

Bactérias orais e sua utilização como biomarcadores de tumores pancreáticos: um estudo de revisão

Oral bacteria and their use as a pancreatic tumor biomarkers: a review study

Bacterias orales y su uso como biomarcadores de tumores de páncreas: un estudio de revisión

Recebido: 01/10/2020 | Revisado: 10/10/2020 | Aceito: 19/10/2020 | Publicado: 21/10/2020

Felicson Leonardo Oliveira Lima

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5256-6768>

Faculdade Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: felicsonleonardo@hotmail.com

Laiane Nascimento Lima Gomes

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1062-340X>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: l_r17@outlook.com

Carolayne Araujo de Oliveira Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1319-5228>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: biocarolfreits@gmail.com

Ana Carolina Santos de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1047-7358>

Faculdade Nobre de Feira de Santana, Brasil

E-mail: acso.oliveira@outlook.com

Aline Ramos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-2559>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: alineramosilva@hotmail.com

Marise Alves de Souza Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6161-284X>

Faculdade Estácio de Feira de Santana, Brasil

E-mail: marisebiomedicina@gmail.com

Priscila Pimentel Martinelli

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5287-2586>

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: priscilamartinellibiomed@gmail.com

Rodolfo Macedo Cruz Pimenta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4699-0180>

Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil

Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Brasil

E-mail: rodolfo.pimenta@gmail.com

Resumo

Introdução: O câncer de pâncreas é considerado o tumor com maior taxa de letalidade, o que pode estar relacionado ao seu difícil rastreamento. Os processos neoplásicos do pâncreas culminam de maneira assintomática, dificultando assim um diagnóstico adequado, sendo evidenciado, na maioria das vezes, quando o tumor se encontra em evolução ou em determinados graus de metástase. **Objetivo:** realizar uma revisão da literatura, abordando a utilização de bactérias orais como biomarcadores do câncer de pâncreas, descrevendo assim, a relevância do diagnóstico adequado dos tumores pancreáticos. **Metodologia:** trata-se de uma revisão da literatura, do tipo integrativa, de caráter qualitativo, elaborada mediante busca nas bases de dados SciELO, Pubmed e Lilacs, sendo instituídos no estudo, conteúdos publicados entre os anos de 2010 a 2020, onde foram encontrados um total de 653 manuscritos. Após triagem mediante critérios de inclusão e exclusão, totalizaram-se 25 trabalhos. **Revisão da Literatura:** O pâncreas apresenta ação sob vários processos metabólicos do organismo. A alta agressividade e letalidade do tumor pancreático culminam em dificuldades no seu estadiamento, uma vez que os indivíduos com câncer no pâncreas, não apresentam sintomas, demonstrando aumento do volume do órgão geralmente após o acometimento de metástases. A análise de biomarcadores contidos na saliva, em especial bactérias orais, mostra-se fiel na investigação de tumores do pâncreas. **Considerações Finais:** Os estudos têm apontado a presença de algumas espécies de bactérias no microbioma oral de pacientes com câncer pancreático, em especial, a bactéria *Granulicatella adiacens*. São necessários, entretanto, estudos mais robustos e de natureza longitudinal para ratificarem essa possível associação.

Palavras-chave: Neoplasia pancreática; Microbiota; Biomarcadores.

Abstract

Introduction: Pancreatic cancer is considered the tumor with the highest lethality rate, or which may be related to its difficult screening. The neoplastic processes of the pancreas culminate in an asymptomatic manner, thus hampering an early diagnosis, being evidenced, most of the time, when the tumor is evolving or in certain degrees of metastasis. **Objective:** conduct an literature review, addressing the use of oral bacteria as pancreatic cancer biomarkers, thus describing the relevance of early diagnosis of pancreatic tumors. **Methodology:** this is a literature review, of an integrative type, of a qualitative character, elaborated by searching the SciELO, Pubmed and Lilacs databases, being instituted in the time frame, content published between 2010 to 2020, where a total was found 653 manuscripts. After screening using inclusion and exclusion criteria, 25 studies were prevented. **Literature Review:** The pancreas acts on several metabolic processes in the body. The high aggressiveness and lethality of the pancreatic tumor culminate in difficulties in its staging, since those with pancreatic cancer do not present symptoms, demonstrating an increase in the volume of the organ, usually after the involvement of metastases. An analysis of biomarkers contained in saliva, especially oral bacteria, is faithful in the investigation of pancreatic tumors. **Final Considerations:** Studies have shown the presence of some species of bacteria in the oral microbiome of patients with pancreatic cancer, in particular, the bacteria *Granulicatella adiacens*. However, more robust and longitudinal studies are a bridge to confirm this possible association.

Keywords: Pancreatic neoplasm; Microbiota; Biomarkers.

Resumen

Introducción: El cáncer de páncreas es considerado el tumor con mayor tasa de mortalidad, lo que puede estar relacionado con su difícil cribado. Los procesos neoplásicos del páncreas culminan de forma asintomática, lo que dificulta un diagnóstico precoz, evidenciándose, la mayoría de las veces, cuando el tumor está evolucionando o en ciertos grados de metástasis. **Objetivo:** realizar una revisión de la literatura, abordando el uso de bacterias orales como biomarcadores de cáncer de páncreas, describiendo así la relevancia del diagnóstico temprano de los tumores de páncreas. **Metodología:** se trata de una revisión de la literatura, de tipo integrativo, de carácter cualitativo, elaborada mediante la búsqueda en las bases de datos SciELO, Pubmed y Lilacs, con contenido publicado entre los años 2010 y 2020, donde se encontró un total de 653 manuscritos. Después de la selección mediante criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 25 estudios. **Revisión de la literatura:** El páncreas actúa sobre varios procesos metabólicos del cuerpo. La alta agresividad y letalidad del tumor de páncreas culminan

en dificultades en su estadificación, ya que los individuos con cáncer de páncreas no presentan síntomas, demostrando un aumento del volumen del órgano, habitualmente tras la afectación de metástasis. El análisis de biomarcadores contenidos en la saliva, especialmente las bacterias orales, es fiel en la investigación de los tumores pancreáticos. **Consideraciones finales:** Los estudios han demostrado la presencia de algunas especies de bacterias en el microbioma oral de pacientes con cáncer de páncreas, en particular, la bacteria *Granulicatella adiacens*. Sin embargo, se necesitan estudios más robustos y longitudinales para confirmar esta posible asociación.

Palabras clave: Neoplasia de páncreas; Microbiota; Biomarcadores.

1. Introdução

Existem diversos estudos epidemiológicos que definem os riscos e fatores para o câncer, destacando-se: idade, sexo e hábitos de vida como tabagismo, dieta e infecções diversas. Porém, todos estes estudos ainda não incluem efetivamente quaisquer outros fatores de risco (Kim et al., 2011).

Os estudos epidemiológicos associam algumas bactérias orais, temporariamente, com alguns tipos de câncer e torna as evidências plausíveis para o envolvimento e iniciação e progressão da doença. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a *H. pilory* foi reconhecida como a primeira espécie bacteriana a ser causadora de cânceres em humanos. Após esse reconhecimento, diversas outras espécies específicas, incluindo as da cavidade oral, estão sendo associadas ao câncer (Hajishengallis & Lamont, 2012).

A cavidade oral é detentora de complexas comunidades e multiespécies de microrganismos que causam um estado imunoinflamatório, equilibrado ou não, no seu hospedeiro (Ahn et al., 2012). A associação mais marcante com o câncer de pâncreas e as bactérias orais, tem como protagonistas a *P. givigalis*. Inflamações crônicas e/ou desreguladas têm sido há algum tempo as principais causas para o desenvolvimento do tumor e modulação do microambiente tumoral (Rakoff, 2006).

A descrição do quadro clínico de um paciente com câncer pancreático é inespecífica e difícil, sobretudo devido a posição do órgão. Para essa patologia recomenda-se averiguar a hipótese de câncer em indivíduos que apresentam queixas de dor abdominal, icterícia ou perda de peso (Vieira et al., 2012).

Por se tratar de um órgão de grande essencialidade para o metabolismo e conhecendo as dificuldades para um diagnóstico precoce de patologias no mesmo, faz-se necessário o

desenvolvimento de melhores técnicas para a elucidação açodada dessas enfermidades, em especial, o câncer, visto que sua apresentação se dá, na maioria dos casos, em pacientes em estágios avançados e com metástases, dificultando as medidas de tratamento e consequentemente, diminuindo a sua expectativa de vida (Freitas et al., 2013; Costa et al., 2019).

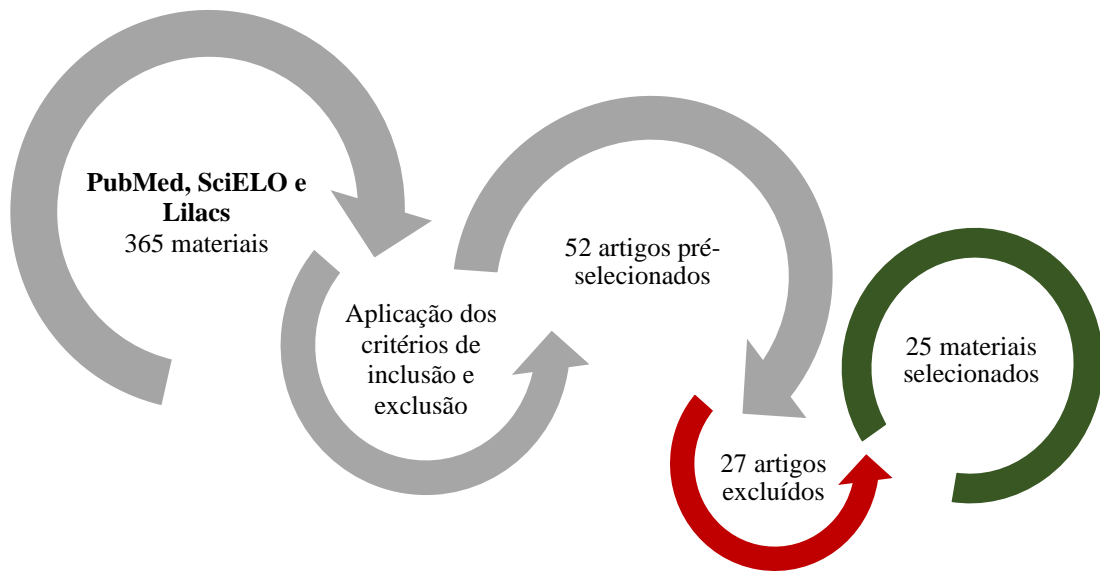
Esta pesquisa objetiva realizar uma revisão da literatura, abordando a utilização de bactérias orais como biomarcadores do câncer de pâncreas, descrevendo assim, a relevância do diagnóstico açodado dos tumores pancreáticos.

2. Metodologia

O presente estudo, se caracteriza como uma revisão de literatura do tipo integrativa, de caráter qualitativo, o qual foi elaborado mediante busca eletrônica nas bases de dados: SciELO, Pubmed e Lilacs, cuja execução foi realizada entre os meses de agosto e setembro do ano de 2020. Foram utilizadas como palavras-chave os termos: Neoplasia pancreática; Microbiota; Biomarcadores.

Foram encontradas 365 produções, dentre elas artigos, notas técnicas, dissertações e teses, as quais passaram por critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de exclusão foram aplicados aos materiais com informes repetidos, bem como aqueles que não apontavam a correlação entre a microbiota oral com o câncer de pâncreas, excluindo-se ainda, conteúdos publicados antes do recorte temporal (2010-2020). Para a inclusão, os critérios foram aplicados na seguinte ordem: (a) leitura exploratória; (b) leitura seletiva, (c) seleção do material em adequação aos objetivos da pesquisa. Ao fim, após triagem pelo título e resumo e mediante critérios de exclusão, 52 artigos foram pré-selecionados. Na etapa subsequente todos os materiais foram analisados pela sua elegibilidade em conteúdo completo, sendo excluídos 27, totalizando 25 matérias utilizadas nessa revisão.

Figura 1: Processo metodológico do estudo.



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

3. Revisão da Literatura

3.1 Anatomofisiologia do Pâncreas

O pâncreas é uma glândula de formato lobular, com peso variável, entre 60 à 170 gramas e tamanho entre 12 à 24 centímetros. Sua síntese embriológica acontece entre a sexta e sétima semana de vida do embrião, onde, inicialmente este possui uma porção dorsal e ventral. A parte ventral, realiza movimento de rotação para o sentido horário, dirigindo-se para o eixo duodenal e acomoda-se na região posterior ao pâncreas dorsal, onde na etapa subsequente, ocorrerá a fusão das partes, dando origem ao processo uniforme interligado a veia porta (Montenegro et al., 2016; Costa et al., 2019).

Três compartimentos subdividem o pâncreas, sendo eles: (I) cabeça, (II) corpo e (III) cauda. A cabeça, corresponde a parte proximal, com localização nas proximidades do duodeno, o corpo e a cauda, são elementos da parte distal, estando estes, em contato com o hilo esplênico e a flexura cólica esquerda. Percorrendo toda a extensão do pâncreas, está o canal de Winsung, ducto excretor, que se une ao duodeno pela ampola de Vater, alcançando por ligação, o ducto biliar. A ampola de Vater, em associação ao Esfíncter de Oddi, controlam a secreção pancreática ao trato gastrointestinal (Montenegro et al., 2016).

Morfologicamente, o pâncreas se assemelha as glândulas salivares e realiza secreção de diversas enzimas que atuam na digestão de carboidratos, proteínas e gorduras, além de liberar,

elevadas doses de bicarbonato de sódio, imprescindível para a neutralização de compostos ácidos. Além desses constituintes, o pâncreas secreta dois hormônios de ampla importância para a homeostase (Hall, 2019; Pires et al., 2019).

A estrutura pancreática é constituída por dois tecidos, os Ácinos que secretam suco digestivo para o duodeno, e as Ilhotas de Langerhans, responsáveis pela secreção de insulina e glucagon para a corrente sanguínea. No que diz respeito às Ilhotas de Langerhans, estas são constituídas por três tipos de células, as Alfa (secretoras de glucagon), as Beta (que secretam insulina), e Delta (sintetizadores de Somatostatina). O produto secretado pelo pâncreas, se dirige ao ducto pancreático, que por sua vez, se destina ao ducto hepático, até que se esvazie no duodeno. As características e quantidade de suco pancreático secretado, dependerá do tipo de alimento presente na parte superior do intestino delgado, bem como o volume de quimo mensurado (Costa et al., 2019; Hall, 2019).

3.2 Tumores Pancreáticos

Considerado como um dos tumores mais letais, o câncer de pâncreas se desenvolve através das células exócrinas e endócrinas, sendo na maioria das vezes assintomática e de rápida evolução, tornando o seu diagnóstico tardio (Silva & Fortes, 2017). O Adenocarcinoma a qual se inclui aos tumores exócrinos é o tipo mais comum e mais agressivo, se propaga através de células ductais e células acinares, sendo a maior parte na cabeça do pâncreas (Soldan, 2017).

Os tipos de tumores exócrinos menos frequentes são o carcinoma adenoescamoso que é um do tipo mais raro da classe do adenocarcinoma. Embora não se encontre células escamosas no pâncreas, elas surgem através de ductos que tiveram uma metaplasia escamosa secundária a uma inflamação crônica (Almeida et al., 2017).

O carcinoma de células em anel de sinete é um câncer pancreático muito raro e tem o prognóstico semelhante ao do adenocarcinoma, com células invasivas e mucina intracitoplasmática que é capaz de se deslocar o núcleo (Burón & Peñá, 2011).

O carcinoma medular que é reconhecido pela má diferenciação e aumento do padrão de invasão e crescimento sincicial. O carcinoma hepatóide que se assemelham ao adenocarcinoma hepatocelulares, e é considerado um tumor raro. Os carcinomas de células escamosas e o carcinoma indiferenciado (Chang et al., 2016).

Os tumores endócrinos ou também conhecidos como tumores neuroendócrinos do pâncreas constituem de 4% dos tipos de câncer. Eles são subdivididos como tumores funcionais, tumores não funcionais e tumores carcinoides. Os tumores funcionais são identificados

conforme o tipo de célula que produz o hormônio, sendo elas: gastrinomas, insulinomas, glucagonomas, somatostatatomas, VIPomas e PPomas, sendo a gastrinomas e insulinomas os mais comuns. Os tumores não funcionais são aqueles que não produzem hormônios, e sua maioria são do tipo malignos, e os tumores carcinoides são os que produzem serotonina (Belotto, 2019).

3.3 Importância do Diagnóstico Precoce

Para indivíduos com câncer no pâncreas, em geral, é comum o não aparecimento de sintomas, mas, o volume do tumor transforma-se fazendo com que 80% dos casos já apresentem metástase e acabem se irradiando no momento em que é executado o diagnóstico, afetando fígado ou os pulmões e linfonodos (Lustosa et al., 2012).

Existe uma variedade de métodos para ajudar no diagnóstico do adenocarcinoma do pâncreas, pode ser intermédio de exames físico, laboratoriais como o de sangue, biópsia do tecido e exames de imagens como a Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética, Ecografia Abdominal entre outros (Nobeschi et al., 2012).

Os exames laboratoriais apontam, geralmente os níveis superiores de bilirrubina total, fosfatase alcalina e minúsculas alterações dos níveis de transaminases hepáticas. Os marcadores tumorais ajudam no auxílio para a pesquisa de neoplasias pancreáticas. Tais substâncias são encontradas no sangue de qualquer pessoa e podem ser fabricadas pelo próprio tumor ou ser a soma da relação do tumor e o organismo (Freitas et al., 2013).

A presença de algumas bactérias periodontopatogênicas pode estar relacionada com mutação do gene do Tumor P53 e por serem tóxicas para as células circulantes, instigando a mutação de genes supressores de tumores (Gonçalves, 2016).

Um diagnóstico salivar importante mostrou que o transcriptoma salivar pode detectar o câncer de pâncreas em fase inicial. Houve identificação de biomarcadores de mRNA salivar com favorável excitabilidade e especificidade, ressaltando que a microbiota oral pode detectar e ajudar a especificar o câncer pancreático crônico da pancreatite (Bonne, 2012).

Os marcadores que possuem mais especificidade quando são alterados a glicemia, insulina, amilase, bactérias orais, CEA, CA50, CA72, CA19-9 dentre estes, o CEA demonstrou capacidade de detectar quase metade de seres humanos com câncer pancreático e o CA19-9 demonstrou cerca de 80% dos pacientes com ADP (Freitas et al., 2013; Diniz et al., 2017).

A biópsia é uma alternativa mais determinada para o diagnóstico do adenocarcinoma pancreático. Através de um processo cirúrgico, é retirado um modelo do tecido tumoral,

posteriormente é investigado com o auxílio do microscópio analisando a presença de células malignas (Nobeschi et al., 2012).

Os exames de imagens permitem analisar o local e demonstrar se existe algum dano que sugira uma indicação de câncer pancreático (Vieira et al., 2012). O aparelho da tomografia computadorizada (TC) realiza movimentos circulares em volta do paciente, pelo qual é feito o mapeamento do abdome superior, utilizando radiação. Este método é o mais utilizado para descobrir massas pancreáticas e se há metástase ou invasão vascular (Freitas et al., 2013).

Na ressonância magnética existem dois lados, o positivo e o negativo. O positivo é que não necessita de radiação e nem expõe o paciente a mesma, por outro lado, possui o incômodo da imobilidade e da permanência por cerca de uma hora em um túnel estreito e fechado, tornando-se o lado negativo (Nobeschi et al., 2012).

Para casos iniciais, a ecoendoscopia é capaz de constatar 96% dos ADPs que não foram realizáveis nas demais técnicas. Este método utiliza a ultrassom associada ao aparelho de endoscopia, onde produz imagens de alta resolução obtendo a ajuda de um cateter que possui alta periodicidade no endoscópio. Este artifício permite a pesquisa detalhada do parênquima e ducto pancreático em toda a sua extensão, pois, além de contemplar a lesão, a realização desse procedimento é eficaz para fazer a punção do material líquido que é feita através de uma agulha fina (Freitas et al., 2013).

A colangiografia endoscópica é desempenhada através da inserção bucal de um aparelho que é encaminhado até o duodeno, injetando contraste no interior da via biliar e ductos pancreáticos, sendo assim, consegue uma radiografia que apresenta locais bloqueados ao qual refere-se ao tumor. Contudo, para a comprovação efetiva do diagnóstico, é inevitável realizar a endoscopia de punção norteada por ecografia ou processo cirúrgico, gerando um pequeno fragmento na lesão para ocorrer a análise histopatológica (Vieira et al., 2012; Freitas et al., 2013).

Algumas medidas como forma de prevenção podem ser adquiridas, pois não existe uma fórmula conhecida para fugir desse tipo de câncer ou até identificar precocemente com a execução dos exames de rotina. Deve-se evitar a ingestão copiosa de bebidas alcoólicas, a utilização do tabaco e adotar uma dieta harmoniosa com frutas, legumes e verduras associada às atividades físicas (Nobeschi et al., 2012).

Baseando-se na totalidade de estudos, existe uma forte relação entre determinadas espécies de bactérias e sua aparição em casos de pacientes em processos neoplásicos do pâncreas, o que pode ser utilizado como uma forma de triagem inicial, visto que há uma grade

dificuldade para o diagnóstico precoce do tumor em estudo. A tabela 01, explana bactérias orais e seu vínculo em pacientes acometidos pelo câncer de pâncreas.

Tabela 1. Bactérias orais e sua relação com o câncer pancreático.

AUTOR	TÍTULO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS RESULTADOS
Farrell et al., (2012)	Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer.	Estudo prospectivo do tipo coorte, in vivo, afim de se investigar associações entre doenças bucais e o aumento do risco de câncer de pâncreas.	As bactérias, <i>Streptococcus mitise</i> , <i>Neisseria elongata</i> , presentes na saliva, diminuíram significativamente em pacientes com câncer de pâncreas em comparação com indivíduos saudáveis. Enquanto a bactéria <i>Granulicatella adiacens</i> teve um aumento em pacientes com câncer pancreático.
American Society of Microbiology (2014)	Bacteria in the mouth can diagnose pancreatic cancer.	Estudo clínico, onde foram analisadas diferentes bactérias orais em 131 pacientes, e assim foram feitas as associações dos microrganismos e o câncer pancreático.	Pacientes diagnosticados com câncer de pâncreas apresentaram níveis mais altos de duas bactérias orais específicas: <i>Leptotrichiae</i> , <i>campylobacter</i> .
Gonçalves (2016)	Relação da doença periodontal com o cancro do pâncreas diagnóstico do cancro do pâncreas com recurso a testes salivares	Trata-se de um trabalho de conclusão para obtenção de grau de Mestrado em Medicina dentária, uma revisão, baseado em estudos clínicos, estatísticos e experimentais, publicados nos últimos quinze anos.	Estudos desta pesquisa demonstram a presença das bactérias <i>Porphyromonas gingivalise</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , envolvidas em doença periodontal e associação com o cancro gástrico e com o cancro do pâncreas.

Germano et al., (2018)	Microrganismos habitantes da cavidade oral e sua relação com patologias orais e sistêmicas: revisão de literatura	Trabalho baseado na revisão de literatura, analisados em um período equivalente a treze anos (2004 a 2017).	A bactéria <i>Porphyromonas gingivalis</i> , possui associação com o câncer de pâncreas.
Gaiser et al., (2019)	Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer	Estudo clínico do tipo coorte, envolvendo 105 pessoas com diagnóstico de neoplasias císticas pancreáticas.	Ocorrência das bactérias orais, <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Granulicatella adiacens</i> , em cistos pancreáticos.
Velloso (2020)	Importância do microbioma para o pâncreas	Revisão de literatura, que evidencia adisbiose de diferentes microbiomas e sua interação com o sistema imune os quais podem gerar amplos efeitos no tecido pancreático.	Diminuição das bactérias <i>N. elongata</i> e <i>S. mitis</i> , e elevação nas populações de <i>G. Adiacens</i> seria um biomarcador para a pancreatite e o câncer de pâncreas.

Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

4. Considerações Finais

Em suma, os estudos têm apontado a presença algumas espécies de bactérias no microbioma oral de pacientes com câncer pancreático. A bactéria citada com maior frequência é a *Granulicatella adiacens*, entretanto, faz-se necessária a realização de mais estudos sobre as temáticas abordadas, bem como a elaboração de testagens bioquímicas, por colorimetria, de fácil e rápida execução para a indicação da presença dessas bactérias, o que facilitará a indução de um paciente com histórico familiar da doença, por exemplo, para exames mais específicos e confirmatórios, além de estudos epidemiológicos longitudinais que comprovem tal associação.

Referências

Ahn, J., Segers, S., Hayes, R. B. (2012). Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis* 33(5), 1055–1058.

Almeida, R. J. G., Oliveira, R. P. C., Moreira, H. C., Fernandes, B. F. M., Oliveira, P. G. B., Cipriano, M. A. G. (2017). Carcinoma adenoescamoso pancreático, uma entidade rara: relato de quatro casos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, 53 (5), 325-329.

American Society of Microbiology. (2014). Bacteria in the mouth can diagnose pancreatic cancer. *ScienceDaily*.

Belotto, M., Crouzillard, B. N. S., Araujo, K. O., Peixoto, R. A. (2019). Pancreatic neuroendocrine tumors: surgical resection. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* (São Paulo), 32(1).

Bonne, N. J., Wong, D. T. W. (2012). Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches. *Genome Medicine* 4(10), 82-93.

Chang, J. M., Katariya, N. N., Lam-Himlin, D. M., Haakinson, D. J., Ramanathan, R. K., Halfdanarson, T. R., Borad, M. J., Pannala, R., Faigel, D., Moss, A. A., Mathur, A. (2016). Hepatoid carcinoma of the pancreas: case report, next-generation tumor profiling, and literature review. *Case reports in gastroenterology*, 10(3), 605-612.

Buron, J. D., Pena, J. C. T. (2011). The medullary carcinoma of the pancreas: A relative new entity Carcinoma medular de pâncreas: una entidad relativamente nueva. *Rev. esp. De Enfermidade Digestivas*, 103 (6), 335-336.

Costa, A. R., Branco, B. B., Amorim, R. J., & Brito, A. P. S. O. (2019). Pancreatite crônica-fisiopatologia e tratamento: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 4, e779-e779.

Diniz, M. F. (2017). tumorais, m. título: rastreamento e diagnóstico das neoplasias pancreáticas-papel dos (doctoraldissertation, centro universitário das faculdades metropolitanas unidas).

Farrell, J. J., Lei Zhang, H. Z., David, C., David, E., David, A., B. J., Paster, K., D. T. W. W. (2012). Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut*, 61(4), 582–588.

Freitas, T. O., Filho, W. M. (2013). A importância do diagnóstico precoce no câncer de pâncreas. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas. ISSN 2448-3753, 1(1), 1-4.

Gaiser, R. A., Halimi, A., Alkharaan, H., Lu, L., Davanian, H., Healy, K., & chiaro, M. D. (2019). Enrichment of oral microbiota in early cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Gut*, 68 (12), 2186-2194.

Germano, V. E., Xavier, C. M., Jales, M. D. M. S., Albuquerque, T. V. G., Lima, E. L. F., & Ribeiro, L. H. (2018). Microrganismos habitantes da cavidade oral e sua relação com patologias orais e sistêmicas: revisão de literatura. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, 16(2), 91-99.

Gonçalves, F. M. F. C. (2016). Relação da doença periodontal com o cancro do pâncreas: diagnóstico do cancro do pâncreas com recurso a testes salivares (Doctoral dissertation).

Hajishengallis, G., Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*, 27(6), 409–419.

Hall, J. E., Guyton & Hall. (2019). Fundamentos de Fisiologia. *Elsevier Brasil*.

Kim, S. S., Ruiz, V. E., Carroll, J. D., Moss, S. F. (2011). Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancerletters*, 305(2), 228-238.

Montenegro Jr, R., Chaves, M., & Fernandes, V. (2016). Fisiologia pancreática: Pâncreas endócrino. In: Oriá, R. B., Brito, G. A. C. (Org.). Sistema Digestório: Integração Básico-Clinica. São Paulo: *Blucher*, 521-74. cap. 20.

Nobeschi, L., Bernardes, W., Favero, N. (2012). Diagnostico e prevenção do câncer de pâncreas. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*, 16(1), 167-175. ISSN:1415-6938. ISSN: 1415-6938

Pires, A. J., Badaraco, A. A. D. O., Feier, G., Bonazza, K. Z., Taddeo Filho, L., Taddeo, S. G. B., & Lima, W. E. (2019). Fisiologia gastrointestinal.

Rakoff-Nahoum S. (2006). Questão do câncer: por que câncer e inflamação ?. *The Yale Journal of biology and medicine*, 79 (3-4), 123.PMID: 17940622

Ribeiro, P. I. (2014). Biomarcadores e novas terapias no diagnóstico e tratamento do adenocarcinoma ductal pancreático: Estudo de expressão gênica e resposta celular.

Silva, C. O., Fortes, R. C. (2017). Manejo nutricional em paciente cirúrgico com adenocarcinoma de pâncreas: Um relato de caso. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, 6(2), 138-142, 201.

Soldan, M. (2017). Rastreamento do câncer de pâncreas. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 44 (2), 109-111.

Velloso, F. J., Lopes, C. L., Correa, R. G., & Sogayar, M. C. (2017). Importância do microbioma para o pâncreas.

Vieira, S. C., et al. (2012). *Oncologia básica*. Capítulo 4 - Câncer de pâncreas. Teresina: Fundação Quixote. 324p.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Felicson Leonardo Oliveira Lima – 12,5%

Laiane Nascimento Lima Gomes – 12,5%

Carolayne Araujo de Oliveira Freitas – 12,5%

Ana Carolina Santos de Oliveira – 12,5%

Aline Ramos Silva – 12,5%

Marise Alves de Souza Oliveira – 12,5%

Priscila Pimentel Martinelli – 12,5%

Rodolfo Macedo Cruz Pimenta – 12,5%