melhorar a terapêutica, possibilitando uma maior sobrevida dos doentes (Bertani et al., 2009).

A ressecção cirúrgica é realizada principalmente para controlar a dor e prevenir a hemorragia e a infecção (Sikka et al., 2013).

A radioterapia aumenta significativamente o tempo de sobrevivência, indicando que este pode ser o tratamento de primeira linha para metástases na cabeça e pescoço (Hirshberg et al., 1993; Servato, Paulo, Faria, Cardoso, & Loyola, 2013). As metástases orais são geralmente resistentes à quimioterapia (Hirshberg et al., 1993; Servato et al., 2013).

Uma intensiva combinação de quimioterapia com uma elevada dose de Metotrexato, Doxorrubicina, Cisplatina, Ifosfamida e Etoposide tem sido geralmente reconhecida como o protocolo quimioterapêutico mais potente (Carnelio et al., 2002).

Cirurgia ressectiva seguida de quimioterapia/radioterapia ou a administração do IFN- $\alpha$  e IL-2 são utilizados para reduzir a morbidade (Sikka et al., 2013). A introdução de novos agentes que atuam nas vias do VEGF, tais como, Bevacizumab e Sorafenibe, podem oferecer maior esperança de vida a doentes com metástases orais (Sikka et al., 2013). Estudos demonstraram que a utilização de terapias moleculares específicas com citocinas prolongam o tempo de sobrevivência dos doentes, sem haver progressão da doença (Sikka et al., 2013).

### **5.6.1 Bifosfonatos no tratamento de metástases ósseas**

Vários tratamentos podem ser utilizados para as metástases ósseas como a radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, bifosfonatos e radiofármacos, cujas indicações dependem de cada tumor (Vinhos, 2004). Durante os últimos 10 anos, a introdução de bifosfonatos no tratamento de metástases ósseas levou a uma marcada diminuição da frequência de complicações, melhorando assim a qualidade de vida e a evolução clínica destes doentes (Giger, Castagner, & Leroux, 2013; Tolia et al., 2014).

O osso é continuamente formado e reparado por um processo designado remodelação (Michaelson & Smith, 2005). A remodelação óssea é a atividade metabólica predominante da regulação da estrutura óssea e função durante a vida humana (Michaelson et al., 2005). Este processo envolve a reabsorção e formação do osso por uma ação coordenada dos osteoclastos e osteoblastos (Michaelson et al., 2005).

Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea, normal e patológica, mediada por osteoclastos através de vários mecanismos (Michaelson et al., 2005). Os bifosfonatos inibem diretamente a atividade dos osteoclastos por mecanismos celulares que afetam a ligação dos osteoclastos, diferenciação e sobrevivência (Michaelson et al., 2005). Também reduzem a atividade dos osteoclastos indiretamente através dos efeitos sobre os osteoblastos (Michaelson et al., 2005). A terapêutica com bifosfonatos é bastante utilizada em doentes com disfunções ósseas, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida dos doentes (Michaelson et al., 2005). No entanto, apesar da importante aplicabilidade destes, tem que se ter em consideração os efeitos adversos resultantes desta terapia (Michaelson et al., 2005).

A osteonecrose da mandíbula pode surgir como uma complicação do tratamento com bifosfonatos (Siddiqi, Payne, & Zafar, 2009). A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso, resultante de fatores sistémicos e locais que comprometem a vascularização óssea (Nase & Suzuki, 2006). Os mecanismos pelos quais os bifosfonatos causam osteonecrose não estão totalmente esclarecidos (Siddiqi et al., 2009).

## **5.7 Prognóstico**

Em 25% dos casos, as metástases orais são a primeira indicação de uma disseminação metastática e, em 23% dos casos, são a primeira manifestação de cancro primário de origem desconhecida (Rai et al., 2011). A maior parte dos tumores do fígado, rim e pulmão podem não ter manifestações clínicas no seu estadio inicial e, portanto, as metástases orais podem indicar o local do tumor primário (Rai et al., 2011).

O tempo médio entre o diagnóstico do tumor primário e a deteção de metástases orais é de aproximadamente 40 meses (Hirshberg et al., 2008). Algumas metástases orais por vezes podem aparecer após 10 ou mais anos após o diagnóstico e tratamento do tumor

primário, o que pode indicar uma latência da micrometástase (Hirshberg et al., 2008; Allon et al., 2014).

Na maioria dos casos, o prognóstico é mau, com um tempo médio de sobrevivência de cerca de 7 meses, com diferenças não significativas entre os vários locais orais (Hirshberg et al., 2008; Allon et al., 2014). A taxa de mortalidade é superior a 90% em 5 anos (Sikka et al., 2013). Não há dados estatísticos sobre a sobrevivência de doentes com metástases gengivais, provavelmente devido ao facto de só existirem relatos de casos isolados ou por apenas existirem pequenas séries de casos disponíveis (Seoane et al., 2009).

Em relação ao prognóstico, não foi encontrada nenhuma ligação com a idade, sexo, local do tumor primário, local da metástase e tipo de tratamento, isto pode ser explicado pelo estadio avançado da doença no momento do diagnóstico e/ou do número limitado de casos nos estudos existentes (Servato et al., 2013).

## **5.8 O papel do Médico Dentista no diagnóstico de lesões orais metastáticas**

Um dos problemas de saúde pública é o cancro oral, que é uma doença de alta incidência no mundo, sendo que a prevenção e o diagnóstico precoce são as melhores formas de reverter esta situação (Santos, Batista, & Cangussu, 2010).

É importante que o Médico Dentista saiba identificar lesões ainda em estadios iniciais e proceda ao encaminhamento do doente a outros profissionais de saúde (Pinheiro et al., 2010). Torna-se, assim, fundamental a interação entre o Médico Dentista e outras especialidades da medicina, devendo a sua atuação ter uma base multidisciplinar (Pinheiro et al., 2010).

O diagnóstico precoce das lesões metastáticas é um fator crucial que determina o sucesso do tratamento, sendo que, uma das razões mais importantes para a alta taxa de mortalidade e baixa taxa de sobrevivência é o diagnóstico tardio (Gjurcheski & Popovic-Monevska, 2012). O diagnóstico precoce é dificultado pelo facto das lesões iniciais não apresentarem sinais nem sintomas patognomónicos, não sendo valorizadas pelo próprio indivíduo nem pelos Médicos Dentistas (Santos et al., 2010).

Embora se tenha verificado melhorias na deteção de lesões precoces, devido aos novos métodos e testes de rastreio, a falta de medidas de prevenção e de deteção precoce do cancro oral por Médicos Dentistas é um problema a nível mundial (Gjurcheski et al., 2012).

O pouco conhecimento sobre a doença, o medo do diagnóstico e as dificuldade de acesso ao sistema de saúde são as principais causas do diagnóstico tardio da doença (Santos et al., 2010). Os Médicos Dentistas são fundamentais no diagnóstico precoce de cancro oral e devem ter consciência desta responsabilidade, visto que o tratamento precoce indica um melhor prognóstico (Santos et al., 2010).

## **CONCLUSÃO:**

A periodontite é uma doença infecciosa causada por micro-organismos anaeróbios gram-negativos da placa bacteriana, resultando numa inflamação das estruturas de suporte dos dentes, caracterizada pela formação de bolsas levando à reabsorção óssea. A inflamação leva à libertação de citocinas inflamatórias, prostaglandinas, fatores de crescimento e enzimas. Estes mediadores inflamatórios estão também associados com o desenvolvimento do cancro, podendo atrair células tumorais. Os fatores locais do ambiente inflamatório podem favorecer a atração de células tumorais.

As células inflamatórias encontram-se envolvidas no desenvolvimento tumoral. No processo neoplásico inicial, estas células promovem a formação de tumores, produzindo um ambiente adequado para a crescimento tumoral, facilitando a instabilidade genómica e promovendo a angiogénese. Mais tarde, durante o processo de carcinogénese, as células neoplásicas alteram os mecanismos inflamatórios de modo a facilitar a disseminação neoplásica e as metástases. Embora as respostas inflamatórias devam ser antitumorais, os doentes com cancro normalmente apresentam problemas nas respostas inflamatórias. Assim, a inflamação crónica tem sido associada a vários passos envolvidos na génese de tumores, incluindo transformação celular, promoção, sobrevivência, proliferação, invasão, angiogénese e metastização.

Como resposta do hospedeiro aos agentes microbianos, são produzidos e ativados mediadores da inflamação como interleucinas e metaloproteinases. Os mediadores inflamatórios induzem a proliferação das células tumorais, contribuindo também para a formação do estroma tumoral, aumentando, também, a resistência aos estímulos apoptóticos. As enzimas proteolíticas degradam a matriz extracelular, favorecendo ainda mais a libertação de mediadores inflamatórios. O fator de crescimento endotelial vascular, metaloproteinases e outros fatores angiogénicos promovem a angiogénese. As citocinas, devido à sua atividade proteolítica, podem facilitar o processo metastático através da indução de metaloproteinases e colagenases, uma vez que estas degradam a membrana basal, aumentando assim a permeabilidade. Deste modo, a passagem das células neoplásicas para o periodonto é facilitada pela maior permeabilidade, e a sua sobrevivência e crescimento dependem dos mediadores inflamatórios que são libertados quando existe um processo inflamatório.

Embora seja um acontecimento raro, o microambiente inflamatório pode contribuir tanto para o desenvolvimento das metástases nos maxilares como das metástases gengivais. Sendo que a metastização para o osso é mais provável do que para os tecidos moles orais.

A gengiva é um local particularmente propício para a inflamação, podendo servir como um nicho pré-metastático, esta parece ser a razão pela qual os doentes com doença periodontal apresentam, com maior frequência, metástases nas gengivas, embora seja um acontecimento raro.

No esqueleto, os ossos com atividade medular são os locais preferenciais para depósitos metastáticos. As áreas hematopoiéticas nos maxilares favorecem uma deposição precoce das células tumorais. Estes locais hematopoieticamente ativos podem atrair células metastáticas tumorais. A medula óssea contém fatores de crescimento que intensifica a colonização de células metastáticas.

As metástases orais são caracterizadas pelo rápido crescimento, dor e parestesia. O tratamento das metástases orais é geralmente paliativo, tendo como objetivo reduzir a dor e preservar a função oral. O prognóstico é particularmente mau, apresentando uma sobrevivência esperada de menos de um ano.

É importante que o Médico Dentista saiba identificar lesões ainda em estádios iniciais e proceder ao encaminhamento do doente a outros profissionais de saúde. Torna-se, assim, fundamental a interação entre o Médico Dentista e outras especialidades da medicina, devendo a sua atuação ter uma base multidisciplinar.

Quando um tumor maligno é diagnosticado, a promoção da higiene oral e do controlo da inflamação periodontal podem assim reduzir a incidência de metástases orais.

Devem ser desenvolvidos novos estudos que clarifiquem o processo de metastização no periodonto. No entanto, como é um acontecimento raro, não se têm efetuado investigações nesta área.

**BIBLIOGRAFIA:**

Akheel, M., Tomar, S. S., & Hussain, S. M. D. J. (2013). Metastatic oral soft-tissue lesions: An incidental finding in four cases. *South Asian Journal of Cancer*, 2(3), 212-213. doi: 10.4103/2278-330X.114132

Akhtar, S., Bhargava, R., Khan, N., Ahmad, Z., & Afroz, N. (2007). Metastatic Mandibular Adenocarcinoma. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 8(2), 196-198.

Allavena, P., & Mantovani, A. (2012). Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. *The Journal of Translational Immunology*, 167(2), 195-205. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04515.x

Allon, I., Pessing, A., Kaplan, I., Allon, D. M., & Hirshberg, A. (2014). Metastatic Tumors to the Gingiva and the Presence of Teeth as a Contributing Factor: A Literature Analysis. *Journal of Periodontology*, 85(1), 132-139. doi: 10.1902/jop.2013.130118

Álvarez, C. Á., Rodríguez, B. I., Irazu, S. P., & Sánchez-Gracián, C. D. (2006). Metástasis gingival de adenocarcinoma de colon. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, 11(1), E85-E87, Disponível a 4 de junho, 2014 às 20:54 em [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1698-69462006000100019&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1698-69462006000100019&script=sci_arttext)

Aniceto, G. S., Peñín, A. G., Pages, R. M., & Moreno, J. J. M. (1990). Tumors metastatic to the mandible: Analysis of nine cases and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(3), 246-251. doi: 10.1016/0278-2391(90)90388-I

Balkwill, F., & Mantovani, A. (2001). Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet*, 357(9255), 539-545. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0

Barreto, R. C., Pereira, G. A. S., Costa, L. J., & Cavalcanti, H. R. B. B. (2011). O Duplo Papel da Inflamação no Surgimento das Lesões Cancerígenas. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 14(4), 107-114. doi: 10.4034/RBCS.2010.14.04.15

- Barrett, J. C. (1993). Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Environmental Health Perspectives*, *100*, 9-20. doi: 10.1289/ehp.931009
- Bascones-Martinez, A., Matesanz-Perez, P., Escribano-Bermejo, M., González-Moles, M. Á., Bascones-Ilundain, J., & Meurman, J. H. (2011). Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, *16*(6), e722-e729. doi: 10.4317/medoral.17032
- Benedetto, A., Gigante, I., Colucci, S., & Grano, M. (2013). Periodontal Disease: Linking the Primary Inflammation to Bone Loss. *Clinical and Developmental Immunology*, *2013*(2013), 1-7. doi: 10.1155/2013/503754
- Bertani, T. D., Dutra, M. E. P., Marcucci, M., Costa, C., & Oliveira, J. X. (2009). Avaliação da ocorrência de metástases no âmbito buco-maxilo-facial—levantamento bibliográfico e estudo imaginológico de caso sediado em mandíbula. *Revista do Instituto Ciências da Saúde*, *27*(3), 273-278.
- Bhadage, C. J., Vaishampayan, S., & Umarji, H. (2012). Mandibular metastasis in a patient with follicular carcinoma of thyroid. *Contemporary Clinical Dentistry*, *3*(2), 212-214. doi: 10.4103/0976-237X.96835
- Budhu, A., & Wang, X. W. (2006). The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *Journal of leukocyte biology*, *80*(6), 1197-1213.
- Camargo Cancela, M., Voti, L., Guerra-Yi, M., Chapuis, F., Mazuir, M., & Curado, M. P. (2010). Oral cavity cancer in developed and in developing countries: Population-based incidence. *Head & Neck*, *32*(3), 357-367. doi: 10.1002/hed.21193
- Carnelio, S., Pai, K., Rao, N., Solomon, M., & Ahasan, A. (2002). Metastatic osteosarcoma to the maxilla: A case report and a review of the literature. *Quintessence International*, *33*(5), 397-399.
- Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, *331*(6024), 1559-1564. doi: 10.1126/science.1203543

Colotta, F., Allavena, P., Sica, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2009). Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*, 30(7), 1073-1081. doi: 10.1093/carcin/bgp127

Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867. doi: 10.1038/nature01322

Curien, R., Moizan, H., & Gerard, E. (2007). Gingival metastasis of a bronchogenic adenocarcinoma: report of a case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 104(6), e25-e28. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.06.021

Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516

Fijneman, R. J. (2005). Genetic predisposition to sporadic cancer: how to handle major effects of minor genes? *Cellular oncology*, 27(5-6), 281-292.

Gatenby, R. A., Gillies, R. J. (2008). A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 8(1), 56-61. doi: 10.1038/nrc2255

Genco, R. J., & Williams, R. C. (2010). *Periodontal disease and overall health: a clinician's guide*. Pennsylvania: Professional Audience Communications.

Germano, G., Allavena, P., & Mantovani, A. (2008). Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine*, 43(3), 374-379. doi: 10.1016/j.cyto.2008.07.014

Giger, E. V., Castagner, B., & Leroux, J. C. (2013). Biomedical applications of bisphosphonates. *Journal of controlled release*, 167(2), 175-188. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.01.032

Gjurcheski, J., & Popovic-Monevska, D. (2012). Understanding the Role of General Dentists in the Process of Screening and Early Diagnosis of Oral Premalignant And Malignant Lesions - Brief Literature Review. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(4), 462-471. doi: 10.3889/MJMS.1857-5773.2012.0250

- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, *140*(6), 883-899. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
- Gursoy, U. K., Könönen, E., Pradhan-Palikhe, P., Tervahartiala, T., Pussinen, P. J., Suominen-Taipale, L., & Sorsa, T. (2010). Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, *37*(6), 487-493. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01563.x
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70.
- Hashimoto, N., Kurihara, K., Yamasaki, H., Ohba, S., Sakai, H., & Yoshida, S. (1987). Pathological characteristics of metastatic carcinoma in the human mandible. *Journal of oral pathology*, *16*(7), 362-367. doi: 10.1111/j.1600-0714.1987.tb00709.x
- Hirshberg, A., Leibovich, P., & Buchner, A. (1993). Metastases to the oral mucosa: analysis of 157 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *22*(9), 385-390.
- Hirshberg, A., Leibovich, P., Horowitz, I., & Buchner, A. (1993). Metastatic tumors to postextraction sites. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *51*(12), 1334-1337. doi: 10.1016/S0278-2391(10)80138-7
- Hirshberg, A., Leibovich, P., & Buchner, A. (1994). Metastatic tumors to the jawbones: analysis of 390 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, *23*(8), 337-341. doi: 10.1111/j.1600-0714.1994.tb00072.x
- Hirshberg, A., & Buchner, A. (1995). Metastatic tumours to the oral region. An overview. *European Journal of Cancer*, *31B*(6), 355-360. doi: 10.1016/0964-1955(95)00031-3
- Hirshberg, A., Shnaiderman-Shapiro, A., Kaplan, I., & Berger, R. (2008). Metastatic tumours to the oral cavity – Pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncology*, *44*(8), 743-752. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.09.012
- Hugoson, A., & Norderyd, O. (2008). Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *Journal of Clinical Periodontology*, *35*(8), 338-345. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01279.x

- Jain, S., Kadian, M., Khandelwal, R., Agarwal, U., & Bhowmik, K. T. (2013). Buccal metastasis in a case of carcinoma breast: A rare case report with review of literature. *International journal of surgery case reports*, 4(4), 406-408. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.02.001
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer Statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58(2), 71-96. doi: 10.3322/CA.2007.0010
- Jiménez, J. S., Blanco, F. A., Arévalo, R. E. A., & Martínez, M. M. (2005). Metástasis en hueso maxilar superior de adenocarcinoma de esófago: Presentación de un caso clínico. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10(3), 252-257. doi: 10.1038/nm1469
- Kamangar, F., Dores, G. M., & Anderson, W. F. (2006). Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *Journal of clinical oncology*, 24(14), 2137-2150. doi: 10.1200/JCO.2005.05.2308
- Kim, J. J., Kim, C. J., & Camargo, P. M. (2013). Salivary biomarkers in the diagnosis of periodontal diseases. *Journal of the California Dental Association*, 41(2), 119-124.
- Kinney, J. S., Morelli, T., Braun, T., Ramseyer, C. A., Herr, A. E., Sugai, J. V., ... Giannobile, W. V. (2011). Saliva/Pathogen Biomarker Signatures and Periodontal Disease Progression. *Journal of Dental Research*, 90(6), 752-758. doi: 10.1177/0022034511399908
- Kumar, G., & Manjunatha, B. (2013). Metastatic tumors to the jaws and oral cavity. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 17(1), 71-75. doi: 10.4103/0973-029X.110737
- Kundu, J. K., & Surh, Y. J. (2008). Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutation Research*, 659(1-2), 15-30. doi: 10.1016/j.mrrev.2008.03.002
- Laconi, E., Doratiotto, S., & Vineis, P. (2008). The microenvironments of multistage carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*, 18(5), 322-329. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.03.019

- Lim, S. Y., Kim, S. A., Ahn, S. G., Kim, H. K., Kim, S. G., Hwang, H. K., ... Yoon, J. H. (2006). Metastatic tumours to the jaws and oral soft tissues: a retrospective analysis of 41 Korean patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(5), 412-415. doi: 10.1016/j.ijom.2005.12.001
- Liuzzi, J., Rincón, N., Velázquez, Y., & Leañez, L. (2009). Tumor de cavidad oral como primera manifestación de un adenocarcinoma gástrico metastásico. *Revista Venezolana de Oncología*, 21(3), 157-164.
- Lu, H., Ouyang, W., & Huang, C. (2006). Inflammation, a key event in cancer development. *Molecular Cancer Research*, 4(4), 221-233. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-05-0261
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, 454(7203), 436-444. doi: 10.1038/nature07205
- Mantovani, A., & Pierotti, M. A. (2008). Cancer and inflammation: A complex relationship. *Cancer Letters*, 267(2), 180-181. doi: 10.1016/j.canlet.2008.05.003
- Martín-Moro, J. G., Carretero, J. L. C., García, E. G., Vera, J. L. C. P., & Val, D. (2005). Masa intraoral de rápido crecimiento: A propósito de un caso. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10(5), 440-443.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771-776. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006
- Meng-Yi, L., Yin-Che, L., Ping-Tzu, C., Huan-Chang, L., & Chun-Liang, T. (2009). Gingival Metastasis as the Presenting Manifestation in Hepatocellular Carcinoma. *Journal Chinese Oncology Society*, 25(4), 295-300.
- Meyer, M. S., Joshipura, K., Giovannucci, E., & Michaud, D. S. (2008). A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control*, 19(9), 895-907. doi: 10.1007/s10552-008-9163-4

Michaelson, M. D., & Smith, M. R. (2005). Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *Journal Clinical Oncology*, 23(32), 8219-8224. doi: 10.1200/JCO.2005.02.9579

Milasin, J., Jakoba, N. N., Stefanovic, D., Sopta, J., Pucar, A., Lekovic, V., & Kenney, B. E. (2011). *Inflammatory Diseases: A Modern Perspective*. Croatia: InTech.

Munakata, R., Sawair, F. A., Cheng, J., & Saku, T. (2009). Gingival metastasis of ovarian carcinoma: report of a case and review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(10), 1123-1126. doi: 10.1016/j.ijom.2009.05.003

Mundy, G. R. (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 2(8), 584-593. doi: 10.1038/nrc867

Nase, J. B., & Suzuki, J. B. (2006). Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 137(8), 1115-1119. doi: 10.14219/jada.archive.2006.0350

Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.

Nicolson, G. L., & Dulski, K. M. (1986). Organ specificity of metastatic tumor colonization is related to organ-selective growth properties of malignant cells. *International Journal of Cancer*, 38(2), 289-294. doi: 10.1002/ijc.2910380221

Nicolson, G. L. (1988). Cancer metastasis: tumor cell and host organ properties important in metastasis to specific secondary sites. *Biochimica et biophysica acta*, 948(2), 175-224. doi: 10.1016/0304-419X(88)90010-8

Paget, S. (1989). The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer metastasis reviews*, 8(2), 98-101.

Pendyala, G., Joshi, S., Chaudhari, S., & Gandhage, D. (2013). Links demystified: Periodontitis and cancer. *Dental research journal*, 10(6), 704-712.

- Philip, M., Rowley, D. A., & Schreiber, H. (2004). Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Seminars in Cancer Biology*, *14*(6), 433-439. doi: 10.1016/j.semcancer.2004.06.006
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., & Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *The Lancet*, *366*(9499), 1809-1820. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67728-8
- Pinheiro, P. S., Tyczyński, J. E., Bray, F., Amado, J., Matos, E., & Parkin, D. M. (2003). Cancer incidence and mortality in Portugal. *European Journal of Cancer*, *39*(17), 2507-2520. doi: 10.1016/S0959-8049(03)00570-7
- Pinheiro, S. M. S., Cardoso, J. P., & Prado, F. O. (2010). Conhecimentos e diagnóstico em câncer bucal entre profissionais de odontologia de Jequié, Bahia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, *56*(2), 195-205.
- Poirier, M. C. (2004). Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Nature Reviews Cancer*, *4*(8), 630-637. doi: 10.1038/nrc1441
- Poulias, E., Melakopoulos, I., & Tosios, K. (2011). Metastatic breast carcinoma in the mandible presenting as a periodontal abscess: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, *5*(265), 1-5. doi: 10.1186/1752-1947-5-265
- Prasad, G., & McCullough, M. (2013). Chemokines and Cytokines as Salivary Biomarkers for the Early Diagnosis of Oral Cancer. *International Journal of Dentistry*, *2013*, 1-7. doi: 10.1155/2013/813756
- Preshaw, P. M., Alba, A. L., Herrera, D., Jepsen, S., Konstantinidis, A., Makrilakis, K., & Taylor, R. (2012). Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, *55*(1), 21-31. doi: 10.1007/s00125-011-2342-y
- Rai, H. C., & Raj, A. C. (2011). Oral Metastasis - A Reason To Expose The Primary Site - A Short Review. *Internet Journal of Pathology*, *12*(1), Disponível a 4 de junho, 2014 às 20:50 em <http://ispub.com/IJPA/12/1/6143>

- Rajah, V., & Murray, R. Z. (2008). The duplicitous nature of inflammation in wound repair. *Wound Practice and Research*, 16(3), 122-129.
- Ramos-Nino, M. E. (2013). The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. *ISRN oncology*, 2013, 1-25. doi: 10.1155/2013/697521
- Rodrigues, A. Z., Kawata, V. K. S., Júnior, A. B. N., Sousa, S. L. S., Grisi, M. F. M., Palioto, D. B., & Júnior, M. T. (2009). Estratégias terapêuticas e potenciais alvos para modulação da resposta do paciente periodontal. *Revista Periodontia*, 19(1), 14-21.
- Roodman, G. D. (2004). Mechanisms of bone metastasis. *The New England Journal of Medicine*, 350(16), 1655-1664. doi: 10.1056/NEJMra030831
- Rosebush, M. S., Rao, S. K., Samant, S., Gu, W., Handorf, C. R., Pfeffer, L. M., & Nosrat, C. A. (2011). Oral cancer: enduring characteristics and emerging trends. *The Journal of the Tennessee Dental Association*, 91(2), 24-27.
- Santos, L. C. O., Batista O. M., & Cangussu, M. C. T. (2010). Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 76(4), 416-422. doi: 10.1590/S1808-86942010000400002
- Seoane, J., Van der Waal, I., Van der Waal, R. I., Cameselle-Teijeiro, J., Antón, I., Tardio, A., ... Diz, P. (2009). Metastatic tumours to the oral cavity: a survival study with a special focus on gingival metastases. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(6), 488-492. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01407.x
- Servato, J. P., Paulo, L. F. B., Faria, P. R., Cardoso, S. V., & Loyola, A. M. (2013). Metastatic tumours to the head and neck: retrospective analysis from a Brazilian tertiary referral centre. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 42(11), 1391-1396. doi: 10.1016/j.ijom.2013.05.020
- Siddiqi, A., Payne, A. G., & Zafar, S. (2009). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 108(3), e1-e8. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.04.027

Sikka, S., Sikka, P., Kaur, G., & Shetty, D. C. (2013). A review of histopathological and immunohistochemical parameters in diagnosis of metastatic renal cell carcinoma with a case of gingival metastasis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 9(1), 105-107. doi: 10.4103/0973-1482.110395

Silva, N. J., Summerlin, D. J., Cordell, K. G., Abdelsayed, R. A., Tomich, C. E., Hanks, ... Meyrowitz, S. (2006). Metastatic tumors in the jaws - A retrospective study of 114 cases. *The Journal of American Dental Association*, 137(12), 1667-1672.

Singh, H., Kumar, P., Nirwan, A., & Kaur, R. (2011). Possible pathogenetic mechanisms and overview of metastatic tumours to the oral cavity. *The Internet Journal of Oncology*, 8(1), Disponível a 4 de junho, 2014 às 20:53 em <http://ispub.com/IJO/8/1/12462>

Siriwardena, B. S. M. S., Jayasooriya, P. R., Palitha Raynayake, & Tilakaratne, W. M. (2013). Metastatic tumors of the oral and maxillofacial region: A retrospective analysis of 18 cases. *Merit Research Journals*, 1(1), 001-004.

Steeg, P. S. (2006). Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nature medicine*, 12(8), 895-904. doi: 10.1038/nm1469

Tatlidil, R., & Gözübüyük, M. M. (2011). Mucinous Adenocarcinoma of Lung Presenting as Oral Metastases: A Case Report and Literature Review. *Journal of Endodontics*, 37(1), 110-113. doi: 10.1016/j.joen.2010.09.008

Tezal, M., Sullivan, M. A., Reid, M. E., Marshall, J. R., Hyland, A., Loree, T., ... Scannapieco, F. A. (2007). Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 133(5), 450-454.

Tolia, M., Zygogianni, A., Kouvaris, J. R., Meristoudis, C., Margari, N., Karakitsos, P., ... Kouloulis, V. (2014). The Key Role of Bisphosphonates in the Supportive Care of Cancer Patients. *Anticancer Research*, 34(1), 23-27.

Valastyan, S., & Weinberg, R. A. (2011). Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, 147(2), 275-292. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.024

Van der Waal, R. I., Buter, J., & Van der Waal, I. (2003). Oral metastases: report of 24 cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *41*(1), 3-6. doi: 10.1016/S0266-4356(02)00301-7

Vinholes, J. (2004). Uso de Bisfosfonatos em Metástases Ósseas. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, *1*(2), 27-33.

Warnakulasuriya, S. (2010). Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival. *Oral Oncology*, *46*(6), 407-410. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.015

Whicher, J. T., & Evans, S. W. (1990). Cytokines in disease. *Clinical chemistry*, *36*(7), 1269-1281.