

EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS COM DOENÇA PERIODONTAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FELIPE BERWALDT ISLABÃO¹; LAIZA SALAZAR WINK²; BERNARDO DA
FONSECA ORCINA³; NATALIA MARCUMINI POLA⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – felipeberwaldt@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – laizasalazarwink@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – bernardoforcina@outlook.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – nataliampola@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado pela proliferação celular descontrolada, resultando na formação de tumores, que invadem tecidos adjacentes e podem formar metástases à distância (ROY; SAIKIA, 2016). Em 2022, aproximadamente 20 milhões de novos casos de câncer foram registrados em todo o mundo, estabelecendo a doença como uma das principais causas de mortalidade (BRAY et al., 2024). A terapia antineoplásica (TAN) pode incluir intervenções locais, como cirurgias e a radioterapia (RT); e intervenções sistêmicas como a quimioterapia (QM), também podendo haver terapias multimodais com uma associação de terapias, conforme o estadiamento do paciente, visando controlar o crescimento tumoral e prevenir metástases (SCHIRRMACHER, 2019).

A doença periodontal (DP), pode ser exemplificada pela gengivite e a periodontite, sendo que nesta última pode ocorrer a destruição dos tecidos de suporte dentário e até a perda dental (CHAPPLE et al., 2018). Sua patogênese envolve disbiose da microbiota oral e resposta inflamatória exacerbada, com liberação de citocinas inflamatórias que contribuem para um quadro sistêmico crônico (BREIVIK et al., 2024). Em pacientes oncológicos, esse estado inflamatório agrava a condição de imunossupressão já presente nesses indivíduos, elevando citocinas como IL-6 e TNF- α que estão associadas à progressão tumoral, resistência e intensificação dos efeitos adversos do TAN (WEN et al., 2022).

Diante do exposto, uma exploração abrangente da relação entre os efeitos adversos dos TANs e os parâmetros clínicos da DP em pacientes oncológicos permanece pouco investigada. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar através de uma revisão sistemática da literatura, se a presença de DP em pacientes oncológicos submetidos ao TAN interfere nos efeitos adversos orais e sistêmicos.

2. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado conforme as diretrizes do PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021) e registrado no PROSPERO (CRD42024483810). A questão orientadora, baseada no modelo PECO, foi: “Pacientes oncológicos com doença periodontal submetidos à terapia antineoplásica apresentam mais efeitos adversos locais e sistêmicos em comparação àqueles sem doença periodontal?”. A busca foi realizada até agosto de 2024, sem restrição de idioma ou data, nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Web of Science e Scopus; uma busca na literatura cinzenta foi realizada nas 100 primeiras referências do Google Scholar com a utilização dos termos principais da chave de busca. Como critérios

de inclusão estavam ensaios clínicos e estudos observacionais (transversais, coorte e caso-controle) em indivíduos adultos (≥ 18 anos), com ou sem DP, submetidos à TAN, que tivessem avaliação periodontal por cirurgião-dentista e descrição de efeitos adversos locais e/ou sistêmicos. Foram excluídos estudos com gestantes, DP autorreferida, estudos que realizaram tratamento periodontal, estudos *in vitro*, animais, relatos de caso, revisões, dissertações, teses, cartas ao editor e trabalhos não publicados em periódicos. A triagem foi realizada no Rayyan (OUZZANI et al., 2016) por dois revisores independentes, com resolução de conflitos por um terceiro; o coeficiente Kappa foi $>0,9$. A extração dos dados foi feita por dois pesquisadores de forma independente em planilha Excel (Microsoft, Redmond, WA, EUA) desenvolvida para o estudo. As variáveis coletadas incluíram características dos estudos, participantes, TAN, efeitos adversos, presença de DP e seus parâmetros clínicos. A avaliação do risco de viés foi conduzida por dois revisores, com apoio de um terceiro, utilizando a ferramenta apropriada para cada tipo de estudo: JBI (MOOLA et al., 2020) para estudos transversais e NOS (Wells et al., 2014) para coortes e caso-controle. Os dados coletados foram avaliados por meio de estatística descritiva.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram inicialmente identificados 6.936 registros, dos quais 1.328 foram duplicatas. Após triagem de 5.608 registros, 8 estudos foram incluídos nesta revisão. Três estudos transversais (CALDAS et al., 2021; LAINE et al., 1992; SABANCI et al., 2022) e cinco coortes (KHAW et al., 2014; LALLA et al., 2023; NISHI et al., 2022; NISHIKAWA et al., 2019; SASAKI et al., 2024) publicados entre 1992 e 2024. A maioria dos estudos transversais apresentou risco de viés moderado, enquanto os de coorte mostraram baixo risco de viés.

Em pacientes em uso de bisfosfonatos, a osteonecrose dos maxilares foi mais prevalente na presença de profundidade de sondagem (PS) > 6 mm e inflamação gengival (CALDAS et al., 2021). Em QM de alta dose, escores elevados de índice gengival (IG) associaram-se a maior risco e gravidade de mucosite oral (MO) nos Graus I e II; e ambas, gengivite e periodontite, foram associadas com a cicatrização prolongada da MO (SABANCI et al., 2022). Em terapias multimodais, PS ≥ 5 mm, recessão > 2 mm, envolvimento de furca e mobilidade foram preditores de perda dentária em até 2 anos pós-RT; PS ≥ 5 mm também previu exposição óssea (LALLA et al., 2023).

Na cirurgia oncológica, a PS foi fator de risco independente para infecções de espaço profundo, sítio cirúrgico, deiscência anastomótica e infecção urinária (NISHIKAWA et al., 2019). Em neoplasias hematológicas, pacientes em QM apresentaram a área inflamada periodontal (PISA) associada à neutropenia febril (NF), sendo identificada como fator de risco independente (NISHI et al., 2022). Episódios febris foram observados em 46% dos pacientes em QM. Desses, 58% apresentavam inflamação gengival moderada a grave e 81% exibiam índice de sangramento gengival superior a 5%. Esses eventos adversos estavam associados à presença de perda óssea vertical, envolvimento de furca e dentes semi-retidos (LAINE et al., 1992).

A QM e RT promovem lesões teciduais por estresse oxidativo e citotoxicidade, com liberação de citocinas inflamatórias que agravam o dano mucoso (PULITO et al., 2020). Evidências indicam que a DP pode intensificar a gravidade da MO, com inflamação gengival e placa associadas a maior severidade e cicatrização

prolongada (KHAW et al., 2014; SABANCI et al., 2022). A presença de DP tem sido relacionada ao aumento do risco de osteonecrose medicamentosa da mandíbula em pacientes em terapia antirreabsortiva, sendo PS profundas e inflamação gengival mais frequentes nesses casos (LORENZO-POUSO et al., 2020).

A DP contribui para um estado inflamatório sistêmico ao liberar citocinas como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-17 na circulação, exacerbando a inflamação em pacientes imunossuprimidos pelos TANs (PAN; WANG; CHEN, 2019). Esse quadro pode aumentar a incidência de infecções, febre e complicações pós-operatórias (HE et al., 2024). Durante episódios de neutropenia, comuns na QM, a translocação de patógenos periodontais para a corrente sanguínea também pode desencadear infecções sistêmicas graves (ESPINOZA, 2018).

Esta revisão é limitada pela heterogeneidade nos métodos de avaliação periodontal, amostras pequenas, seguimentos inconsistentes e definições variadas de eventos adversos. A ausência de ajuste para comorbidades e o risco moderado a alto de viés, predominância de estudos transversais e retrospectivos, dificultam comparações e impedem a inferência causal e a realização de meta-análise.

4. CONCLUSÕES

Em síntese, apesar das limitações, as evidências sugerem que a DP pode agravar os efeitos adversos orais e sistêmicos durante os TANs. Os resultados destacam a importância do estado periodontal durante o tratamento antineoplásico, reforçando a necessidade de abordagens multidisciplinares e de protocolos padronizados de avaliação periodontal na prática oncológica. Estudos prospectivos rigorosos e novas pesquisas são fundamentais para confirmar esses achados e subsidiar diretrizes baseadas em evidências.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, 4 abr. 2024.

BREIVIK, Torbjørn Jarle et al. Microbiota-immune-brain interactions: A new vision in the understanding of periodontal health and disease. **Periodontology** 2000, v. 96, n. 1, 1 out. 2024.

CHAPPLE, Iain L. C. et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of periodontology**, v. 89 Suppl 1, 1 jun. 2018.

ESPINOZA, J. Luis. Machine learning for tackling microbiota data and infection complications in immunocompromised patients with cancer. **Journal of Internal Medicine**, v. 284, n. 2, p. 189–192, 1 ago. 2018.

International Journal of Dental Hygiene, v. 11, n. 2, p. 84–90, maio 2013.

HE, Fan et al. Postoperative fever after elective minimally invasive resection for gastric and colorectal cancer: incidence, risk factors and characteristics. **Frontiers in Oncology**, v. 14, 2024.

JARDIM CALDAS, Rogério et al. Oral health condition in cancer patients under bisphosphonate therapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 12, 1 dez. 2021.

- KHAW, Arlene *et al.* Influence of periodontitis on the experience of oral mucositis in cancer patients undergoing head and neck radiotherapy: A pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 22, n. 8, p. 2119–2125, 2014.
- LAINE, Pekka O. *et al.* Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *European Journal of Cancer. Part B: Oral Oncology*, v. 28, n. 2, p. 103–107, 1992.
- LALLA, Rajesh V. *et al.* Tooth-level predictors of tooth loss and exposed bone after radiation therapy for head and neck cancer. **Journal of the American Dental Association**, v. 154, n. 6, p. 519–528.e4, 1 jun. 2023.
- LORENZO-POUSO, Alejandro I. *et al.* Association between periodontitis and medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 49, n. 3, 1 mar. 2020.
- NISHI, Hiromi *et al.* Periodontal inflamed surface area in oral cavity associated with febrile neutropenia in patients with hematologic malignancy undergoing chemotherapy. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.
- NISHIKAWA, Mao *et al.* Clinical impact of periodontal disease on postoperative complications in gastrointestinal cancer patients. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 12, p. 1558–1564, 1 dez. 2019.
- OUZZANI, Mourad *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 5 dez. 2016.
- PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 29 mar. 2021.
- PAN, Weiyi; WANG, Qingxuan; CHEN, Qianming. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. **International Journal of Oral Science**, v. 11, n. 3, 1 set. 2019.
- PULITO, Claudio *et al.* Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, v. 39, n. 1, 7 out. 2020.
- ROY, P. S.; SAIKIA, B. J. Cancer and cure: A critical analysis. **Indian journal of cancer**, v. 53, n. 3, p. 441–442, 1 jul. 2016.
- SABANCI, Arife *et al.* Impact of periodontal status on the oral mucositis in patients receiving high-dose chemotherapy. **Clinical Oral Investigations**, v. 26, n. 10, p. 6341–6346, 1 out. 2022.
- SANDEEP MOOLA *et al.* Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *In: JBI Manual for Evidence Synthesis. [S.l.]: JBI, 2020.*
- SASAKI, Mio *et al.* Periodontitis and postoperative inflammation in gastric cancer patients: Propensity score analysis. **Oral Diseases**, v. 30, n. 7, 1 out. 2024.
- SATO, Yusuke *et al.* Esophageal Cancer Patients Have a High Incidence of Severe Periodontitis and Preoperative Dental Care Reduces the Likelihood of Severe Pneumonia after Esophagectomy. **Digestive Surgery**, v. 33, n. 6, 1 jul. 2016.
- SCHIRRMACHER, Volker. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). **International journal of oncology**, v. 54, n. 2, p. 407–419, 1 fev. 2019.
- WELLS, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2014.
- WEN, Yalei *et al.* Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 14 out. 2022.