

# Biofilmes orais como um possível fator de risco ao câncer bucal

## *Oral biofilms as a possible risk factor for oral cancer*

### RESUMO

**Introdução:** muito se estuda a respeito dos fatores de risco associados ao câncer bucal. Fatores como fumo, álcool e radiação solar já estão bem estabelecidos, porém outros, como a influência bacteriana no desenvolvimento ou progressão de uma neoplasia ainda permanecem inexplicados. O interesse na possibilidade de relação entre bactérias e diferentes estágios do desenvolvimento do câncer aumentou desde a classificação do *Helicobacter pylori* pela OMS como um carcinógeno definitivo. Subsequentemente, ligações entre infecções e o início de câncer em vários sítios do corpo foram descobertos.

**Revisão de literatura:** esta revisão de literatura buscou demonstrar a influência da má higiene bucal, com conseqüente acúmulo bacteriano como um possível fator de risco importante ao início e desenvolvimento de neoplasias bucais, bem como correlacionar os possíveis mecanismos pelos quais as bactérias podem iniciar ou promover carcinogênese.

**Conclusões:** existem muitas evidências de que bactérias presentes da cavidade bucal e periodontopatogênicas encontram-se presentes em tecidos neoplásicos, porém, ainda não se pode afirmar que tais bactérias iniciem ou promovam carcinogênese.

**Palavras-chave:** Microbiologia; Câncer Bucal; Biofilme Dentário.

### ABSTRACT

**Introduction:** much studies regarding risk factors associated with oral cancer. Factors such as smoking and alcohol and solar radiation are well established, but others, such as bacterial influence in the development or progression of a tumor still remain unexplained. Interest in the possible relationship between bacteria and different stages of cancer development has increased since the classification of *H. pylori* by the WHO as a definite carcinogen. Subsequently, links between infection and the onset of cancer in various sites in the body were discovered.

**Review of literature:** this literature review attempts to show the influence of poor oral hygiene, with consequent bacterial accumulation as a possible important risk factor for the initiation and development of mouth cancer, and correlate the possible mechanisms by which bacteria can initiate or promote carcinogenesis.

**Conclusion:** there is much evidence that bacteria in the oral cavity and periodontopathic are present in tumor tissue, however, still can not affirm that these bacteria initiate or promote carcinogenesis.

**Keywords:** Microbiology; Mouth Neoplasms; Dental Plaque.

Francisco Isaak Nicolas Ciesielski\*  
Éder Ricardo Biasoli\*\*  
Marcelo Coelho Goiato\*\*\*  
João Paulo De Carli\*\*\*\*  
Solnete Oliveira da Silva\*\*\*\*\*  
Maria Salete Sandini Linden\*\*\*\*\*  
Micheline Sandini Trentin\*\*\*\*\*  
Glauco Issamu Miyahara\*\*\*\*\*

\* Aluno do programa de pós-graduação em Odontologia – Área de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

\*\* Professor Adjunto do Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

\*\*\* Professor Adjunto do Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

\*\*\*\* Professor Assistente da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. Doutorando em Estomatologia pela PUCPR.

\*\*\*\*\* Professora Titular da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. Doutora em Estomatologia Clínica pela PUCRS.

\*\*\*\*\* Professora Titular da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo. Doutora em Implantodontia pela SL Mandic.

\*\*\*\*\* Professora Adjunta da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo.

\*\*\*\*\* Professor Adjunto do Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP.

### Endereço de correspondência:

João Paulo De Carli  
Rua Bento Gonçalves, 967/204, Centro  
99010-010 Passo Fundo/RS  
Fone: (54) 3311-4357  
E-mail: joaoestomatologia@yahoo.com.br  
Enviado: 25/11/2009.  
Aceito: 15/3/2010

## INTRODUÇÃO

A cada ano, aproximadamente 14.200 casos de câncer bucal são diagnosticados no Brasil. Acima de 90% destes tumores malignos são carcinomas de células escamosas (CCE). Apesar de avanços na cirurgia, radio e quimioterapia, a taxa de sobrevivência em cinco anos é de 54%, uma das mais baixas dos principais sítios de câncer, e esta taxa não tem melhorado significativamente nas recentes décadas<sup>1-2</sup>. Ainda, a Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê um contínuo aumento mundial no câncer bucal nas próximas décadas<sup>3</sup>.

Deteção precoce seguida por tratamento apropriado aumentam as taxas de cura do câncer bucal em cerca de 80% e melhoram consideravelmente a qualidade de vida pelos tratamentos minimamente extensivos e debilitantes<sup>2</sup>. Os cânceres bucais são assintomáticos em seus estágios iniciais e, apesar da acessibilidade da cavidade bucal ao exame direto, estes tumores malignos não são frequentemente detectados até os últimos estágios<sup>4-6</sup>.

Em resposta às dificuldades no tratamento efetivo do câncer bucal, pesquisas estão focando na prevenção e diagnóstico precoce. Muitos destes estudos encontraram que as lesões de CCE são colonizadas por uma microbiota alterada. Outras investigações acharam DNA bacteriano ou organismos vivos dentro de tecidos de câncer bucal. A verdadeira natureza destes relacionamentos entre bactérias bucais e câncer bucal ou esofágico está, entretanto, atualmente desconhecida<sup>7</sup>.

Pobre higiene bucal pode permitir o crescimento exagerado da microflora e alterar o equilíbrio das espécies. Além disso, a somatória do tabaco e álcool à pobre higiene bucal pode ser um fator de risco independente para câncer bucal. Higiene bucal precária, bem como as doenças periodontais estão relacionadas com o aumento no crescimento da microflora e grande aumento do número de bactérias e fungos do gênero *Candida*, e isto pode ser apontado como um fator de risco para câncer<sup>8</sup>.

A presente revisão da literatura buscou evidências de que a microflora pode ser um denominador comum que liga microrganismos com câncer bucal e, conseqüentemente, procurou conhecer quais poderiam ser os microrganismos mais frequentemente associados ao câncer de boca, bem como os mecanismos pelos quais eles poderiam iniciar ou promover carcinogênese.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Possíveis mecanismos de indução e promoção de carcinogênese mediado por bactérias*

O interesse na possibilidade de relação entre bactérias e diferentes estágios do desenvolvimento do câncer aumentou desde a classificação do *Helicobacter pylori* pela OMS como um carcinógeno definitivo (classe

1) de neoplasias gástricas. Infecção com *H. pylori* foi correlacionada com a incidência de gastrite, indicando seu envolvimento com a iniciação e promoção do adenocarcinoma gástrico num conjunto de pacientes. Esta hipótese foi subseqüentemente apoiada por numerosos estudos clínicos e em animais e, em 1994, *H. pylori* tornou-se a primeira espécie de bactérias classificada pela Agência para Pesquisa de Câncer da Organização Mundial de Saúde (IARC) como uma causa definida de câncer em humanos<sup>9</sup>.

Desde então, possíveis associações entre diferentes tipos de bactérias e câncer têm sido estudadas. Por exemplo, a associação da infecção por *Chlamydophila trachomatis* e câncer cervical invasivo; infecções por *Chlamydophila pneumoniae* tem sido ligadas tanto com linfoma maligno quanto com câncer de pulmão em pacientes masculinos; infecção por *Streptococcus bovis* e carcinoma de cólon; infecção por *Salmonella typhi* e carcinoma de vesícula biliar<sup>8</sup>.

O câncer é normalmente definido como o crescimento descontrolado de células anormais que acumularam danos suficientes ao DNA, sendo libertadas das restrições normais do ciclo celular<sup>7</sup>. Numerosos mecanismos pelos quais diferentes espécies de bactérias podem iniciar ou promover carcinogênese têm sido propostos e estão atualmente sob investigação. Estes incluem a indução de inflamação crônica por interferência, tanto direta quanto indiretamente, com ciclo celular eucariótico ou via o metabolismo de potenciais substâncias carcinogênicas<sup>8</sup>.

Várias bactérias patogênicas, especialmente aquelas que podem estabelecer uma infecção persistente, podem promover ou iniciar um crescimento anormal de células pela evasão do sistema imune ou pela supressão da apoptose. Patógenos intracelulares sobrevivem por subtrair a capacidade do hospedeiro de identificá-los como estranhos. Outras espécies, ou suas toxinas, podem alterar ciclos celulares dos hospedeiros ou estimular a produção de substâncias inflamatórias ligadas aos danos do DNA<sup>7</sup>.

A inflamação pode ter muitos efeitos no câncer. Qualquer estímulo persistente do sistema imune, incluindo irritantes químicos como amianto, sílica ou infecção por um patógeno viral ou bacteriano, é capaz de causar inflamação crônica que pode comumente durar por anos<sup>10</sup>. Mediadores inflamatórios incluindo enzimas, proteínas complementares, fatores de coagulação, fatores de crescimento, citocinas, metabólitos reativos de oxigênio e óxido nítrico, considerando que oferecem proteção pela destruição de patógenos invasores, podem inibir apoptose e melhorar a proliferação celular tanto quanto podem promover mutação e carcinogênese<sup>11-12</sup>.

As mais recentes pesquisas indicam que os mecanismos de inflamação crônica são responsáveis pela ligação entre *H.pylori* e carcinogênese. Infecção com *H.pylori*, especialmente com cepas positivas para fator de virulência *cagA*, previsivelmente causam uma resposta inflamatória, que inclui indução da expressão de cicloxigenase (COX-2) e a invasão do tecido

local por neutrófilos e fagócitos, acompanhados pela produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>13</sup>. Num primeiro estágio, o *H.pylori* provoca uma mucosa inflamada e esta gastrite pode conduzir a metaplasia intestinal atrófica, displasia e adenocarcinoma<sup>8</sup>.

Entretanto, evidências de que bactérias e leveduras podem promover carcinogênese, tanto direta quanto indiretamente, existem. O desenvolvimento de CCE compreende um processo com muitos passos que requerem danos genéticos presumidamente causados por carcinógenos exógenos e influenciado por fatores comportamentais e inflamação crônica. Danos ao DNA podem conduzir a mutação, que pode trazer a perda de função ou expressão aberrante de oncogenes e genes supressores de tumor<sup>8</sup>.

Das bactérias encontradas na microbiota bucal, sabe-se que a *P.gingivalis* pode induzir expressão de COX-2 e trazer um aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- $\alpha$  e citocinas, incluindo IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$ <sup>14</sup>. Da mesma forma, espécies periodontopáticas *Eikenella corrodens* são capazes de estimular células epiteliais humanas a produzir vários mediadores, incluindo IL-6 e IL-8 e PGE2, aparentemente via secreção de proteínas solúveis<sup>15</sup>. Também, espécies de *Candida* podem, diretamente ou em conjunto com outros agentes cancerígenos, ativar proto-oncogenes específicos e com isso iniciar o desenvolvimento de uma lesão maligna pelo composto N-nitroso-benzilmetilamina (NBMA), capaz de induzir carcinoma de esôfago e da cavidade bucal em ratos<sup>16</sup>.

Talvez a hipótese mais significativa de como as bactérias podem ser associadas ao câncer bucal refere-se à ativação de pró-carcinogênicos químicos. A maioria dos carcinógenos químicos conhecidos necessita ser metabolizada antes de interagir com macromoléculas celulares e iniciar carcinogênese em humanos. Este processo de ativação pode ser realizado pelas próprias células do hospedeiro via ação de enzimas xenobióticas-metabolizantes<sup>17</sup> ou por espécies bacterianas locais<sup>8</sup>.

Acetaldeído tem mostrado produzir efeitos mutagênicos formando adultos no DNA, ligações cruzadas de DNA, aneuploidias ou aberrações cromossômicas<sup>18</sup>. Esta reação pode não somente ser catalisada na boca de etilistas pela enzima álcool desidrogenase (ADH) do epitélio, mas também pela microflora bucal<sup>18</sup>. Um aumento no número de estudos fornece evidências para a importância destas hipóteses e, até agora, *Streptococcus*, outra das bactérias aeróbicas Gram positivas, e leveduras têm sido associadas com produção de acetaldeído<sup>19-20</sup>. Esta explicação para muitas das tendências epidemiológicas parecem na clínica certamente indicar que acetaldeído é fator chave na etiologia do câncer bucal. E então, como a microflora desempenha um papel chave na produção de acetaldeído, uma importante ligação entre microrganismos e a patogênese do álcool e do tabaco relacionado à carcinogênese parecem evidentes.

### *Interações entre bactérias e os principais fatores de risco*

Os principais fatores de risco para câncer bucal são o uso de tabaco, consumo excessivo de álcool e, como observado mais recentemente, pobre higiene bucal<sup>1</sup>. A provável ligação entre estes fatores de risco é o acetaldeído que é o primeiro metabólito do etanol<sup>9</sup>. A enzima ADH metaboliza etanol em acetaldeído, principalmente no fígado, após o consumo de álcool; entretanto, a primeira reação tem sido observada no trato gastrointestinal e na cavidade bucal<sup>21</sup>. Alguns microrganismos intestinais têm ADH e são capazes de metabolizar etanol em acetaldeído. Contudo, a ADH microbiana permite aos microrganismos produzirem energia sob condições anaeróbias por fermentação de glicose. Isto resulta em álcool endógeno como produto final. Acetaldeído tem sido detectado em amostras de endoscópios do trato gastrointestinal e na saliva após administração de etanol de pacientes em estudos e também em muitas espécies da microbiota bucal, incluindo as bactérias *Streptococcus viridans* e *Neisseria*<sup>21</sup>.

Produção de acetaldeído na saliva foi encontrada correlacionada significativamente com cigarro e álcool. Bactérias aeróbicas Gram positivas (*Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Stomatococcus*) e leveduras foram associadas com alta produção de acetaldeído em pacientes. Mais abundantes colônias microbianas foram observadas no epitélio de tecidos com câncer do que em sítios de mucosa saudável<sup>21</sup>. Isto pode explicar algumas das recidivas de doenças frequentemente vistas em pacientes tratados de câncer bucal.

Porém, os mecanismos de como a ingestão de álcool modificam a microbiota bucal ainda não são bem conhecidos. Pode ser cogitado que o consumo frequente de álcool modifica a composição do biofilme bucal e causa seleção de espécies tolerantes ao álcool, fazendo prevalecer espécies capazes de metabolizar o etanol<sup>21</sup>.

Com relação ao tabaco, ainda existem estudos que divergem quanto à possibilidade deste hábito causar alterações na composição da microbiota bucal<sup>22</sup>. Porém, pacientes que fumam exibem não somente um aumento na susceptibilidade à periodontite, mas também, mais provavelmente do que em não fumantes, exposição a severas doenças e não respondem ao tratamento<sup>23</sup>. Apesar de muitos dados conflitantes a respeito de que fumo pode não influenciar a microflora subgingival, o balanço dos dados recentes sugere fortemente que tabaco induzindo a susceptibilidade à periodontite está associado com mudança na composição da microbiota do complexo biofilme periodontal em comunidades fumantes<sup>23-24</sup>. Zambon et al.<sup>25</sup> (1996) mostraram uma alta prevalência de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas gingivalis* em fumantes; Umeda et al.<sup>26</sup> (1998) relataram um aumento do risco para colonização de *Treponema denticola* em fumantes. Hafajee & Socransky<sup>27</sup> (2005) mostraram um aumento na prevalência de oito espécies, incluindo *P. gingivalis* em fumantes ativos, enquanto Eggert et al.<sup>28</sup> (2001) mostraram uma alta na

prevalência e proporção de *T. forsythia*, *Campylobacter rectus*, *P. gingivalis* e *Peptoestreptococcus micros* (*Parvimonas micra*) nas amostras de biofilme de fumantes.

Fumantes de cigarro podem, teoricamente, aumentar o risco de infecção por bactérias patogênicas ou oportunistas por três mecanismos gerais que não são mutuamente exclusivos, podendo ocorrer simultaneamente<sup>29</sup>: tabaco induzindo mudanças fisiológicas e estruturais; tabaco induzindo aumento na virulência bacteriana; tabaco induzindo a desregulação da função imune.

Tanto nicotina quanto cotinina exibem sinergia letal com toxinas produzidas por muitos patógenos periodontais (espécies *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Fusobacterium*) em modelos animais<sup>29</sup>. Wiedman *et al.*<sup>30</sup> (2005) sugeriram que exposição ao fumo pode representar um risco para o estabelecimento de um reservatório crônico para infecção de *C. pneumoniae* dentro do epitélio respiratório. Outros grupos mostraram que exposição ao cigarro afeta o crescimento de bactérias que podem facilitar a mudança populacional nas comunidades microbianas que colonizam muitos tecidos humanos. Zonuz *et al.*<sup>31</sup> (2008) relataram que o crescimento de *Streptococcus mutans* e *S. sanguis*, duas bactérias bucais comuns, era estimulado pela fumaça do cigarro. Estado periodontal e microbiota de pacientes com periodontite são negativamente afetados pelo cigarro. Comparados aos nunca fumantes, fumantes tem bolsas periodontais mais profundas, maior destruição periodontal e maiores contagens de muitos patógenos periodontais<sup>24</sup>.

#### *Interação entre doença periodontal e câncer bucal*

Evidências apóiam uma associação entre infecções/inflamações crônicas e câncer<sup>32</sup>. Periodontite é uma doença inflamatória crônica associada com bactérias anaeróbias Gram negativas no biofilme dental e isto leva a uma destruição irreversível dos tecidos de suporte dos dentes, clinicamente detectável como bolsas periodontais e perda de osso alveolar<sup>33</sup>. Periodontite resulta numa contínua liberação de bactérias e marcadores inflamatórios na saliva e, em menor grau, no sangue. Mais do que isso, patógenos periodontais e citocinas inflamatórias viajam com saliva e sangue para tecidos afetados à distância e adversamente afetam a saúde sistêmica<sup>34</sup>. Mais importante, tratamento das infecções periodontais tem mostrado prevenir e reverter eventos adversos sistêmicos<sup>35</sup>. Estudos prévios sugerem que periodontite crônica pode ser associada com lesões bucais pré-malignas, câncer de língua e tumores por papiloma vírus humano (HPV) na base de língua<sup>34</sup>.

Num estudo envolvendo 473 pacientes (266 com CCE e 207 controles), Tezal *et al.*<sup>34</sup> (2009) encontraram forte associação entre doença periodontal e carcinomas bucais, sendo a força da associação maior na cavidade bucal, seguida da orofaringe e laringe. A associação persistia em pacientes que

nunca usaram tabaco e álcool, mas era mais forte em fumantes. Mais do que isso, este estudo sugere que o histórico de periodontite está associado com tumores pouco diferenciados na cavidade bucal.

Pobre higiene bucal pode permitir o crescimento exagerado da microflora e alterar o equilíbrio das espécies. Além disso, somando uso do tabaco e álcool, pobre higiene bucal pode, por ela mesma, ser um fator independente de risco para câncer bucal<sup>8</sup>. Infelizmente, provas evidentes de uma correlação são difíceis, como fatores socioeconômicos, uso de tabaco, consumo de álcool, nutrição e outros fatores associados com risco de câncer, normalmente confundindo-se<sup>8</sup>. Poucos estudos epidemiológicos têm sugerido que o número de dentes perdidos tem uma indicação do aumento do risco de câncer bucal<sup>8</sup>. Além disso, o risco mais baixo foi associado com aumento da escovação dental e maior frequência de consultas ao cirurgião-dentista<sup>8</sup>. Adicionalmente, um estudo preliminar indicou a associação entre doença periodontal e a presença de lesões bucais malignizáveis ou neoplásicas. Numa análise de 13.798 indivíduos acima de 20 anos, perda clínica de inserção foi considerada uma representação da severidade da doença periodontal e comparada contra três variáveis separadas: presença ou ausência de tumor, lesões malignizáveis ou outra lesão em tecido mole na cavidade bucal. Estatística descritiva sugere associação entre doença periodontal e risco para lesões malignizáveis e tumores<sup>36</sup>.

## DISCUSSÃO

Em resposta às dificuldades no tratamento efetivo do câncer bucal, pesquisas estão focando na prevenção e diagnóstico precoce. Muitos destes estudos têm achado que as lesões de CCE são colonizadas por uma microbiota alterada. Outras investigações têm achado DNA bacteriano ou organismos vivos dentro de tecidos de câncer bucal<sup>7</sup>. A verdadeira natureza destes relacionamentos entre bactérias bucais e cânceres bucais ou esofágicos é, entretanto, atualmente desconhecida.

As razões para as diferenças no padrão de colonização das espécies bacterianas nos diferentes sítios dos hospedeiros são entendidas somente em parte. Estas razões incluem diferenças em disponibilidade de nutrientes, competição entre espécies por sítios de ligação, antagonismos ou cooperação entre espécies e as diferenças na presença de receptores em diferentes tecidos que permitem a ligação por adesinas específicas possuídas pelas diferentes espécies<sup>7</sup>. Outros fatores que podem explicar parcialmente as mudanças microbianas desfavoráveis observadas nos carcinomas bucais são a resposta comprometida do hospedeiro ou a irregularidade da superfície da lesão proporcionando um *habitat* favorável. Aberrações na superfície celular das estruturas de carboidratos têm sido agora estabelecidas como uma característica universal das transformações

malignas das células e o câncer tem sido referenciado como uma doença molecular das membranas celulares glicoconjugadas<sup>37</sup>. Mais do que isso, mudanças na estrutura da superfície das células tumorais poderiam alterar a adesão de diferentes espécies de bactérias bucais. Notadamente, mesmo espécies dentro do mesmo gênero, como os *Streptococcus*, diferem em sua colonização de tecidos bucais saudáveis e cancerosos<sup>7</sup>. A alta aderência sítio-específica de bactérias envolve adesão espécie-específica que precisa de receptores de superfície celular. O papel das espécies que colonizam os tumores poderia ser causal, coincidência ou potencialmente protetora. Se a adesão ao tumor em questão é altamente sensível e específica, pode ser ideal, não somente para diagnosticar a presença de malignidade, mas também na execução da terapia adequada<sup>7</sup>.

Técnicas de PCR têm sido utilizadas para procurar o DNA de espécies bacterianas em tecidos de câncer de cabeça e pescoço. Sasaki *et al.*<sup>38</sup> (1995) encontraram sequências de DNA de *S. anginosus* em amostras de tecidos de 127 pacientes com câncer. Tecidos examinados incluíam câncer esofágico, tecido de câncer gástrico e displasia de esôfago de pacientes de câncer de esôfago. Nenhum DNA de *S. anginosus* foi encontrado em esôfagos não cancerosos ou amostras de estômago. Entretanto, o grau de infecção do *S. anginosus* em tecidos biopsiados foi muito mais óbvio em cortes displásicos e cancerosos do que em porções não cancerosas do esôfago, sugerindo que a infecção por *S. anginosus* ocorre em estágios iniciais do câncer esofágico. Os autores sugerem que *S. anginosus* pode ter um papel significativo em processos carcinogênicos de muitos casos de câncer esofágico e em muitos casos de câncer gástrico causados por inflamação. Porém, o *S. anginosus* só demonstra traços de infecção com possibilidade de câncer em região de esôfago, sendo sua infecção e associação com câncer bucal estatisticamente não significativa.

Num estudo prévio, pesquisadores examinaram em amostras de saliva não estimulada, por meio de sondas de hibridização DNA-DNA, se a contagem de 40 bactérias bucais comuns em indivíduos com lesões de CCE poderiam diferir daqueles indivíduos sem CCE (controles). Contagem de três de 40 espécies testadas, *Capnocytophaga gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* e *Streptococcus mitis* foram elevadas na saliva dos indivíduos com CCE. Quando testadas como marcadores diagnósticos, as três espécies foram encontradas prevendo 80% dos casos de câncer (sensibilidade), enquanto excluía 83% dos controles (especificidade) no grupo não correspondente. Estes achados sugerem que a alta contagem salivar de *C. gingivalis*, *P. melaninogenica* e *S. mitis* pode ser um indicador diagnóstico para CCE<sup>39</sup>. Estes achados, somados com estudos anteriores, também indicam que a presença de um CEC tem efeitos mais poderosos na microbiota salivar do que fumo ou infecção periodontal<sup>22</sup>.

Um estudo, realizado por Neeser *et al.*<sup>40</sup> (2004), analisou a ligação de uma espécie bacteriana bucal comum, *Streptococcus sanguis*, a linhagem



de células bucais saudáveis e cancerosas, com resultados que mostraram que *S. sanguis* procura se aderir mais em áreas com maior concentração de carboidratos, sendo assim, mais presente em células epiteliais esfoliadas de áreas cancerosas. Espécies bucais de *Streptococcus* isoladas de tecidos de carcinoma têm sido encontradas como capazes de promover uma resposta inflamatória. *S. anginosus* e *S. mitis* foram observados induzindo a produção de citocinas inflamatórias nas células esofageanas humanas<sup>41</sup>.

Candidíase bucal é também prevalente entre pacientes com câncer bucal. Após radioterapia e/ou quimioterapia, cepas de *Candida* não *albicans* aumentaram em número e podem ser mais patogênicas do que as de *C. albicans*, normalmente prevalentes. Muitas cepas de *Candida* têm também mostrado possuir ADH e elas podem metabolizar álcool em acetaldeído. Isto antecipa, entretanto, que de centenas de espécies microbianas na boca, muitas mais espécies individuais do que distantes investigadas podem possuir ADH<sup>21</sup>.

Espécies de *Candida* são membros da microflora, geralmente sendo comensais. Entretanto, elas são capazes de causar uma gama de infecções oportunistas, relacionadas às candidoses, especialmente importantes em pacientes idosos, debilitados ou imunocomprometidos. Infecção por *Candida* tem sido associada com desenvolvimento de câncer na cavidade bucal desde que foi encontrada como causa de leucoplasia bucal e correlacionada com displasia bucal epitelial<sup>8</sup>.

Tem-se sugerido que o biofilme dental poderia atuar como um reservatório de *S. anginosus* que parece frequentemente infectar carcinomas bucais e esofágicos<sup>42</sup>. A sugestão de que bactérias bucais podem passar por meio do tecido mucoso para dentro de uma massa tumoral não é surpreendente; bactérias originadas da boca têm previamente sido apresentadas, infectando sistemicamente e podem translocar para dentro de linfonodos<sup>43</sup>. Estudos realizados para procurar espécies bacterianas intratumorais em carcinomas de trato digestivo superior detectaram uma ampla faixa de bactérias aeróbias e anaeróbias, incluindo *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* e espécies de *Streptococcus*<sup>44</sup>. Também outro estudo correlacionado por meio de métodos independentes de cultura detectou *S. anginosus*, *Streptococcus Mitis* e *Treponema denticola*<sup>45-46</sup>. A maioria destas bactérias intratumorais é de espécies conhecidas por habitar a boca humana e poderiam muito bem ser originada da cavidade bucal.

Um teste de triagem para o câncer bucal com base na contagem salivar de espécies bacterianas é interessante. Atualmente, a saliva atende a demanda para um método barato, não invasivo e de fácil auxílio diagnóstico para doenças bucais e sistêmicas, e para avaliação de comportamentos de risco como o tabaco e o álcool. Embora a colonização de certas espécies bacterianas possam ser coincidentes com as condições favoráveis forne-

cidas pelo CCE, o aumento do número de certas espécies salivares pode ser clinicamente útil se demonstrar ser um sinal de câncer bucal e se a sensibilidade e especificidade forem melhoradas<sup>7</sup>.

## CONCLUSÕES

- o câncer bucal é uma doença letal com o aumento da incidência que não pode ser inteiramente explicado pelos tradicionais fatores de risco. Há evidências que sugerem que ligações epidemiológicas e etiológicas entre infecção microbiana na cavidade bucal e câncer bucal possam existir;
- talvez, mais compelidas sejam as indicações do que a ativação de substâncias pró-carcinogênicas pela microflora bucal; especificamente, a conversão do etanol em acetaldeído pode ser um importante fator etiológico.

## REFERÊNCIAS

1. Canto MT, Devesa SS. Oral cavity and pharynx cancer incidence rates in the United States 1975–1998. *Oral Oncol* 2002; 38:610-7.
2. Silverman S. Oral Cancer. *Semin Dermatol* 2001; 13:132-7.
3. World Health Organization: World Health Report. Geneva; 1996.
4. Alfano MC, Horowitz AM. Professional and community efforts to prevent morbidity and mortality from oral cancer. *J Am Dent Assoc* 2001; 24S-29S.
5. Holmes JD, Dierks EJ, Homer LD, Potter BE. Is detection of oral and oropharyngeal squamous cancer by a dental health care provider associated with a lower stage at diagnosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:285-91.
6. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA: Cancer J Clin* 2002; 52:195-215.
7. Mager DL. Bacteria and cancer: cause, coincidence or cure? A review. *J Trans Med* 2006; 4:14.
8. Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. Hooper SJ, Wilson MJ, Crean J. *Head Neck* 2009; 31:1228–39.
9. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133:659–72.
10. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286:G515–20.
11. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420:860–7.
12. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117:1175–83.
13. Sun WH, Yu Q, Shen H. Roles of *Helicobacter pylori* infection and cyclooxygenase-2 expression in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2809–13.
14. Kuramitsu HK, Miyakawa H, Qi M, Kang IC. Cellular responses to oral pathogens. *Ann Periodontol* 2002; 7:90–4.
15. Yumoto H, Nakae H, Yamada M. Soluble products from *Eikenella corrodens* stimulate oral epithelial cells to induce inflammatory mediators. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16:296–305.
16. Fong LY, Lui CP, Ng WL, Newberne PM. The effect of N-nitrosodimethylamine and N-nitroso-N-benzylmethylamine on [3H] thymidine incorporation into the DNA of human buccal epithelial cells. *Glycobiology* 1995; 5:97-104.

17. Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility – a review. *Gene* 1995; 159:113–21.
18. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol* 2004; 39:155–65.
19. Homann N, Tillonen J, Meurman JH. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21:663–8.
20. Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P. Acetaldehyde production from ethanol by oral *Streptococci*. *Oral Oncol* 2007; 43:181–6.
21. Meurman JH, Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer. *Acta Odontol Scand* 2008; 66:321-6.
22. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Trans Med* 2005; 3:27.
23. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors – tobacco smoking. *J Clin Periodontol* 2005; 32(Suppl 6):180-95.
24. Gomes SC, Piccinin FB, Oppermann RV, Susin C, Nonnenmacher CI, Mutters R, et al. Periodontal status in smokers and never-smokers: clinical findings and real-time polymerase chain reaction quantification of putative periodontal pathogens. *J Periodontol* 2006; 77(9):1483-90.
25. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996; 67(10 Suppl):1050-4.
26. Umeda M, Chen C, Bakker I, Contreras A, Morrison JL, Slots J. Risk indicators for harboring periodontal pathogens. *J Periodontol* 1998; 69(10):1111-8.
27. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000 2005; 38:135-87.
28. Eggert FM, McLeod MH, Flowerdew G. Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice. *J Periodontol*. 2001; 72(9):1210-20.
29. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tobacco Induced Diseases* 2008; 4:12.
30. Wiedman JA, Kaul R, Heuer LS, Thao NN, Pinkerton KE, Wenman WM. Tobacco smoke induces a persistent, but recoverable state in *Chlamydia pneumoniae* infection of human endothelial cells. *Microb Pathog* 2005; 39(5–6):197-204.
31. Zonuz AT, Rahmati A, Mortazavi H, Khashabi E, Farahani RM. Effect of cigarette smoke exposure on the growth of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis*: an *in vitro* study. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(1):63-7.
32. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454:436–44.
33. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:727–52.
34. Tezal M, Sullivan MA, Hyland A, Marshall JR, Stoler D, Reid ME, et al. Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(9):2406–12.
35. D’Aiuto F, Parkar M, Andreou G. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83:156-60.
36. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol* 2005; 76:406–10.
37. Hakomori S. Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo (glyco) lipid metabolism. *Cancer Res* 1996; 56:5309-18.
38. Sasaki H, Igaki H, Ishizuka T, Kogoma Y, Sugimura T, Terada M. Presence of *Streptococcus* DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. *J Cancer Res* 1995; 86:791-4.

39. Mager DL, Ximenez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J Clin Periodontol* 2003; 30:644-54.
40. Nesser JR, Grafstrom RC, Woltz A, Brassart D, Fryder V, Guggenheim B. A 23 kDa membrane glycoprotein bearing NeuNAc alpha 2-3Gal beta 1-3GalNAc O-linked carbohydrate chains acts as a receptor for *Streptococcus sanguis* OMZ 9 on cancers. *Cancer Sci* 2004; 95:569-74.
41. Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y. Frequent and preferential infection of *Treponema denticola*, *Streptococcus mitis*, and *Streptococcus anginosus* in esophageal infection in patients with oral cancer. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:612-6.
42. Sasaki M, Yamaura C, Ohara-Nemoto Y. *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and its infection route. *Oral Dis* 2005; 11:151-6.
43. Sakamoto H, Sasaki J, Nord CE. Association between bacterial colonization on the tumor, bacterial translocation to the cervical lymph nodes and subsequent postoperative target and non-target tissues in the zinc-deficient rat. *Cancer Lett.* 1986; 30:61-71.
44. Nagy KN, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E, Newman HN. The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol* 1998; 34:304-8.
45. Morita E, Narikiyo M, Yano A. Different frequencies of *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and esophageal cancer. *Cancer Sci* 2003; 94:492-6.
46. Tateda M, Shiga K, Saijo S. *Streptococcus anginosus* in head and neck squamous cell carcinoma: implication in carcinogenesis. *Int J Mol Med* 2000; 6:699-703.