

CONDIÇÃO PERIODONTAL, PERDA DENTÁRIA E RISCO DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER DE PULMÃO NO *HEALTH ABC STUDY*: UM ESTUDO DE COORTE

TACIANE MENEZES DA SILVEIRA¹; FRANCISCO WILKER MUSTAFA GOMES MUNIZ²; ELEANOR M. SIMONSICK³; JULIANA BALBINOT HILGERT⁴; FERNANDO NEVES HUGO⁵; NATÁLIA MARCUMINI POLA⁶.

¹Universidade Federal de Pelotas – tacianesvs@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – wilkermustafa@gmail.com

³National Institute on Aging – simonsickel@grc.nia.nih.gov

⁴Universidade Federal do Rio Grande do Sul – jhilgert@gmail.com

⁵New York University – fernandoneveshugo@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – nataliampola@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A periodontite e o câncer de pulmão são dois problemas de saúde significativos que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, já que aproximadamente 10% da população global é afetada por periodontite severa (FRENCKEN et al., 2017). Além disso, o câncer de pulmão é o câncer mais comumente diagnosticado (11,6% do total de casos) e a principal causa de morte por câncer (18,4% do total de mortes por câncer) em ambos os sexos combinados (BRAY et al., 2018). Pesquisas recentes indicam uma associação potencial entre essas condições (ZENG et al., 2016). Estudos demonstraram que a inflamação e a carga bacteriana presentes na periodontite podem contribuir para a inflamação sistêmica e a desregulação imunológica, que também implicam na patogênese do câncer (KAVARTHAPU; GURUMOORTHY, 2021). Além disso, os mediadores inflamatórios liberados durante as infecções periodontais podem circular por todo o corpo, influenciando potencialmente o desenvolvimento e a progressão do câncer de pulmão (VERMA; SINGH; VERMA, 2023).

No entanto, embora vários estudos e meta-análises tenham relatado uma associação positiva entre a doença periodontal e o câncer de pulmão, outros não encontraram uma ligação significativa (MICHAUD et al., 2017; WANG et al., 2020). Além disso, fatores de confusão, como tabagismo e status socioeconômico, complicam a interpretação desses dados, necessitando de mais estudos para esclarecer a relação. A falta de temporalidade, entre a maioria desses estudos, também prejudica a avaliação da causalidade.

Dadas essas considerações, este estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a periodontite é um fator preditivo para incidência de câncer de pulmão e mortalidade relacionada ao câncer de pulmão. As associações observadas em estudos existentes, juntamente com a plausibilidade biológica da associação, ressaltam a importância desta pesquisa (LAAKSONEN et al., 2018). Entender esta relação pode ter implicações significativas para estratégias de saúde pública e práticas clínicas destinadas a reduzir a incidência da periodontite e do câncer de pulmão.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo de coorte representa uma análise secundária de dados existentes do *Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study*, uma coorte longitudinal com um período de acompanhamento de 16 anos que incluiu

participantes com idades entre 70 e 79 anos no início do estudo. Para a análise atual, apenas indivíduos com dados periodontais disponíveis foram incluídos. Os indivíduos foram divididos em dois grupos com base no desfecho principal: (I) aqueles diagnosticados com câncer de pulmão em qualquer momento durante o período do estudo e (II) aqueles que não desenvolveram câncer de pulmão durante o estudo e o período de acompanhamento. A mortalidade devido ao câncer de pulmão foi considerada um desfecho secundário. Com base nas informações disponíveis, uma definição de caso de doença periodontal não foi possível. Por esse motivo, diferentes limiares de parâmetros periodontais foram usados para identificar a extensão e a gravidade da doença periodontal. Sendo assim, para avaliar a associação entre parâmetros periodontais e câncer de pulmão, pontos de corte de profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) foram estabelecidos. Os indivíduos foram categorizados a partir da presença de pelo menos 10% dos sítios com PS ≥ 4 mm, PS ≥ 5 mm e PS ≥ 6 mm. Para avaliar o histórico e a extensão da doença periodontal, foram utilizadas três categorias diferentes de NIC, considerando indivíduos que apresentaram pelo menos 10%, 20% ou 30% dos sítios com NIC ≥ 3 mm.

Para avaliar a relação entre a perda dentária e os resultados do câncer de pulmão, duas variáveis foram estabelecidas: a média de dentes presentes e a presença de perda dentária grave (sim ou não), definida como a perda de pelo menos vinte dentes.

Variáveis sociodemográficas e comportamentais também foram incluídas nas análises uni e multivariada, que foi realizada por regressão de Poisson com variância robusta. Uma combinação de valor de $p < 0,05$ e análise de modificação de efeito determinou a inclusão de covariáveis no modelo multivariado final. Todas as análises foram realizadas usando o SPSS, versão 29.0 (SPSS, versão 29.0, IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo incluiu 1.136 indivíduos, dos quais 566 (49,8%) eram homens. Na população do estudo, 4,4% ($n=50$) apresentaram incidência de câncer de pulmão e 3,3% ($n=38$) morreram devido ao câncer de pulmão. Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre os resultados do câncer de pulmão e variáveis sociodemográficas ou comportamentais, exceto para a exposição ao fumo no primeiro ano ($p<0,001$).

Um menor número de dentes presentes e perda dentária severa foram significativamente associados à incidência e mortalidade por câncer de pulmão ($p<0,05$). Além disso, a presença de pelo menos 10% dos sítios com PS ≥ 6 mm foi significativamente maior entre indivíduos com diagnóstico de câncer de pulmão e aqueles que morreram ($p<0,05$). Embora fumar seja um fator de risco bem estabelecido para câncer de pulmão (PESCH et al., 2012), estes resultados indicam que os processos inflamatórios associados à má qualidade de saúde periodontal também podem desempenhar um papel no desenvolvimento do câncer de pulmão. Corroborando com a literatura existente que aponta a inflamação crônica como um fator cancerígeno, esta relação é mediada por múltiplos mecanismos, incluindo danos ao DNA, proliferação celular e a criação de um microambiente promotor de tumores (SCHOTTENFELD; BEEBE-DIMMER, 2006).

A análise de regressão univariada mostrou que a perda dentária severa teve associação significativa com o aumento do risco de câncer de pulmão (RR=1,97, IC 95%: 1,11–3,47) e mortalidade (RR=2,23, IC 95%: 1,17–4,23). O número de

dentes presentes foi inversamente associado à incidência ($RR=0,96$, IC 95%: 0,93–0,99) e mortalidade ($RR=0,95$, IC 95%: 0,92–0,99). Esta relação inversa entre o número de dentes e o risco de câncer do pulmão e mortalidade destaca a importância da manutenção da saúde oral como fator de proteção (TASOULAS et al., 2024). Indivíduos com melhor saúde bucal, representada por um maior número de dentes, podem apresentar menores níveis de inflamação sistêmica, o que pode mitigar o risco de câncer de pulmão (HASHIM et al., 2016). Esses resultados sugerem que a saúde bucal pode servir como um marcador útil para identificar indivíduos com maior risco de câncer de pulmão, independentemente de fatores de risco mais tradicionais, como o tabagismo.

Além disso, em relação ao parâmetro periodontal PS, pacientes com pelo menos 10% dos sítios com PS ≥ 5 mm apresentaram risco significativamente aumentado para câncer de pulmão ($RR=1,89$, IC95%: 1,01–3,53), e aqueles com pelo menos 10% dos sítios com PS ≥ 6 mm apresentaram 2,70 (IC95%: 1,31–5,53) e 2,65 (IC95%: 1,15 – 6,14) vezes maior RR para desenvolver câncer de pulmão e morrer devido ao câncer de pulmão, respectivamente. Quanto ao NIC, os valores médios foram 22% maiores entre aqueles que morreram devido ao câncer de pulmão, e o risco de mortalidade entre os participantes com pelo menos 30% dos locais com NIC ≥ 3 mm foi 2,07 vezes maior (IC: 1,07–4,00). Os dados que relacionam a gravidade da doença periodontal, especialmente PS e NIC, com o risco de câncer de pulmão reforçam a ideia de que a periodontite pode ser um fator de risco independente para câncer de pulmão (YOON et al., 2019).

Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, associações significativas permaneceram nos resultados da análise multivariada. A perda dentária severa foi independentemente associada a um risco aumentado de incidência de câncer de pulmão ($RR=1,85$, IC 95%: 1,02–3,35) e mortalidade ($RR=2,08$, IC 95%: 1,05–4,14). A presença de pelo menos 10% dos sítios com PS ≥ 6 mm também previu significativamente a incidência de câncer de pulmão ($RR=2,73$, IC 95%: 1,35–5,53) e mortalidade ($RR=2,73$, IC 95%: 1,35–5,53). O número de dentes presentes foi inversamente associado à mortalidade por câncer de pulmão ($RR=0,96$, IC 95%: 0,92–0,99). A persistência de associações significativas na análise multivariada, mesmo após o ajuste para potenciais fatores de confusão, fortalece a robustez dos achados.

4. CONCLUSÃO

A consistência dos resultados para perda dentária e parâmetros periodontais sugere que esses indicadores de saúde bucal podem desempenhar um papel crítico na incidência de câncer de pulmão e mortalidade devido ao câncer de pulmão. Pesquisas futuras devem ter como objetivo esclarecer os mecanismos pelos quais a saúde bucal influencia os resultados do câncer e explorar se melhorar a saúde periodontal pode reduzir os riscos de câncer.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, nov. 2018.

FRENCKEN, J. E. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. **Journal of clinical periodontology**, v. 44 Suppl 18, p. S94–S105, 1 mar. 2017.

HASHIM, D. et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 27, n. 8, p. 1619–1625, 1 ago. 2016.

KAVARTHAPU, A.; GURUMOORTHY, K. Linking chronic periodontitis and oral cancer: A review. **Oral oncology**, v. 121, 1 out. 2021.

LAAKSONEN, M. A. et al. The future burden of lung cancer attributable to current modifiable behaviours: a pooled study of seven Australian cohorts. **International journal of epidemiology**, v. 47, n. 6, p. 1772–1783, 1 dez. 2018.

MICHAUD, D. S. et al. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. **Epidemiologic reviews**, v. 39, n. 1, p. 49–58, 1 jan. 2017.

PESCH, B. et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. **International Journal of Cancer. Journal International du Cancer**, v. 131, n. 5, p. 1210, 9 set. 2012.

SCHOTTENFELD, D.; BEEBE-DIMMER, J. Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 56, n. 2, p. 69–83, 1 mar. 2006.

TASOULAS, J. et al. Poor oral health influences head and neck cancer patient survival: an International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium pooled analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 116, n. 1, p. 105–114, 1 jan. 2024.

VERMA, U. P.; SINGH, P.; VERMA, A. K. Correlation Between Chronic Periodontitis and Lung Cancer: A Systematic Review With Meta-Analysis. **Cureus**, v. 15, n. 3, 21 mar. 2023.

WANG, J. et al. Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **Journal of periodontal research**, v. 55, n. 5, p. 581–593, 1 out. 2020.

YOON, H. S. et al. Association of oral health with lung cancer risk in a low-income population of African Americans and European Americans in the Southeastern United States. **Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)**, v. 127, p. 90–95, 1 jan. 2019.

ZENG, X. et al. Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. **Journal of periodontology**, v. 87, n. 10, p. 1158–1164, out. 2016.