

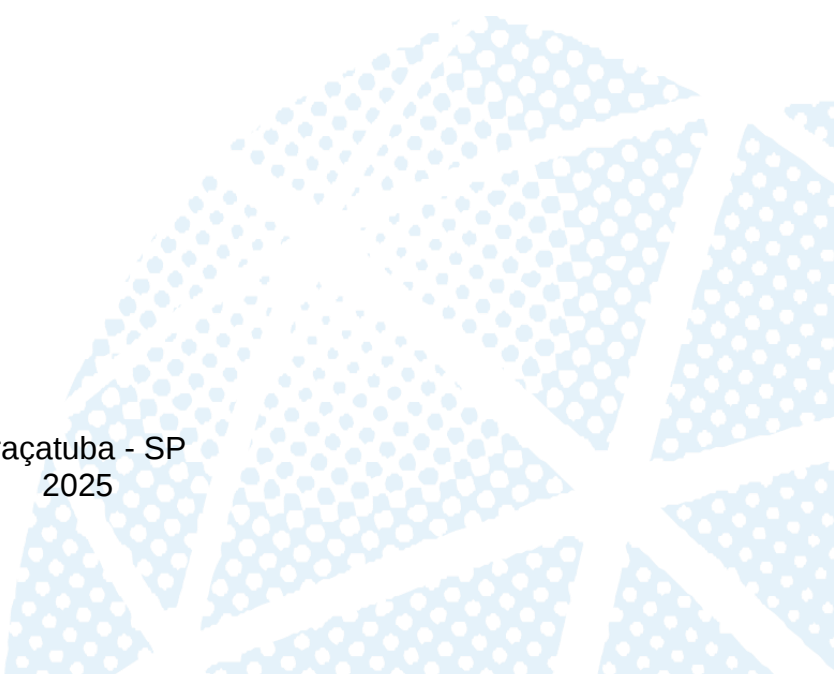
RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 25/07/2027

MARIELLA BOARETTI DEROIDE

**EFEITO DA DOENÇA PERIODONTAL NA PATOGÊNESE DO
CÂNCER BUCAL: AVALIAÇÃO EM MODELO ANIMAL**

Araçatuba - SP
2025



MARIELLA BOARETTI DEROIDE

**EFEITO DA DOENÇA PERIODONTAL NA PATOGÊNESE DO
CÂNCER BUCAL: AVALIAÇÃO EM MODELO ANIMAL**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araçatuba, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.
Área de Concentração: Periodontia

Orientadora: Profa. Dra. Letícia Helena Theodoro

Coorientador: Prof. Dr. Marco Magalhães

Araçatuba - SP
2025

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

D437e Deroide, Mariella Boaretti.
Efeito da doença periodontal na patogênese do
câncer bucal : avaliação em modelo animal / Mariella
Boaretti Deroide. - Araçatuba, 2025
54 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia
Orientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro
Coorientador: Prof. Marco Magalhães

1. Periodontite 2. Neoplasias bucais 3. Inflamação
4. 4-Nitroquinolina-1-óxido I.T.

Black D6
CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico...

Aos meus pais, Alberto Deroide e Fatima Aparecida Boaretti Deroide os quais são o alicerce da minha caminhada, aqueles que nunca mediram esforços para me apoiar, amparar em todos meus sonhos. Tudo que conquistei é reflexo do amor, dedicação e trabalho incansável dos senhores. Obrigada por acreditarem nos meus sonhos. Sem o carinho, o exemplo e o amor que me deram ao longo da vida, nada disso teria sido possível. Os senhores são, e sempre serão, minha maior inspiração.

Ao meu namorado Sidnei Junio Camillo, que esteve presente em cada momento, mesmo quando a distância física nos separava. Obrigada por ser meu parceiro, meu melhor amigo e companheiro de vida. Palavras não são suficientes para expressar tudo o que você faz por mim, nem o tamanho do amor que sinto por você. Sou imensamente grata por cada instante ao seu lado, pelos sorrisos, pelo apoio, pelas conversas, pelos silêncios compartilhados. Você me inspira a ser uma pessoa melhor todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem ele nada disso teria sido possível. Sou imensamente grata por todas as bênçãos derramadas sobre minha vida ao longo desses anos e por ter guiado cada passo até aqui, permitindo que eu chegasse a este momento tão significativo.

A minha orientadora, Profa. Dra. Letícia Helena Theodoro por ter me acompanhado nesta trajetória e por me impulsionar a encarar minhas limitações com mais coragem. Sua postura firme, comprometida e ética me ensinou muito ao longo do caminho. Sou grata pela oportunidade de fazer parte do seu grupo e de ter vivenciado uma fase tão importante da minha formação acadêmica e pessoal. Agradeço por toda generosidade, entendimento e apoio nos momentos difíceis principalmente quando relacionado a vida pessoal. Ainda estou no início da caminhada científica, mas reconheço que boa parte do que conquistei até aqui devo à orientação e aos desafios que a senhora me propôs.

Ao Prof. Dr. Edilson Ervolino, pela oportunidade de fazer parte do laboratório que era uma vivência que eu sempre quis e por todo ensinamento de forma clara e paciente, agradeço pela escuta atenta, pelas palavras sempre assertivas e pelas contribuições que enriqueceram significativamente o desenvolvimento deste trabalho e minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. Valdir Gouveia Garcia, meu agradecimento especial por sua generosidade, atenção e disponibilidade ao longo dessa caminhada. Suas contribuições foram importantes para meu crescimento acadêmico, e sou grata pelas vezes em que compartilhou seus conhecimentos com tanta clareza e paciência.

Aos professores e doutores Rafael Scaf de Molon, Wilton Mitsunari Takeshita e Alaíde Gonçalves por todos ensinamentos, contribuições e paciência durante esses dois anos.

Ao professor doutor Fábio Luiz Ferreira Scannavino e Stela Carolina Vasque Baldin Aguiar que acreditaram em mim desde o início e foram fundamentais para que desse o primeiro passo nesta jornada. O apoio, os conselhos e a confiança que vocês depositaram em mim fizeram toda a diferença nesse novo ciclo.

Aos meus familiares, pelo constante incentivo, apoio e torcida. Especialmente ao Célio Boaretti, Rosimeire Inacio, Marcela Boaretti, Bruna Boaretti, Caroline Drudi, Guilherme Pasini, Roberto Lima e Zeila Silva.

Aos amigos da pós-graduação, deixo meu sincero agradecimento por todos os momentos compartilhados ao longo dessa jornada. Em especial, à Gabriela Ezequiel, que esteve ao meu lado desde o dia da prova até cada etapa do mestrado — nas disciplinas, nas pesquisas e nos bastidores dessa trajetória. Ao João Vitor Rodrigues, minha profunda gratidão por todo o apoio com a escrita dos artigos, pela generosidade ao compartilhar seus conhecimentos e por me permitir acompanhar e aprender com as análises do seu trabalho. Agradeço também a Adair Trepiche, Amanda Paino, Gabriel Mulinari, Beatriz Machado, Guilherme Moreira, Lívia Trevelin e Glauco Silveira, por toda ajuda, pelas trocas nas disciplinas, pela parceria na pesquisa e por contribuírem tanto ao longo do caminho. De modo geral, agradeço a todos pelas conversas, pelas risadas e pela leveza que trouxeram ao cotidiano. A convivência com vocês tornou essa caminhada mais significativa e especial. Levo comigo um carinho genuíno por cada um.

As alunas de Iniciação Científica Loise Cardoso de Sá, Viviam Priore, Maria Fernanda Baldo e Viviane Oliveira, meu profundo agradecimento por todo o apoio, dedicação e parceria durante essa trajetória. A ajuda de vocês foi essencial em diversos momentos, e sou muito grata pelo comprometimento, pela responsabilidade e pelo carinho com que se envolveram no projeto durante esses dois anos.

As minhas amigas de Araçatuba Izabela Bequer Dias, Julia Maria Giraudon, Laura Macedo, Thayane Ellen Braga Sales, Bruna de Oliveira Santana, Caroline Fernandes morar com vocês nesses dois anos foi um dos maiores presentes dessa jornada. A presença diária, as risadas compartilhadas, o apoio nos momentos difíceis e os encontros que se tornaram rotina foram fundamentais para tornar esse caminho mais leve, e que ficarão para sempre em minha memória. A minha amiga Amanda Giroto que tive a alegria de conhecer no CAO E e com quem compartilhei tantas sextas feiras na salinha de pesquisa deixando essa jornada mais leve e animada. Vocês farão uma falta imensa na minha rotina e o que mais desejo é que a amizade de vocês siga comigo para sempre.

A Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho, UNESP nas pessoas do diretor Prof. Dr. Alberto Carlos Delben e vice-diretor Prof. Dr. Luciano Tavares Cintra.

Ao programa de Pós- Graduação em Odontologia desta, nas pessoas do Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção e Profa. Dra. Roberta Okamoto, pela oportunidade de realizar esta pesquisa em um programa de excelência como este.

A equipe da Biblioteca da FOA/ UNESP, principalmente a Ana Claudia Manzatti e Denise Nakamura pelo excelente trabalho e grande disposição em atender além de todos ensinamentos. Ao departamento de Ciências Básicas principalmente a Sra. Eliseide Navega. E aos funcionários da seção de pós-graduação e biotério.

Agradeço os funcionários do Centro de Assistência Odontológica à Pessoa com Deficiência (CAOE) principalmente a Ana Damaceno, Ricardo Pezzoti, Cintia Barbieri, Liliane Louzada, Juliana Angelis e Alessandra Teixeira por todo o suporte e prontidão ofertada nos mais diversos pontos.

Agradeço ao Prof. Marco Magalhães e toda equipe de seu laboratório da *University of Toronto*, Canadá. E ao Laboratório Multiusuário da FOA-UNESP e a FINEP (FINEP/CT-INFRA – Convênio FINEP: 01.12.0530.00 – PROINFRA 01/2011) pelas análises realizadas com uso do equipamento de Microtomografia Computadorizada SkyScan 1272, especialmente a Natalia Yoshei Ikegami.

Este trabalho foi realizado com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Edital 16/2024 do CNPq, Projeto em cooperação internacional- APProjInter (Processo 404296/2024-6).

Agradeço também o programa CAPES-Print (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), processo nº 88887.310463/2018-00) e a *University of Toronto*, Canadá.

Por fim, meu profundo respeito e agradecimento aos animais desta pesquisa.

“Ensinar não é transferir conhecimento, mas criar as possibilidades para a sua própria produção ou a sua construção”.

Paulo Freire

RESUMO

DEROIDE, M. B. **Efeito da doença periodontal na patogênese do câncer bucal: avaliação em modelo animal.** 2025. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

As doenças periodontais constituem um grupo de condições inflamatórias que acometem os tecidos de suporte dos dentes como: cemento, osso alveolar e ligamento periodontal, além de ser a sexta condição crônica de maior prevalência no mundo, está associada com algumas alterações sistêmicas como a Diabetes Mellitus, hipertensão, artrite e o câncer. O câncer é conhecido como um grupo de doenças marcadas pelo crescimento descontrolado e desorganizado das células com potencial de invasão local e metástase, sendo o Carcinoma Espinocelular mais comum na cavidade oral. O objetivo do presente estudo foi determinar a interrelação entre a doença periodontal e a carcinogênese do tecido gengival. Quarenta animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos (n=10; Controle; PE; Controle + 4-NQO; PE+ 4-NQO). A solução de 4-NQO foi aplicada no tecido gengival dos molares inferiores e, após 10 semanas de tratamento e 12 semanas de indução da PE, os animais foram submetidos a eutanásia. Os tecidos periodontais dos molares inferiores direito e esquerdo foram avaliados semanalmente além de obtidas imagens padronizadas do tecido gengival. Após processamento das hemimandíbulas foram realizadas análises microtomográfica e histomorfométrica dos tecidos periodontais. Nos grupos tratados com 4-NQO, observou-se clinicamente lesões como placas e nódulos a partir da segunda semana de aplicação, apresentando diferença estatística intragrupo no grupo C+4-NQO durante todos os períodos. Na análise microtomográfica, em relação ao volume ósseo na região de furca e interproximal, o grupo controle apresentou o maior valor ($80,76 \pm 3,00\%$) em comparação ao grupo PE + 4-NQO ($56,72 \pm 5,18\%$) ($p < 0,05$). Na avaliação da distância entre a junção cemento-esmalte (JCE) e a crista óssea alveolar distal, esse aumento foi estatisticamente significativo entre os grupos PE+4-NQO e controle, bem como entre PE+4-NQO e C+4-NQO ($p < 0,05$). Em relação a distância entre o assoalho do dente e a crista óssea alveolar, o grupo PE apresentou o maior valor, com diferença significativa em relação aos grupos C+4-NQO e PE+4-NQO. Quanto ao número de trabéculas na região interproximal e de furca, o grupo PE apresentou menor quantidade em comparação aos grupos C+4-NQO e controle.

($p < 0,05$), além de maior espaçamento entre as trabéculas em relação a todos os demais grupos ($p < 0,05$). Na análise histométrica quando avaliado a área total de perda óssea na furca (ATPO) os grupos PE e PE+4-NQO apresentaram uma maior perda quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$). Conclui-se que a aplicação tópica do 4-NQO promoveu lesão clínica no tecido gengival e perda óssea alveolar, mas a periodontite não influenciou clinicamente no aspecto das lesões induzidas pelo 4-NQO no tecido gengival.

Palavras-chave: periodontite; neoplasia oral; inflamação; 4-nitroquinolina-1-óxido.

ABSTRACT

DEROIDE, M. B. **Effect of periodontal disease on the pathogenesis of oral cancer: evaluation in animal model.** 2025. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2025.

Periodontal diseases are a group of inflammatory conditions that affect the supporting tissues of the teeth, such as cementum, alveolar bone, and periodontal ligament. Besides being the sixth most prevalent chronic condition worldwide, they are associated with systemic alterations such as diabetes mellitus, hypertension, arthritis, and cancer. Cancer is a group of diseases characterized by uncontrolled and disorganized cell growth with the potential for local invasion and metastasis, with squamous cell carcinoma being the most common in the oral cavity. The objective of this study was to determine the interrelationship between periodontal disease and gingival tissue carcinogenesis. Forty animals were randomly divided into four groups (n=10; Control; PE; Control + 4-NQO; PE + 4-NQO). The 4-NQO solution was applied to the gingival tissue of the lower molars, and after 10 weeks of treatment and 12 weeks of PE induction, the animals were euthanized. The periodontal tissues of the lower right and left molars were evaluated weekly, and standardized images of the gingival tissue were obtained. After processing the hemimandibles, microtomographic and histomorphometric analyses of the periodontal tissues were performed. In the groups treated with 4-NQO, lesions such as plaques and nodules were clinically observed from the second week of application, with a statistical intragroup difference in the C+4-NQO group during all periods. In the microtomographic analysis, regarding bone volume in the furcation and interproximal region, the control group presented the highest value ($80.76 \pm 3.00\%$) compared to the PE+4-NQO group ($56.72 \pm 5.18\%$) ($p < 0.05$). In the evaluation of the distance between the cemento-enamel junction (CEJ) and the distal alveolar bone crest, this increase was statistically significant between the PE+4-NQO and control groups, as well as between PE+4-NQO and C+4-NQO ($p < 0.05$). Regarding the distance between the tooth floor and the alveolar bone crest, the PE group presented the highest value, with a significant difference in relation to the C+4-NQO and PE+4-NQO groups. Regarding the number of trabeculae in the interproximal and furcation region, the PE group presented a smaller number compared to the C+4-NQO and control groups ($p < 0.05$), in addition to greater spacing

between the trabeculae in relation to all other groups ($p < 0.05$). In the histometric analysis, when evaluating the total area of bone loss in the furcation (ATPO), the PE and PE+4-NQO groups presented a greater loss when compared to the control group ($p < 0.05$). It is concluded that the topical application of 4-NQO promoted clinical lesions in the gingival tissue and alveolar bone loss, but periodontitis did not clinically influence the appearance of the lesions induced by 4-NQO in the gingival tissue.

Keywords: periodontitis; oral neoplasia; inflammation; 4-nitroquinoline-1-oxide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linha do tempo representativa dos grupos experimentais com os procedimentos	22
Figura 2 - Método de aplicação do 4-NQO e SSF	23
Figura 3 - Padronização do software Nrecon® e DataViewer®	25
Figura 4 - Padronização do programa Analisador de Tomografia Computadorizada	27
Figura 5 - Aspectos clínicos do tecido gengival dos grupos: C, PE, C+4-NQO, PE+ 4-NQO, durante a segunda, quarta, sétima e décima semana de aplicação	30
Figura 6 - Imagem representativa de microtomografia de todos os grupos em modelo 3D	35
Figura 7 - Fotomicrografias representativas do tecido ósseo alveolar de todos os grupos avaliados	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência e porcentagem (%) dos escores de lesões nos grupos C, C+4-NQO, PE, PE + 4-NQO no período de duas, quatro, sete e dez semanas	31
Tabela 2 - Valores da mediana, interquartis e comparação dos grupos em relação aos escores das lesões na segunda, quarta, sétima e décima semanas	32
Tabela 3 - Média e desvio padrão do nível de perda óssea das regiões interproximal e de furca, volume ósseo, espessura e número de trabéculas	36
Tabela 4 - Média e desvio padrão do tecido ósseo avaliado na histometria em região de furca e em área interproximal	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM	Amazonas
ATF	Área Total da Furca
ATO	Área Total do Osso
ATPO	Área Total da Perda Óssea
C	Controle
CA	Canadá
CAD	Crista Óssea Alveolar Na Distal
CAM	Crista Óssea Alveolar Na Mesial
CEC	Carcinoma Espinocelular
Cel	Célula
CTAn	Analisador de Tomografia Computadorizada
DMBA	7,12-Dimetilbenzantraceno
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Doença Periodontal
DOPM	Desordens Orais Potencialmente Malignas
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
H&E	Hematoxilina e Eosina
HPV	Papilomavírus Humano
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-17	Interleucina 17
JCE	Junção Cimento Esmalte
Kg	Quilogramas
kVp	Quilovoltagem de Pico
LPS	Lipopolissacarídeos
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
Mg	Miligrama
ml	Mililitro
mm	Milímetro
N	Número

NF- κ B	Fator Nuclear Kappa Beta
NHANES	Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição
OA	Osso Alveolar
PE	Periodontia Experimental
POI	Perda óssea interproximal
PPM	Partes por milhão
ProMMP9	Metaloproteinase da Matriz 9 na sua forma inativa
PTOF	Percentual Total de Osso na Furca
P53	Proteína 53
ROI	Região de Interesse
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SP	São Paulo
Sp	Espaçamento
SSF	Solução Salina Fisiológica
STAT3	Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição
TB	Trabécula
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TRAP	Fosfatase Ácida Resistente ao Tartárico
μ A	Microampere
μ m	Micrômetro
UNESP	Universidade Estadual Paulista
USA	Estados Unidos da América
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
VO	Volume Ósseo
3D	Tridimensional
4-NQO	4-Nitroquinoline N-oxide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVO	20
3 MATERIAS E MÉTODOS	21
3.1 Animais	21
3.2 Delineamento Experimental	21
3.3 Indução da Periodontite Experimental (PE)	22
3.4 Administração Tópica de 4-NQO e Solução Salina Fisiológica	23
3.5 Eutanásia e Obtenção das Amostras	24
3.5.1 Microtomografia computadorizada das amostras	24
3.5.2 Processamento histológico	25
3.6 Análise dos Resultados	25
3.6.1 Calibração dos examinadores	25
3.6.2 Características clínicas do tecido gengival	26
3.6.3 Análise Microtomográfica	26
3.6.4 Análise Histométrica	27
3.6.5 Análise Estatística	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Análise Clínica e do Peso Corporal	29
4.2 Características Clínicas do Tecido Gengival	29
4.3 Análise Microtomográfica	33
4.4 Análise Histométrica	36
5 DISCUSSÃO	39
6 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	53

1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DP) constituem um grupo de condições inflamatórias que acometem os tecidos de suporte dos dentes, como cemento, osso alveolar e o ligamento periodontal^{1,2}. O hospedeiro apresenta um microbioma residente em todos os órgãos, com a presença de bactérias conhecidas como comensais que mantêm um ambiente homeostático em normalidade³. Quando ocorre alguma alteração, esse meio aumenta o número de bactérias patogênicas levando a uma disbiose, sendo suscetível para o desenvolvimento da doença periodontal³. A doença inicia-se com a gengivite, caracterizada por uma inflamação restrita ao tecido gengival, podendo evoluir para a periodontite, com o comprometimento das estruturas do suporte dentário². De etiologia multifatorial, a periodontite é causada pela interação entre a disbiose do biofilme bacteriano e a resposta inflamatória exacerbada e persistente, capaz de promover uma resposta imune intensa do hospedeiro^{1,2}. Entre os anos de 2021 a 2023, a periodontite foi reconhecida como a sexta condição crônica mais prevalente no mundo, sendo a principal causa de perda dentária em adultos¹⁻³. Além disso, está associada a fatores de risco como restaurações insatisfatórias, alterações sistêmicas, predisposições genéticas, medicamentos, consumo de álcool, tabagismo e estresse⁴.

De acordo com o *Workshop* Mundial de 2017 sobre a Classificação de Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares, a periodontite é categorizada conforme a gravidade (estágios I a IV) e a taxa de progressão (graus A a C)². Estima-se que as formas mais graves da doença (estágios III e IV) afetem mais de 700 milhões de pessoas, representando cerca de 11% da população mundial^{1,5}. O impacto da periodontite não se restringe à cavidade oral, visto que a inflamação crônica resultante, pode contribuir para a patogênese de diversas condições sistêmicas, incluindo diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, artrite reumatoide e alguns tipos de cânceres em diferentes órgãos como: sistema estomatognático, pulmão, pâncreas, esôfago, fígado e colorretal^{4,6-11}. Essa associação está relacionada ao aumento da inflamação e desregulação da resposta imunológica. Além disso pode ocorrer também a translocação bacteriana e bacteremia em que os patógenos periodontais e suas endotoxinas, acessam a corrente sanguínea e afetam outras regiões do corpo contribuindo para alterações sistêmicas distintas⁸.

O câncer compreende em um grupo heterogêneo de doenças marcadas pelo crescimento celular descontrolado e desorganizado com potencial de invasão local e metástase^{12,13}. Essas modificações originam-se de sucessivas alterações genéticas e epigenéticas que afetam genes reguladores de processos essenciais como o ciclo celular, apoptose, reparo do DNA e angiogênese^{12,13}. O desenvolvimento do câncer, conhecido como carcinogênese, é um processo dinâmico e de múltiplas etapas, geralmente dividido em três fases principais, sendo elas: iniciação, promoção e progressão^{12,14}. A fase inicial do processo carcinogênico é chamada de iniciação e ocorre quando células normais sofrem alterações induzidas pela exposição a agentes carcinogênicos. Essas alterações afetam genes responsáveis pela regulação da proliferação celular^{12,14}. Em seguida, a fase de promoção, na qual células previamente iniciadas sofrem novos estímulos por agentes oncopromotores^{12,14}. Essa fase ainda é potencialmente reversível se os estímulos forem removidos^{12,14}. Se a exposição aos agentes persistir, inicia-se a fase de progressão, caracterizada pela proliferação celular descontrolada, apresentando as primeiras manifestações clínicas^{12,14}.

Atualmente o câncer é considerado como um problema de saúde pública com importantes repercussões sociais e econômicas, sendo uma das principais causas de morbidade antes dos 70 anos de idade e mortalidade no mundo^{15,16}. Em 2022, surgiram cerca de 20 milhões de novos casos e aproximadamente 10 milhões de mortes¹⁵. O câncer de cavidade oral e lábio ocupa a 16ª posição entre os mais incidentes globalmente, com cerca de 390 mil novos casos e 190 mil óbitos registrados nesse mesmo ano¹⁵. No Brasil, o câncer de cavidade oral ocupa a oitava posição entre os cânceres mais comuns, com previsão de 15 mil novos casos no triênio 2023–2025, com maior prevalência em homens (10.900 casos)¹⁶. A elevada mortalidade pode estar relacionada, principalmente, ao diagnóstico tardio e ao aumento da população idosa, que apresenta maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas^{16,17,18}.

Diversos tipos de cânceres podem acometer a cavidade oral, sendo o carcinoma espinocelular (CEC) o mais prevalente, responsável por cerca de 90% dos casos¹⁸. Essa neoplasia maligna pode afetar todas as superfícies mucosas da cavidade oral, com predileção pela mucosa jugal, borda lateral da língua, assoalho bucal, gengiva e orofaringe^{7,19}. Apresenta maior prevalência em homens com mais de 40 anos^{7,20} e sua taxa de sobrevida em 5 anos é de 80%, em casos de doença localizada sem metástase. Na presença de metástase, essa taxa varia de 59 a 36%¹⁹.

Alguns fatores de risco podem estar associados com o seu desenvolvimento e progressão como: consumo de tabaco e álcool, predisposição genética, exposição a produtos químicos e radiação, outras alterações presente no tecido como as Desordens Orais Potencialmente Malignas (DOPM), infecção pelo papilomavírus humano (HPV), má nutrição, traumas crônicos em mucosa causados por próteses mal adaptadas, condições sistêmicas como diabetes mellitus e síndrome metabólica, além de processos infecciosos e inflamações crônicas, como a doença periodontal^{7,9,10,20-24}.

Nos últimos anos, têm-se intensificado os estudos que buscam compreender os mecanismos biológicos que relacionam a periodontite e a carcinogênese, mas ainda não estão totalmente compreendidos. As pesquisas sugerem que a inflamação crônica causada pelos patógenos e a resposta imunológica presente na periodontite geram um ambiente mutagênico, que favorece o crescimento e a progressão de células cancerígenas na cavidade oral^{11,25-29}. Essa relação vem sendo explicada por diferentes mecanismos biológicos¹¹. A presença de uma inflamação sistêmica constante causando um aumento nos níveis citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-17 e quimiocinas intensificam a resposta inflamatória local e sistêmica^{3,11,17}. Nesse contexto, a presença de células imunes como os macrófagos liberam grandes quantidades de IL-1 β , enquanto neutrófilos contribuem para a perpetuação da inflamação estimulando a produção de citocinas, recrutamento de células imunes e ativação de vias de sinalização como NF- κ B e STAT3^{11,22,29,30}.

A ativação dessas vias está envolvida em processos fundamentais da carcinogênese, como a inibição da apoptose, aumento da proliferação celular e a indução de fatores angiogênico, como o VEGF levando à transição da fase de iniciação para a fase de promoção e metastase^{11,22,30}. Durante esse processo, ocorre também o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que são altamente tóxicas e provocam danos ao DNA, resultando em instabilidade genômica, especialmente com mutações no gene supressor tumoral p53^{22,26}.

Outro mecanismo está relacionado com os patógenos presentes na doença periodontal como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, que sinalizam as vias NF- κ B e MAPK levando a liberação de IL-8, estando relacionado com a proliferação celular, perda óssea, recrutamento de neutrófilo além de serem

responsáveis pelo aumento da evasão imunológica, modulação da atividade da ciclina e redução da proteína p53 levando a aceleração celular na fase S^{22,28-30}.

Neste contexto, estudos *in vitro* e *in vivo* têm sido conduzidos para investigar a possível associação entre a DP e o processo de carcinogênese oral. Modelos de estudo em animais oferecem uma ferramenta essencial para elucidar os mecanismos patogénéticos envolvidos nessa interação desde 1970^{31,32}. A utilização de modelos experimentais permite não apenas o controle de variáveis, mas também, o monitoramento da progressão das alterações teciduais ao longo do tempo^{7,31,32}.

Entre as substâncias carcinogénicas mais empregadas nesses modelos, destacam-se o 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) e o 4-nitroquinolina-1-óxido (4-NQO)^{7,31}. O 4-NQO é uma substância sintética derivada de quinolina, classificada como agente mutagénico por sua capacidade de promover a formação de adutos de DNA, além de induzir danos oxidativos, o que resulta em quebras de fita única de DNA⁷. Seu efeito carcinogénico é comparado com as alterações genéticas, histológicas e moleculares causada pelo tabaco além de ser semelhante às observadas na carcinogênese oral em humanos^{33,34}. O 4-NQO é metabolizado em derivados reativos, como o 4-acetoxiaminoquinolina-1-óxido, que formam adutos principalmente na base de guanina do DNA. Esses adutos resultam em mutações de transversão do tipo guanina e citosina para timina e adenina contribuindo para a instabilidade genômica e a carcinogênese oral^{33,34}.

Além dessas alterações ele também tem a capacidade de induzir o estresse oxidativo intracelular, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS) que podem causar danos no DNA além de induzir mutações na proteína p53 e diminuição na p16 sendo semelhante ao efeito do tabaco³⁵. Esse agente carcinogénico vem sendo utilizado para induzir vários estágios da carcinogênese como hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* e CEC³⁵.

Apesar de bem estabelecidos os efeitos do 4-NQO, ainda são escassos os estudos que investigam a relação da doença periodontal e a carcinogênese no tecido gengival em modelos experimentais, o que limita a compreensão dos mecanismos sinérgicos envolvidos na relação das duas doenças. Diante disso, a hipótese do presente estudo é de que a presença da inflamação dos tecidos periodontais pode influenciar no desenvolvimento clínico de lesões causadas pelo 4-NQO.

6 CONCLUSÃO

Os achados deste estudo indicam que a associação entre inflamação periodontal e carcinogênese oral não resultou, do ponto de vista clínico, em agravamento das lesões induzidas pelo carcinógeno, tampouco promoveu perda óssea alveolar adicional nas áreas com periodontite experimental. Por outro lado, a indução isolada da carcinogênese, por meio da aplicação tópica do 4-NQO no tecido gengival, foi suficiente para intensificar a reabsorção óssea alveolar e induzir o desenvolvimento de lesões clínicas.

REFERÊNCIAS

1. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host modulation and treatment of periodontal disease. *J Dent Res.* 2021;100(8):798-809. doi: 10.1177/0022034521995157.
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S173-82. doi: 10.1002/JPER.17-0721.
3. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol.* 2023;15(1):2197779. doi: 10.1080/20002297.2023.2197779.
4. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care.* 2019;42(3):400-5. doi: 10.2337/dc18-1444.
5. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000.* 2017;75(1):45-51. doi: 10.1111/prd.12200.
6. Rodrigues JVS, Cláudio MM, Franciscon JPS, Rosa RAC, Cirelli T, Molon RS, et al. The effect of non-surgical periodontal treatment on patients with combined refractory arterial hypertension and stage III, grade B periodontitis: a preliminary prospective clinical study. *J Clin Med.* 2023;12(13):4277. doi: 10.3390/jcm12134277.
7. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncol.* 2021;121:105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451.
8. Kavarthapu A, Gurumoorthy K. Linking chronic periodontitis and oral cancer: a review. *Oral Oncol.* 2021;121:105375. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105375.
9. Baima G, Minoli M, Michaud DS, Aimetti M, Sanz M, Loos BG, et al. Periodontitis and risk of cancer: mechanistic evidence. *Periodontol 2000.* 2024;96(1):83-94. doi: 10.1111/prd.12540.

10. Sun J, Tang Q, Yu S, Xie M, Xie Y, Chen G, et al. Role of the oral microbiota in cancer evolution and progression. *Cancer Med.* 2020;9(17):6306-21. doi: 10.1002/cam4.3206.
11. Walther KA, Gröger S, Vogler JAH, Wöstmann B, Meyle J. Inflammation indices in association with periodontitis and cancer. *Periodontol 2000.* 2024;96(1):281-315. doi: 10.1111/prd.12612.
12. Kumar S, Weaver VM. Mechanics, malignancy, and metastasis: the force journey of a tumor cell. *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28(1-2):113-27. doi: 10.1007/s10555-008-9173-4.
13. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
14. SCHUCH LF. Impacto da fotobiomodulação e da terapia fotodinâmica no processo de carcinogênese oral – uma overview de revisões sistemáticas e um estudo em modelo animal quimicamente induzido por 4NQO (4-nitroquinolina 1-óxido). Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba 2023.
15. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
16. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
17. Babiuch K, Kuśnierz-Cabala B, Kęsek B, Okoń K, Darczuk D, Chomyszyn-et al. Evaluation of proinflammatory, NF-kappaB dependent cytokines: IL-1 α , IL-6, IL-8, and TNF- α in tissue specimens and saliva of patients with oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. *J Clin Med.* 2020;9(3):867. doi: 10.3390/jcm9030867.
18. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):491-508. doi: 10.1016/j.soc.2015.03.006.

19. Ali A, Soares AB, Eymael D, Magalhaes M. Expression of invadopodia markers can identify oral lesions with a high risk of malignant transformation. *J Pathol Clin Res*. 2021;7(1):61-74. doi: 10.1002/cjp2.182.
20. Ma Y, Tuerxun N, Maimaitili G. Periodontitis and the risk of oral cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Acta Odontol Scand*. 2024;83:40478. doi: 10.2340/aos.v83.40478.
21. Chadwick JW, Macdonald R, Ali AA, Glogauer M, Magalhaes MA. TNF α signaling is increased in progressing oral potentially malignant disorders and regulates malignant transformation in an oral carcinogenesis model. *Front Oncol*. 2021;11:741013. doi: 10.3389/fonc.2021.741013.
22. Zhou Y, Meyle J, Groeger S. Periodontal pathogens and cancer development. *Periodontol 2000*. 2024;96(1):112-49. doi: 10.1111/prd.12590.
23. Saikia PJ, Pathak L, Mitra S, Das B. The emerging role of oral microbiota in oral cancer initiation, progression and stemness. *Front Immunol*. 2023;14:1198269. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198269.
24. Colonia-García A, Gutiérrez-Vélez M, Duque-Duque A, Andrade CR. Possible association of periodontal disease with oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(7):553-9. doi: 10.1080/00016357.2020.1774076.
25. Belibasakis GN, Seneviratne CJ, Jayasinghe RD, Vo PT, Bostanci N, Choi Y. Bacteriome and mycobiome dysbiosis in oral mucosal dysplasia and oral cancer. *Periodontol 2000*. 2024;96(1):95-111. doi: 10.1111/prd.12558.
26. Elebyary O, Barbour A, Fine N, Tenenbaum HC, Glogauer M. The crossroads of periodontitis and oral squamous cell carcinoma: immune implications and tumor promoting capacities. *Front Oral Health*. 2021;1:584705. doi: 10.3389/froh.2020.584705.
27. Groeger S, Meyle J. The role of programmed death receptor (PD-)1/PD-ligand (L)1 in periodontitis and cancer. *Periodontol 2000*. 2024;96(1):150-69. doi: 10.1111/prd.12548.

28. Radaic A, Shamir ER, Jones K, Villa A, Garud NR, Tward AD, et al. Specific oral microbial differences in proteobacteria and bacteroidetes are associated with distinct sites when moving from healthy mucosa to oral dysplasia: a microbiome and gene profiling study and focused review. *Microorganisms*. 2023;11(9):2250. doi: 10.3390/microorganisms11092250.
29. Radaic A, Ganther S, Kamarajan P, Grandis J, Yom SS, Kapila YL. Paradigm shift in the pathogenesis and treatment of oral cancer and other cancers focused on the oralome and antimicrobial-based therapeutics. *Periodontol 2000*. 2021;87(1):76-93. doi: 10.1111/prd.12388.
30. Lamont RJ, Fitzsimonds ZR, Wang H, Gao S. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral and orodigestive squamous cell carcinoma. *Periodontol 2000*. 2022;89(1):154-65. doi: 10.1111/prd.12425.
31. Mognetti B, Di Carlo F, Berta GN. Animal models in oral cancer research. *Oral Oncol*. 2006;42(5):448-60. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.07.014.
32. Huang Y, Li M, Liu Q, Song L, Wang Q, Ding P, et al. Small extracellular vesicles derived from lipopolysaccharide-preconditioned dental follicle cells inhibit cell apoptosis and alveolar bone loss in periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2024;162:105964. doi: 10.1016/j.archoralbio.2024.105964.
33. Sahu SR, Thakur S, Peroumal D, Utkalaja BG, Dutta A, Kumari P, et al. 4-nitroquinoline 1-oxide induces immune cells death to onset early immunosuppression during oral squamous cell carcinoma development. *Front Immunol*. 2023;14:1274519. doi: 10.3389/fimmu.2023.1274519.
34. Kanojia D, Vaidya MM. 4-nitroquinoline-1-oxide induced experimental oral carcinogenesis. *Oral Oncol*. 2006;42(7):655-67. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.10.013.
35. Sagheer SH, Whitaker-Menezes D, Han JYS, Curry JM, Martinez-Outschoorn U, Philp NJ. 4NQO induced carcinogenesis: a mouse model for oral squamous cell carcinoma. *Methods Cell Biol*. 2021;163:93-111. doi: 10.1016/bs.mcb.2021.01.001.
36. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020;18(7):e3000410. doi: 10.1371/journal.pbio.3000410.

37. Zigmundo GCO, Schuch LF, Schmidt TR, Silveira FM, Martins MAT, Carrard VC, et al. 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) induced oral carcinogenesis: a systematic literature review. *Pathol Res Pract*. 2022;236:153970. doi: 10.1016/j.prp.2022.153970.
38. Park CH, Abramson ZR, Taba M Jr, Jin Q, Chang J, Kreider JM, et al. Three-dimensional micro-computed tomographic imaging of alveolar bone in experimental bone loss or repair. *J Periodontol*. 2007;78(2):273-81. doi: 10.1902/jop.2007.060252.
39. Theodoro LH, Longo M, Ervolino E, Duque C, Ferro-Alves ML, Assem NZ, et al. Effect of low-level laser therapy as an adjuvant in the treatment of periodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil chemotherapy. *J Periodontal Res*. 2016;51(5):669-80. doi: 10.1111/jre.12347.
40. Theodoro LH, Longo M, Novaes VCN, Miessi DMJ, Ferro-Alves ML, Ervolino E, et al. Low-level laser and antimicrobial photodynamic therapy on experimental periodontitis in rats submitted to chemotherapy by 5-fluorouracil. *Support Care Cancer*. 2017;25(10):3261-71. doi: 10.1007/s00520-017-3738-0.
41. Theodoro LH, Rocha TE, Wainwright M, Nuernberg MAA, Ervolino E, Souza EQM, et al. Comparative effects of different phenothiazine photosensitizers on experimental periodontitis treatment. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102198. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102198.
42. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, et al. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone*. 2019;120:101-13. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.014.
43. Nuernberg MAA, Wainwright M, Miessi DMJ, Scalet V, Olivo MB, Ervolino E, et al. Effects of butyl toluidine blue photosensitizer on antimicrobial photodynamic therapy for experimental periodontitis treatment in rats. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101868. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101868.
44. Marchevsky AM, Walts AE, Lissenberg-Witte BI, Thunnissen E. Pathologists should probably forget about kappa. Percent agreement, diagnostic specificity and related metrics provide more clinically applicable measures of interobserver variability. *Ann Diagn Pathol*. 2020;47:151561. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151561.

45. Wagner VP, Spuldaro TR, Nör F, Gaio EJ, Castilho RM, Carrard VC, et al. Can propranolol act as a chemopreventive agent during oral carcinogenesis? An experimental animal study. *Eur J Cancer Prev.* 2021;30(4):315-21. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000626.
46. Gomes NA, Guarengi GG, Valenga HM, Warnavin SVSC, Chaves JDP, Cardoso AC, et al. Mandibular-related bone metabolism in orchiectomized rats treated with sex hormones. *Arch Oral Biol.* 2021;122:105000. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.105000.
47. Gabusi A, Gissi DB, Grillini S, Stefanini M, Tarsitano A, Marchetti C, et al. Shared epigenetic alterations between oral cancer and periodontitis: a preliminary study. *Oral Dis.* 2023;29(5):2052-60. doi: 10.1111/odi.14251.
48. Geng F, Zhang Y, Lu Z, Zhang S, Pan Y. *Fusobacterium nucleatum* caused DNA damage and promoted cell proliferation by the Ku70/p53 pathway in oral cancer cells. *DNA Cell Biol.* 2020;39(1):144-51. doi: 10.1089/dna.2019.5064.
49. Wu JS, Zheng M, Zhang M, Pang X, Li L, Wang SS, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes 4-nitroquinoline-1-oxide-induced oral carcinogenesis with an alteration of fatty acid metabolism. *Front Microbiol.* 2018;9:2081. doi: 10.3389/fmicb.2018.02081.
50. Ribeiro DA, Salvadori DM. Gingival changes in wistar rats after oral treatment with 4-nitroquinoline 1-oxide. *Eur J Dent.* 2007;1(3):152-7.
51. Miranda SR, Noguti J, Carvalho JG, Oshima CT, Ribeiro DA. Oxidative DNA damage is a preliminary step during rat tongue carcinogenesis induced by 4-nitroquinoline 1-oxide. *J Mol Histol.* 2011;42(2):181-6. doi: 10.1007/s10735-011-9323-9.
52. Ribas ME, Spuldaro TR, Oballe HJR, Cavagni J, Gaio EJ, Lamers ML, et al. Effect of exposure to the carcinogen 50 ppm 4-nitroquinoline 1-oxide on alveolar bone loss. *J Indian Soc Periodontol.* 2024;28(5):516-21. doi: 10.4103/jisp.jisp_565_23.
53. Schuch LF, Campagnol D, Schmidt TR, Michel CHT, Garcez TNA, Danilevicz CK, et al. Proposal of a secure and efficient protocol for a murine oral carcinogenesis model induced by 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO). *Pathol Res Pract.* 2023;247:154547. doi: 10.1016/j.prp.2023.154547.

54. Isono H, Nakajima S, Watanabe S, Takeda AK, Yoshii H, Shimoda A, et al. Involvement of oral microbiome in the development of oral malignancy. *Cancers*. 2025;17(4):632. doi: 10.3390/cancers17040632.
55. Spuldaro TR, Wagner VP, Nör F, Gaio EJ, Squarize CH, Carrard VC, et al. Periodontal disease affects oral cancer progression in a surrogate animal model for tobacco exposure. *Int J Oncol*. 2022;60(6):77. doi: 10.3892/ijo.2022.5367.
56. Zhang L, Meng S, Tu Q, Yu L, Tang Y, Dard MM, et al. Adiponectin ameliorates experimental periodontitis in diet-induced obesity mice. *PLoS One*. 2014;9(5):e97824. doi: 10.1371/journal.pone.0097824.
57. Cirelli JA, Park CH, MacKool K, et al. AAV2/1-TNFR:Fc gene delivery prevents periodontal disease progression. *Gene Ther* 2009;16(3):426-36, doi:10.1038/gt.2008.174
58. Duarte PM, Tezolin KR, Figueiredo LC, Feres M, Bastos MF. Microbial profile of ligature-induced periodontitis in rats. *Arch Oral Biol*. 2010;55(2):142-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2009.10.006.
59. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025.
60. Oballe HJR, Muniz FWMG, Bueno CC, Klein IP, Carrard VC, Rösing CK, et al. Spontaneous alveolar bone loss after 4NQO exposure in Wistar rats. *Arch Oral Biol*. 2018;89:44-8. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.02.001.
61. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol*. 2005;76(3):406-10. doi: 10.1902/jop.2005.76.3.406.
62. Zhang Y, Liang J, Liu P, Wang Q, Liu L, Zhao H. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: potential mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol*. 2022;13:1063815. doi: 10.3389/fendo.2022.1063815.

ANEXOS

ANEXO A – Comissão de Ética no uso de animais FOA-UNESP



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



CAMPUS ARAÇATUBA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA - Ethics Committee on the Use of Animals

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **"Efeito da doença periodontal na patogênese do câncer bucal: avaliação em modelo animal"**, Processo FOA nº 813-2023, sob responsabilidade de Letícia Helena Theodoro apresenta um protocolo experimental de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal e sua execução foi aprovada pela CEUA em 24 de Outubro de 2023.

VALIDADE DESTE CERTIFICADO: 01 de Janeiro de 2026.

DATA DA SUBMISSÃO DO RELATÓRIO FINAL: até 01 de Fevereiro de 2026.

CERTIFICATE

We certify that the study entitled **"Effect of periodontal disease on the pathogenesis of oral cancer: evaluation in an animal model"**, Protocol FOA nº 813-2023, under the supervision of Letícia Helena Theodoro presents an experimental protocol in accordance with the Ethical Principles of Animal Experimentation and its implementation was approved by CEUA on October 24, 2023.

VALIDITY OF THIS CERTIFICATE: January 01, 2026.

DATE OF SUBMISSION OF THE FINAL REPORT: February 01, 2026.

Prof. Dr. Fellippo Ramos Verri
Coordenador da CEUA
CEUA Coordinator

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba
Rua José Bonifácio, 1193 – Vila Mendonça - CEP: 16015-050 – ARAÇATUBA – SP
Fone (18) 3636-3234 Email CEUA: ceua.foa@unesp.br