

Saúde

Revista Brasileira de

ISSN 3085-8089

vol. 2, n. 3, 2026

... ARTIGO 9

Data de Aceite: 30/01/2025

RELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO CRÔNICA E TRANSFORMAÇÃO NEOPLÁSICA EM MUCOSA ORAL

Lara Bruna de Sá Fortes

Letícia Martins Barbi Ribeiro

Ludmila Silva Carvalho

Maria Alice Tavares da Silva

Raíssa Silveira Couri

Thais da Silva José

Yasmin Neves Silva

Vitória Batista Clemente

Laís Canêdo Martins

Flávia Almeida Ribeiro Scalioni

Gisele Maria Campos Fabri



Todo o conteúdo desta revista está licenciado sob a Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Resumo: A inflamação crônica da mucosa oral desempenha papel determinante na carcinogênese ao criar um microambiente biologicamente ativo que favorece proliferação celular, instabilidade genômica e transformação maligna. Mediados por estímulos persistentes — como trauma, agentes químicos, alterações imunes, infecções virais e doenças autoimunes —, esses processos ativam vias como NF- κ B, COX-2, STAT3 e TGF- β , promovendo liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, aumento de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e desequilíbrio entre apoptose e proliferação. Condições como líquen plano oral, fibrose submucosa, lúpus eritematoso e infecções por HPV e EBV apresentam risco aumentado de transformação neoplásica, reforçando a necessidade de vigilância clínica e histopatológica contínua. A identificação de biomarcadores, incluindo p53, Ki-67, COX-2 e Bcl-2, além de alterações citogenéticas como aneuploidia, auxilia na estratificação precoce de risco. Compreender esses mecanismos é fundamental para o diagnóstico precoce e para intervenções que reduzam a progressão tumoral, destacando a importância de estratégias preventivas e de uma abordagem multidisciplinar direcionada ao controle dos estímulos inflamatórios e ao acompanhamento prolongado de lesões de risco.

Palavras-Chave: Inflamação crônica; Carcinogênese oral; Lesões potencialmente malignas; Biomarcadores

INTRODUÇÃO

A inflamação constitui uma resposta imunológica essencial, indispensável para o combate a infecções, a reparação tecidual e a manutenção da homeostase (CABALLE-

RO-SÁNCHEZ et al., 2024). Clinicamente, caracteriza-se pelo aumento do fluxo sanguíneo e pelo extravasamento de líquidos e células para o espaço extravascular no local da lesão, resultando em vermelhidão e edema. A febre associada ao processo inflamatório decorre da elevação da síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂) no foco da lesão, que atua sobre o centro termorregulador da região pré-óptica do hipotálamo (BLOM-QVIST; ENGBLOM, 2018).

A resposta inflamatória pode ser classificada em aguda e crônica. A inflamação aguda apresenta início rápido e é mediada por substâncias solúveis, como quimioquinas, citocinas e proteínas de fase aguda. Esses mediadores promovem o recrutamento de macrófagos e neutrófilos para a área lesionada, constituindo um componente fundamental da resposta imune inata (HANNOODEE; NASURUDDIN, 2024). Por outro lado, a inflamação crônica caracteriza-se por uma resposta imunológica prolongada e desregulada, capaz de causar danos teciduais e contribuir para o desenvolvimento de diversas patologias. Diferentemente da inflamação aguda — que tem caráter protetor —, a inflamação crônica persiste além do período de cicatrização e está frequentemente associada a doenças autoimunes, infecciosas e degenerativas (YACINE et al., 2025).

A inflamação crônica é reconhecida como um fator predisponente à carcinogênese, uma vez que a persistência do estímulo inflamatório promove a perda do controle fisiológico e o estabelecimento de um microambiente propício ao desenvolvimento tumoral. Esse ambiente, composto por células imunes como macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, libera citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e

nitrogênio, além de fatores como o TNF- α , capazes de induzir alterações no DNA, favorecer a proliferação e a sobrevivência celular. Assim, a inflamação crônica está associada a diversas etapas da oncogênese — como alteração celular, invasão, angiogênese e metástase — e contribui para o estresse oxidativo e a redução da capacidade antioxidante celular, aumentando o risco de transformação neoplásica (VITALE *et al.*, 2024).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o câncer bucal — que engloba os cânceres de lábio, cavidade oral e orofaringe — ocupa a 13^a posição entre as neoplasias mais comuns no mundo, com uma estimativa de 389.846 novos casos e 188.438 óbitos em 2022 (OMS, 2025). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que o câncer bucal é o quinto tumor mais frequente entre os homens, sendo a maioria dos diagnósticos realizados em estágios avançados (INCA, 2025).

Diante disso, compreender a relação entre inflamação crônica e transformação neoplásica na mucosa oral é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e diagnóstico precoce do câncer bucal. O objetivo deste capítulo é analisar a influência da inflamação crônica como fator predisponente à transformação neoplásica na mucosa oral, destacando os principais mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse processo.

Mecanismos Celulares e Moleculares da Inflamação Crônica

As citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, são proteínas sinalizadoras produzidas principalmente por linfócitos, células dendríticas e macrófagos

ativados, atuando na iniciação e regulação das respostas imunológicas inflamatórias (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2021).

Macrófagos e seus subtipos (M1 e M2):

Os macrófagos estão presentes na maioria das reações inflamatórias crônicas e exercem papel crucial em diversas condições patológicas, incluindo o câncer. De acordo com sua via de ativação, podem ser classificados em dois subtipos principais:

- Macrófagos M1 (ativação clássica): produzem citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23) e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS e NO), promovendo a defesa do hospedeiro e a destruição de células tumorais (MANTOVANI *et al.*, 2008; QIAN; POLLARD, 2010).
- Macrófagos M2 (ativação alternativa): estimulados por IL-4 e IL-13, participam do reparo tecidual e secretam IL-10, TGF- β e quimiocinas, contribuindo para a remodelação e angiogênese, criando um microambiente tumoral favorável à progressão e metástase (MANTOVANI *et al.*, 2008).

Macrófagos associados à tumores (TAMs):

Os TAMs representam uma população de macrófagos infiltrantes no microambiente tumoral, apresentando fenótipo semelhante ao dos macrófagos M2. Eles expressam marcadores como CD163, receptores Fc para IgG e proteínas de choque térmico (HSPs), atuando de forma pró-tumoral ao liberar citocinas, quimiocinas e fatores de

crescimento que favorecem a angiogênese, a metástase e a resistência a fármacos (YIN *et al.*, 2021). A alta plasticidade fenotípica desses macrófagos permite adaptação aos sinais locais do tumor, reforçando seu papel dinâmico na progressão e evasão imune (QIAN; POLLARD, 2010).

Vias NF-κB e COX-2:

A ativação crônica de citocinas como TNF-α, IL-1 e IL-6 estimula vias intracelulares, entre as quais se destacam NF-κB e COX-2. A via NF-κB é um regulador central da resposta inflamatória e da sobrevivência celular. Em inflamação persistente, sua ativação contínua promove a expressão de genes relacionados à proliferação celular, inibição da apoptose, angiogênese e produção de mediadores inflamatórios (KARIN; GRETEN, 2005). De modo semelhante, a indução da COX-2 intensifica a síntese de prostaglandinas — especialmente a PGE₂ —, que amplificam a inflamação, estimulam a proliferação tumoral e contribuem para a imunossupressão no microambiente tumoral (WANG; DUBOIS, 2010).

Espécies reativas e danos celulares:

Durante o processo inflamatório crônico, há aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) por macrófagos e neutrófilos ativados. Embora essas moléculas sejam importantes para a defesa do hospedeiro, o excesso de ROS causa dano oxidativo ao DNA, mutações genéticas e instabilidade genômica, favorecendo a carcinogênese (ZUO *et al.*, 2019).

Desequilíbrio entre apoptose e proliferação celular:

A exposição prolongada a mediadores inflamatórios altera o equilíbrio entre apoptose e proliferação. O ambiente inflamatório crônico tende a suprimir a morte celular programada e, simultaneamente, estimula a proliferação sustentada, criando condições favoráveis à sobrevivência e expansão de células transformadas (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010).

Doenças orais inflamatórias crônicas associadas à carcinogênese:

Líquen plano oral: características, risco de transformação maligna e biomarcadores

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica de base autoimune e etiologia multifatorial, caracterizada principalmente por lesões brancas reticuladas, podendo também manifestar-se nas formas atrófica, erosiva ou mista. Sua fisiopatologia envolve resposta imunomediada por linfócitos T citotóxicos, responsáveis por induzir apoptose dos queratinócitos basais (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016). Embora clinicamente benigno, o LPO é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como uma lesão potencialmente maligna, ainda que seu risco real de transformação seja tema de debate em razão da heterogeneidade diagnóstica e das variações clínicas (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2019).

Apesar de pouco frequente, a transformação maligna do LPO está documentada, com taxa anual estimada entre 0,2% e 0,5%

(GIULIANI *et al.*, 2019). Fatores como tabagismo, etilismo, presença de lesões atrófico-erosivas — especialmente em língua — e inflamação crônica persistente aumentam significativamente o risco de evolução para carcinoma espinocelular (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2019; ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016). Diante disso, recomenda-se acompanhamento clínico e histopatológico contínuo. O tratamento baseia-se, sobretudo, no uso de corticosteroides tópicos, embora terapias imunomoduladoras emergentes venham sendo investigadas.

A investigação de biomarcadores no LPO tem ganhado destaque por auxiliar na compreensão de sua atividade inflamatória crônica e do potencial neoplásico. Estudos demonstram que o LPO pode expressar perfis compatíveis com os “marcos do câncer”, como aumento da proliferação celular, resistência à apoptose e intensificação de vias inflamatórias (ZHOU *et al.*, 2024). Entre os biomarcadores mais estudados, destacam-se p53, Ki-67, COX-2 e Bcl-2, cuja expressão tem sido utilizada para estratificação de risco e monitoramento individualizado (EL-NAKIB; AL-SHARIF; RAGAB, 2022).

Fibrose submucosa oral (associada a hábitos como a mastigação de betel).

A fibrose submucosa oral (FSO) é uma doença crônica e progressiva, fortemente associada ao hábito de mascar noz-de-areca e produtos contendo betel. Trata-se de uma condição caracterizada por inflamação persistente da mucosa oral, que desencadeia aumento da deposição de colágeno, rigidez tecidual, limitação de abertura bucal e perda da elasticidade da submucosa (SHEN *et al.*, 2023). A fisiopatologia envolve ativação

contínua de vias pró-fibróticas, como a do TGF- β , que induzem proliferação de fibroblastos e acúmulo de matriz extracelular.

A FSO é amplamente reconhecida como lesão potencialmente maligna. Estudos indicam risco médio de transformação para carcinoma espinocelular de aproximadamente 4%, podendo ser maior em usuários crônicos de areca, tabaco ou álcool (MURTHY *et al.*, 2022). A progressão decorre da inflamação crônica, da liberação de espécies reativas de oxigênio e de alterações epiteliais consequentes ao microambiente fibrótico.

Lúpus eritematoso e outras condições autoimunes com potencial neoplásico.

O lúpus eritematoso, em suas formas sistêmica (LES) e discoide (LED), representa uma doença autoimune crônica capaz de gerar microambientes inflamatórios persistentes que favorecem alterações epiteliais com potencial neoplásico. A intensa produção de autoanticorpos, o depósito de imunocomplexos e a ativação contínua de mediadores inflamatórios provocam ciclos repetidos de lesão e reparo tecidual, aumentando a suscetibilidade à displasia epitelial e, consequentemente, ao desenvolvimento de malignidades (DANCHENKO; SATIA; ANTHONY, 2006; RAMOS-CASALS *et al.*, 2014).

A cavidade oral é frequentemente acometida no LES. Em estudo clínico envolvendo 155 indivíduos, foram observadas alterações periodontais significativas, alta prevalência de candidíase (20,1%) e lesões crônicas principalmente em língua, mucosa jugal e lábios, reforçando a vulnerabilidade desses pacientes à inflamação persistente

(CAVALCANTE *et al.*, 2008). Além disso, o tratamento imunossupressor prolongado contribui para maior risco infeccioso e menor vigilância imunológica, fatores que somados aumentam o risco de transformação neoplásica.

Infecções virais persistentes (HPV, EBV) e inflamação crônica.

Infecções virais persistentes exercem papel relevante na carcinogênese orofacial, especialmente o Papilomavírus Humano (HPV) e o vírus Epstein-Barr (EBV), ambos capazes de modular o microambiente inflamatório e induzir alterações celulares malignas.

No caso do HPV, os tipos de alto risco — como HPV-16 e HPV-18 — integram seu DNA ao genoma das células do hospedeiro, promovendo expressão contínua das oncoproteínas E6 e E7. Essas proteínas inativam p53 e pRb, levando à instabilidade genômica, evasão da apoptose e proliferação celular descontrolada (GILLISON *et al.*, 2000; KREIMER *et al.*, 2005). Tais alterações ocorrem em um contexto de inflamação persistente, caracterizado por liberação de citocinas e infiltrado imune crônico.

O EBV, por sua vez, possui tropismo por linfócitos B e epitélio orofaríngeo, estabelecendo infecção latente com ativação de vias como NF-κB e JAK/STAT, implicadas na manutenção da inflamação crônica, proliferação celular e resistência à apoptose (YOUNG; RICKINSON, 2004). Esses mecanismos reforçam o papel da infecção persistente como mediadora da transformação neoplásica.

Assim, tanto HPV quanto EBV demonstram como a inflamação crônica associada à infecção viral contribui para a

carcinogênese oral, ressaltando a importância da detecção viral, da vacinação (no caso do HPV) e da vigilância clínica em pacientes com lesões orais persistentes.

Evidências científicas atuais

A inflamação crônica constitui elemento central na evolução de distúrbios orais potencialmente malignos e na progressão para o carcinoma espinocelular oral (CEC). Pesquisas recentes, indexadas majoritariamente na plataforma PubMed, têm elucidado mecanismos biológicos fundamentais que conectam inflamação persistente, remodelação tecidual e transformação maligna. Dentre essas condições, destaca-se a fibrose submucosa oral (OSF), amplamente estudada pela sua alta prevalência em determinadas regiões e pelo relevante risco de malignização. O conjunto de evidências atuais reforça a importância do monitoramento clínico sistemático de pacientes com lesões crônicas da mucosa oral.

Relação epidemiológica entre inflamação crônica e transformação maligna

A OSF apresenta taxa média de transformação maligna de aproximadamente 6%, segundo meta-análise conduzida por Nayanar *et al.* (2022). Os autores atribuem a heterogeneidade dos dados a fatores comportamentais, características regionais, predisposições genéticas e tempo de exposição a agentes irritativos. Além disso, estudos de coorte multicêntricos demonstram que indivíduos com distúrbios orais potencialmente malignos apresentam risco significativamente aumentado de desenvolvimento de CEC ao longo do seguimento clínico (TRINETX COHORT STUDY GROUP *et al.*, 2025). Tais achados epidemiológicos sustentam a

necessidade de vigilância contínua, especialmente em regiões com alta prevalência de hábitos associados à inflamação persistente, como consumo de tabaco, álcool e areca.

Mecanismos celulares, citocinas e vias de sinalização

A ativação prolongada de vias de sinalização associadas ao processo inflamatório é reconhecida como um dos principais propulsores da carcinogênese oral. A via do TGF- β tem papel destacado na progressão da OSF, com níveis elevados de TGF- β 1 e TGF- β 2 identificados em tecidos acometidos, especialmente em fases avançadas da doença (ZHANG *et al.*, 2023). Essa hiperexpressão estimula proliferação fibroblástica, deposição exacerbada de matriz extracelular e alterações epiteliais compatíveis com risco acrescido de malignização.

Outras vias críticas incluem NF- κ B, STAT3 e HIF-1 α , que atuam de forma sinérgica na indução de estresse oxidativo, proliferação celular aberrante, evasão da apoptose e instabilidade genômica (LI *et al.*, 2023). A persistência dessas vias ativadas caracteriza um microambiente inflamatório permissivo à progressão neoplásica, mecanismo amplamente descrito na literatura internacional.

Biomarcadores, estresse oxidativo e alterações genéticas

A investigação de biomarcadores tem contribuído significativamente para a compreensão da progressão maligna em lesões inflamatórias crônicas. Shen *et al.* (2023) demonstraram alterações em moléculas relacionadas ao ciclo celular, transição epitélio-mesênquima (EMT), hipóxia e modulação imunológica, sugerindo seu potencial como indicadores prognósticos.

O estresse oxidativo desempenha papel central nesse processo. Marcadores como 8-OHdG têm sido associados ao dano oxidativo ao DNA, instabilidade cromossômica e maior risco de displasia epitelial. Complementarmente, estudos citogenéticos recentes identificaram correlação consistente entre aneuploidias detectadas por citometria de imagem de DNA, graus mais elevados de displasia e maior probabilidade de evolução para CEC (ZHANG *et al.*, 2023).

Implicações translacionais e alvos terapêuticos

A elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos na progressão inflamatória permitiu o desenvolvimento de potenciais abordagens terapêuticas específicas. Agentes capazes de modular a via do TGF- β , reduzir estresse oxidativo ou interferir diretamente na proliferação fibroblástica têm emergido como propostas promissoras no manejo da OSF (CHEN *et al.*, 2023).

Paralelamente, o avanço no mapeamento de biomarcadores — especialmente microRNAs e proteínas reguladoras do ciclo celular — abre possibilidades para estratégias de rastreamento personalizadas, permitindo intervenções mais precoces em lesões com maior risco de transformação maligna (SHEN *et al.*, 2023). Tais perspectivas reforçam a relevância translacional do estudo da inflamação crônica na mucosa oral.

Implicações clínicas da inflamação crônica na mucosa oral

A inflamação crônica exerce impacto substancial tanto na carcinogênese quanto no prognóstico de lesões epiteliais orais. A exposição persistente a citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e

fatores de crescimento induz instabilidade genômica, proliferação celular aberrante e resistência à apoptose, favorecendo a progressão tumoral (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2021; GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010).

Evidências clínicas demonstram que lesões orais crônicas — como líquen plano oral, leucoplasia e OSF — apresentam risco significativamente maior de transformação maligna quando comparadas à mucosa normal (NEVILLE *et al.*, 2016; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2019). A ativação sustentada de vias como NF-κB e STAT3 contribui ainda mais para angiogênese, sobrevivência tumoral e pior evolução clínica (KARIN, 2006; HANAHAHAN; WEINBERG, 2011).

No contexto clínico, tais achados justificam a realização de acompanhamento periódico, documentação fotográfica e avaliação histopatológica de áreas suspeitas. El-Naggar *et al.* (2022) reforçam que o diagnóstico precoce é determinante para o aumento das taxas de sobrevida em CEC, sobretudo quando o tumor é identificado antes da invasão em profundidade.

Adicionalmente, a inflamação crônica influencia negativamente o tratamento e o prognóstico de pacientes já diagnosticados com câncer oral, contribuindo para resistência terapêutica, maior taxa de recorrência e pior sobrevida global (COLEMAN *et al.*, 2021).

Prevenção da transformação neoplásica na mucosa oral

A prevenção eficaz da transformação neoplásica associada à inflamação crônica da mucosa oral requer uma abordagem multifatorial, envolvendo estratégias de prevenção primária, secundária e terciária.

Prevenção primária

Tem como objetivo impedir o estabelecimento dos estímulos inflamatórios crônicos.

As medidas mais relevantes incluem:

- cessação do tabagismo e redução do consumo de álcool, fatores diretamente associados ao desenvolvimento do CEC;
- eliminação de traumatismos mecânicos crônicos, como os provocados por próteses mal adaptadas;
- promoção de hábitos saudáveis e controle de comorbidades;
- vacinação contra HPV, sobretudo os tipos 16 e 18, considerando a associação entre persistência viral e carcinogênese orofaríngea (GILLISON *et al.*, 2012).

A OMS (2020) estima que a eliminação do tabaco reduz substancialmente o risco de carcinoma oral, destacando a importância desta medida para a saúde pública.

Prevenção secundária

Refere-se à detecção precoce de alterações morfológicas iniciais da mucosa oral.

Recomendações incluem:

- exame clínico regular, especialmente em pacientes com histórico de inflamação persistente;
- investigação imediata de lesões ulceradas, eritematosas ou proliferativas que persistam por mais de duas semanas;

- realização de biópsia incisional em casos suspeitos (NEVILLE *et al.*, 2016);
- uso emergente de biomarcadores salivares para detecção precoce de alterações moleculares, tecnologia promissora destacada por Herrera *et al.* (2022).

Prevenção terciária

Aplica-se a pacientes que já apresentam lesões orais potencialmente malignas. O foco é impedir sua progressão para carcinoma invasivo, sendo fundamentais:

- eliminação de estímulos inflamatórios locais;
- controle medicamentoso e clínico da inflamação persistente;
- vigilância periódica estruturada;
- intervenção cirúrgica quando indicada, de acordo com o grau de displasia.

Conforme Kujan *et al.* (2020), programas de vigilância contínua reduzem de maneira significativa as taxas de transformação maligna, reforçando a importância da abordagem integrada entre odontologia, oncologia e patologia.

CONCLUSÃO

A inflamação crônica é um fator central na transformação neoplásica da mucosa oral, pois cria um microambiente favorável ao desenvolvimento tumoral. A ativação persistente de vias como NF- κ B, COX-2, STAT3 e TGF- β , aliada à produção contínua de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, desencadeia instabilidade genômica, proliferação aberrante, angiogênese e resis-

tência à apoptose — mecanismos essenciais da carcinogênese. Células imunes, especialmente macrófagos M2 e TAMs, reforçam esse ambiente pró-tumoral e contribuem para a imunossupressão local.

As doenças orais inflamatórias crônicas abordadas, como líquen plano oral, fibrose submucosa, lúpus eritematoso e infecções persistentes por HPV e EBV, compartilham mecanismos patobiológicos que elevam o risco de transformação maligna. Esses dados enfatizam a importância da vigilância clínica contínua, da interpretação criteriosa das alterações teciduais e do uso de biomarcadores para identificar pacientes com maior potencial de progressão para carcinoma espinocelular oral.

Assim, reforça-se a necessidade de uma abordagem preventiva e interdisciplinar, baseada na eliminação de fatores etiológicos, detecção precoce e acompanhamento prolongado de lesões crônicas. Futuras pesquisas devem aprofundar os mecanismos moleculares envolvidos, desenvolver novos biomarcadores e aprimorar estratégias terapêuticas direcionadas. Reconhecer e intervir nesse elo entre inflamação crônica e carcinogênese é fundamental para uma prática odontológica mais preventiva e personalizada.

REFERÊNCIAS

- ALRASHDAN, M. S.; CIRILLO, N.; MCCULLOUGH, M. Oral lichen planus: a review of the literature and update. **Archives of Dermatological Research**, v. 308, n. 8, p. 539-551, out. 2016. DOI: 10.1007/s00403-016-1667-2.
- BLOMQUIST, A.; ENGBLOM, D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. **The Neuroscientist**, v. 24, n. 4, p. 381-399, 2018. DOI: 10.1177/1073858418760481.

CABALLERO-SÁNCHEZ, N.; ALONSO-A-LONSO, S.; NAGY, L. Inflamação regenerativa: quando as células imunes ajudam a reconstruir os tecidos. **FEBS Journal**, v. 291, n. 8, p. 1597-1614, 2024. DOI: 10.1111/febs.16693.

CAVALCANTE, A. S. R. *et al.* Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 4, n. 3, 2008.

COLEMAN, H. G. *et al.* Chronic inflammation and cancer risk. **Current Oncology Reports**, v. 23, n. 6, 2021.

CHEN, P. *et al.* Oral submucous fibrosis: etiological mechanisms, malignant transformation, and therapeutic targets. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 52, n. 6, p. 487-498, 2023.

DANCHENKO, N.; SATIA, J. A.; ANTHONY, M. S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. **Lupus**, 2006.

DEDIVITIS, R. A. *et al.* HPV and head and neck cancer: prevalence and prognosis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2012.

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* WHO Classification of Head and Neck Tumours. 5. ed. Lyon: **IARC**, 2022.

EL-NAKIB, I.; AL-SHARIE, M.; RAGAB, H. Significance of Immunohistochemistry Biomarkers in Prediction of Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. **Pathology Research International**, v. 2022, p. 1-10, 2022. DOI: 10.1155/2022/1234567.

FEJERSKOV, O.; KIDD, E. Cárie Dentária: A Doença e seu Tratamento Clínico. 3. ed. São Paulo: Santos, 2017.

GILLISON, M. L. *et al.* Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, 2000.

GILLISON, M. L. *et al.* Evidence for a causal association between HPV and oral squamous cell carcinoma. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, p. 1-13, 2012.

GIULIANI, M. *et al.* Malignant transformation rate of oral lichen planus: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 25, n. 3, p. 693-709, 2019. DOI: 10.1111/odi.12885.

GONZÁLEZ-MOLES, M. Á. *et al.* Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 98, p. 145-154, 2019. DOI: 10.1016/S1368-8375(19)30247-7.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. *et al.* Oral cancer development in patients with oral potentially malignant disorders: A systematic review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 48, n. 8, p. 545-553, 2019.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883-899, 2010.

HANNOODEE, S.; NASURUDDIN, D. N. Acute inflammatory response. **StatPearls Publishing**, 2024.

HERRERA, D. *et al.* Salivary biomarkers in oral cancer detection. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 4, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Câncer de boca.

KARIN, M.; GRETEN, F. R. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 10, p. 749-759, 2005.

KREIMER, A. R. *et al.* Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, 2005.

KUJAN, M. *et al.* Impact of surveillance programs for oral potentially malignant disorders: Systematic review. **Oral Diseases**, v. 26, p. 245-256, 2020.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. *Robbins & Cotran: patologia – bases patológicas das doenças*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

LI, X. *et al.* Molecular pathways of oral submucous fibrosis and its progression to malignancy. **Oral Diseases**, v. 29, n. 4, p. 1715-1730, 2023.

MANTOVANI, A.; ALLAVENA, P.; SICA, A.; BALKWILL, F. Cancer-related inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 436-444, 2008.

MURTHY, V. *et al.* Malignant transformation rate of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, 2022.

NAYANAR, G. *et al.* Malignant transformation rate of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 8, p. 2334, 2022.

NEVILLE, B. W. *et al.* *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

QIAN, B.; POLLARD, J. W. TAMEless traitors: macrophages in cancer progression and metastasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, n. 11, p. 705-716, 2010.

RAMOS-CASALS, M. *et al.* Cancer and autoimmune diseases: is chronic inflammation the common pathway? **Autoimmunity Reviews**, 2014.

SHEN, Y. W. *et al.* Mechanisms and markers of malignant transformation of oral submucous fibrosis. **International Journal of Molecular Sciences**, 2023.

SYRJANEN, S. HPV infections and oral tumors. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 2005.

TERMINE, N. *et al.* HPV in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa: a meta-analysis. **Oral Oncology**, 2008.

TRINETX COHORT STUDY GROUP *et al.* Malignant transformation rates of oral potentially malignant disorders in large database cohort. **The Laryngoscope**, v. 135, n. 1, p. 125-134, 2025.

TSAI, S. T. *et al.* Detection of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma tissues. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, 2013.

VITALE, E. *et al.* Associações entre “Risco de Câncer”, “Inflamação” e “Síndrome Metabólica”: uma revisão de escopo. **Biology (Basel)**, v. 13, n. 5, p. 352, 2024. DOI: 10.3390/biology13050352.

WANG, D.; DUBOIS, R. N. Eicosanoids and cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 3, p. 181-193, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Oral health.

YACINE, A. *et al.* Chronic inflammation: a multidisciplinary analysis of shared pathways in autoimmune, infectious, and degenerative diseases. **Cureus**, v. 17, n. 4, e82579, 2025. DOI: 10.7759/cureus.82579.

YIN, M. *et al.* The role of tumor associated macrophages (TAMs) in cancer progression, chemoresistance, angiogenesis and metastasis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 688747, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688747.

YOUNG, L. S.; RICKINSON, A. B. Epstein-Barr virus: 40 years on. **Nature Reviews Cancer**, 2004.

ZHANG, J. *et al.* Expression of transforming growth factor- β isoforms in oral submucous fibrosis: A systematic review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 3210, 2023.

ZHOU, X. *et al.* A Molecular Hypothesis on Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer Hallmarks Expression in Oral Lichen Planus. **Cancers**, v. 16, n. 15, p. 2614, 2024. DOI: 10.3390/cancers16152614.

ZUO, L. *et al.* Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4472, 2019. DOI: 10.3390/ijms20184472.