



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE ODONTOLOGIA

MARIA CAROLINE SOUSA QUEIROZ PEREIRA DE OLIVEIRA

RELAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E PERIODONTITE EM MULHERES:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

FORTALEZA – CE

2023

MARIA CAROLINE SOUSA QUEIROZ PEREIRA DE OLIVEIRA

RELAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E PERIODONTITE EM MULHERES:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito para a obtenção do
título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Vilma de Lima

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- O48r Oliveira, Maria Caroline Sousa Queiroz Pereira de.
Relação entre câncer de mama e periodontite em mulheres: uma revisão narrativa da literatura / Maria Caroline Sousa Queiroz Pereira de Oliveira. – 2023.
32 f.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2023.
Orientação: Profa. Dra. Vilma de Lima.
1. Câncer de mama. 2. Inflamação. 3. Hormonioterapia. 4. Perda óssea alveolar. 5. Remodelação óssea. I. Título.

CDD 617.6

MARIA CAROLINE SOUSA QUEIROZ PEREIRA DE OLIVEIRA

RELAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E PERIODONTITE EM MULHERES:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito para a obtenção do
título de Bacharel em Odontologia.

Aprovada em 11/07/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Vilma de Lima (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dr^a. Iracema Matos de Melo

Universidade Federal do Ceará em Sobral – UFC Sobral

Prof. Dr. Paulo André Gonçalves de Carvalho

Centro Universitário Fametro – Unifametro

AGRADECIMENTOS

À Instituição Universidade Federal do Ceará (UFC). É com muito orgulho que levarei o nome da UFC em minha formação acadêmica, ressaltando a importância de um ensino equitativo e pautado na ciência.

Aos meus professores, que me guiaram e me ensinaram tanto. Obrigada por me ensinarem não apenas a técnica, mas, sobretudo, a ética e o respeito ao paciente. Sinto-me lisonjeada por ter a contribuição de cada um de vocês em minha formação.

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vilma de Lima. Obrigada pelos ensinamentos! Sinto-me privilegiada pela oportunidade de aprender tanto com vossa pessoa. Obrigada pela orientação, pela paciência, pela disponibilidade e, sobretudo, pelo apoio! Agradeço a você e à toda equipe do Laboratório de Osteofarmacologia (LOF), Camila Rodrigues, Giovanna Arcanjo e Rafael Reis.

Ao Núcleo Rondon na Universidade Federal do Ceará (RONDON – UFC). Os anos de Rondon me fizeram ter um olhar mais terno com o próximo. Agradeço ao projeto pela oportunidade de crescer e de enxergar o outro como um todo. Obrigada por me tornar uma profissional mais humana. Lembrarei sempre com muito carinho, saudade e orgulho do meu período como “rondonista”.

À Liga de Anatomia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal do Ceará (LACAPE - UFC), meu primeiro projeto de extensão. Agradeço pelo acolhimento e pelo direcionamento durante a graduação! Agradecimentos especiais à orientadora, Prof^a Dr^a Delane Viana Gondim.

À Liga do Trauma Bucomaxilofacial da Universidade Federal do Ceará. Agradeço por uma das vivências mais significativas que tive durante a graduação. A vivência hospitalar no Instituto Doutor José Frota (IJF) figura como uma das maiores oportunidades que tive até então. Agradeço a todos os staffs e aos residentes que me acompanharam, ensinaram e contribuíram de forma decisiva na minha formação ao longo dos meses como estagiária. Agradecimentos especiais aos orientadores, Prof Dr Renato Maia e Prof Dr Abrahão Cavalcante.

À Comissão Organizadora da XX Jornada Odontológica Integrada dos Acadêmicos da Universidade Federal do Ceará (XX JOIA – UFC), em especial, à

minha colega de presidência discente, Ingrid Bessa. Obrigada por partilhar esse desafio comigo, fomentando um espírito de liderança e o compromisso com o trabalho.

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), meus agradecimentos pelo incentivo e apoio à ciência!

Aos servidores da Faculdade de Odontologia. Agradeço por promoverem condições viáveis de atendimento.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, que sempre me guiou por todos os caminhos escolhidos.

Aos meus pais, Maria da Conceição e Emerson Pereira. Obrigada por tudo o que fazem diariamente para que nunca me faltasse nada, em nenhum aspecto. Obrigada pelo apoio e pela força. Obrigada por acreditarem em mim, muitas vezes, mais do que eu mesma acreditei. Essa conquista, e todas as que ainda virão, são nossa. Sempre foi tudo por vocês.

À minha família. Obrigada pelo apoio diário!

Ao meu primo Filipe Souza, que sempre vibrou e torceu tanto por mim. Eu irei tê-lo em meu coração para todo sempre.

Ao João Rodrigues e à Lara Queiroz. Obrigada por me ensinarem diariamente sobre amor e cuidado.

À minha amiga Damaris Estevão, especialmente. Obrigada pela companhia ao longo desses 10 anos. Obrigada por acreditar em mim e por sempre me apoiar frente às minhas decisões. Que nossa amizade perdure por toda a vida.

Às minhas amigas Monaevila Bezerra, Kerolayne Silva, Letícia Rodrigues e Natália Souza. Obrigada pela companhia e pela amizade. Obrigada por entenderem as ausências e por me apoiarem frente às minhas escolhas.

Ao grupo "Ludo", Georgia Serpa, Lara Letícia, Jennifer Chaves e Matheus Diniz. Obrigada pela companhia e pela amizade.

A todos os meus amigos e amigas. Obrigada pela compreensão e por celebrarem genuinamente minhas conquistas. Ter vocês ao meu lado sempre foi um combustível a mais.

Aos amigos do "Big Grupo", Ingrid Bessa, Igor Rocha, Marco Gabriel, Matheus Vidal, Mateus Scipião, Raul Matheus, Sislana Azevedo, Victória Patrício, Vitória Moraes e Yasmin Figueiredo. Vocês são pessoas incríveis, e eu sei que serão profissionais competentes, éticos e humanos. Vocês foram uma das minhas maiores fontes de motivação durante toda a graduação. Obrigada por me ensinarem tanto diariamente! Sou grata por ter partilhado essa fase da minha vida ao lado de cada um de vocês.

À minha dupla, Marco Gabriel. Obrigada pela companhia, pelo aprendizado e pela paciência ao longo desses anos. Foi gratificante acompanhar de perto seu

crescimento e sua formação. Sei o quão longe ainda irá e me encho de orgulho por isso.

À Sislana Azevedo e à Vitória Moraes, especialmente. Obrigada pela amizade, parceria e compreensão, na faculdade e além dela. Obrigada por serem um “ombro amigo” e uma escuta presente em todas as horas. Sou muito grata por tê-las conhecido.

RESUMO

O câncer de mama (CM) é uma doença multifatorial com alto poder metastático. Apresenta-se como a principal causa de morte por neoplasias em mulheres. Seu tratamento multidisciplinar envolve a intervenção cirúrgica, a radioterapia e as abordagens sistêmicas. Em casos de CM com status positivo para receptores hormonais, a hormonioterapia pode ser adotada nas fases pré-cirúrgica (terapia neoadjuvante) ou pós-cirúrgica (terapia adjuvante), visando reduzir o risco de recidiva da doença. Para esta terapia destacam-se os fármacos das classes dos inibidores da aromatase (IAs) e dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs). Sabe-se, contudo, que tais mulheres podem experimentar outras doenças paralelamente, como a diabetes mellitus, hipertensão e, em nível bucal, a periodontite. A periodontite (PD) é caracterizada por inflamação e intensa reabsorção óssea alveolar. Embora a etiopatogenia de CM seja complexa, ela possui em comum com a PD o envolvimento de resposta inflamatória. Contudo, não existe um consenso a respeito da relação entre CM e PD. O objetivo desse trabalho consistiu em revisar a literatura quanto às repercussões periodontais em mulheres com CM que estejam sob hormonioterapia com IAs ou SERMs. Inicialmente buscou-se livremente artigos que evidenciassem a condição CM e hormonioterapia, e, em seguida, adotou-se como metodologia as buscas de artigos na base de dados PubMed, por meio da combinação dos termos delimitadores de pesquisa “*breast cancer*” e “*periodontitis*”, nos últimos 3 anos, publicados em inglês, português ou espanhol. Foram encontrados 57 artigos e, após leitura de títulos e resumos, foram incluídos estudos clínicos sobre a relação entre CM e PD, sendo excluídos artigos de revisões, relatos de casos e estudos não clínicos, resultando em 8 artigos selecionados para compor essa revisão. Dos artigos selecionados, quatro estudos discutiram a associação entre câncer de mama e a prevalência de periodontite com base em variáveis, como idade, comorbidades sistêmicas, status do receptor hormonal e tabagismo; dois estudos avaliaram a relação entre CM e PD sob a influência da hormonioterapia com SERMs ou IAs; um artigo abordou a realização de tratamento periodontal não cirúrgico prévio à quimioterapia e à hormonioterapia e a repercussão disso sobre os marcadores inflamatórios da PD; e o último artigo buscou avaliar se havia uma relação genética entre CM e PD. Atualmente, as evidências na literatura que estabelecem uma relação

direta entre CM e PD são limitadas ou inconclusivas, saber se os medicamentos utilizados na terapia sistêmica do câncer podem repercutir de alguma forma na periodontite, evidenciando-se uma limitação desta revisão. Assim, sugere-se que mais pesquisas sejam realizadas neste contexto.

Palavras-chave: Câncer mama; inflamação; hormonioterapia; perda óssea alveolar; remodelação óssea.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is a multifactorial disease with high metastatic power. It is presented as the main cause of death by neoplasms in women. Its multidisciplinary treatment involves surgical intervention, radiotherapy and systemic approaches. In cases of BC with a positive status for hormone receptors, hormone therapy can be adopted in the pre-surgical (neoadjuvant therapy) or post-surgical (adjuvant therapy) phases, aiming to reduce the risk of disease recurrence. For this therapy, drugs from the classes of aromatase inhibitors (AIs) and selective estrogen receptor modulators (SERMs) stand out. It is known, however, that such women can experience other diseases at the same time, such as diabetes mellitus, hypertension and, at the oral level, periodontitis. Periodontitis (PD) is characterized by inflammation and intense alveolar bone resorption. Although the etiopathogenesis of CM is complex, it has in common with PD the involvement of an inflammatory response. However, there is no consensus regarding the relationship between CM and PD. The objective of this study was to review the literature regarding the periodontal repercussions in women with BC who are under hormone therapy with AIs or SERMs. Initially, articles that evidenced the condition CM and hormone therapy were freely searched, and then the search for articles in the PubMed database was adopted as a methodology, through the combination of the search delimiting terms "breast cancer" and "periodontitis", in the last 3 years, published in English, Portuguese or Spanish. 57 articles were found and, after reading the titles and abstracts, clinical studies on the relationship between CM and PD were included, excluding review articles, case reports and non-clinical studies, resulting in 8 articles selected to compose this review. Of the selected articles, four studies discussed the association between breast cancer and the prevalence of periodontitis based on variables such as age, systemic comorbidities, hormone receptor status and smoking; two studies evaluated the relationship between CM and PD under the influence of hormone therapy with SERMs or AIs; one article addressed non-surgical periodontal treatment prior to chemotherapy and hormone therapy and the repercussions of this on inflammatory markers of PD; and the last article sought to assess whether there was a genetic relationship between CM and PD. Currently, the evidence in the literature establishing a direct relationship between CM and PD is limited or inconclusive, knowing whether the drugs used in systemic cancer therapy

can affect periodontitis in some way, showing a limitation of this review. Thus, it is suggested that more research be carried out in this context.

Keywords: Breast cancer; inflammation; hormone therapy; alveolar bone loss; bone remodeling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos de acordo com a base de dados pesquisada. 8

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos artigos selecionados para a revisão de literatura.	22
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
BRCA	Gene do câncer de mama, do inglês
CM	Câncer de mama
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DMO	Densidade mineral óssea
ER	Receptor de estrogênio, do inglês
HER2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2, do inglês
IAs	Inibidores da aromatase
IFN	Interferon
IL	Interleucina
MMP-9	Metaloproteinase de matriz-9
PCR	Proteína C-reativa
PR	Receptor de progesterona, do inglês
PTEN	Fosfatase homóloga à tensina, do inglês
RANKL	Receptor do ligante ativador do fator nuclear kappa-B, do inglês
SERMs	Moduladores seletivos do receptor de estrogênio, do inglês
TGF	Fator de crescimento transformador, do inglês
TNBC	Câncer de mama triplo negativo, do inglês
TNF	Fator de necrose tumoral, do inglês
TNM	Tumor-nódulo-metástase
TMX	Tamoxifeno
TP53	Proteína de tumor p53, do inglês
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular, do inglês
UFC	Universidade Federal do Ceará
γ	Gama

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA	5
3	OBJETIVOS	
3.1	Objetivo geral	6
4	METODOLOGIA	7
5	RESULTADOS	9
6	DISCUSSÃO	11
7	CONCLUSÃO	15
	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) pode ser caracterizado como um grupo de doenças que apresentam diferentes padrões moleculares e manifestações clínicas, tendo alta agressividade e alto poder metastático. Mesmo com o avanço da medicina, por meio do desenvolvimento de técnicas de rastreamento e de diagnóstico precoce, o CM é a principal causa de morte relacionada a cânceres entre o público feminino (Kashyap *et al.*, 2022). A incidência e a mortalidade por câncer estão crescendo rapidamente em todo o mundo. No Brasil, o CM ocupa a 1ª posição na taxa de mortalidade por câncer em todas as regiões do país, com exceção da região Norte, além de ocupar a 1ª posição em vários países da América, Europa, Ásia e Oceania (Bray *et al.*, 2018; INCA, 2022).

Vários fatores de risco têm sido associados à ocorrência do CM em mulheres, tais como nascimento do primeiro filho após os 35 anos, o que pode resultar na falta de diferenciação do tecido mamário, além de fatores hormonais, como a menopausa tardia ou a menarca precoce, que podem aumentar a taxa de exposição ao estrogênio no organismo. Fatores relacionados ao estilo de vida, como dieta rica em gordura e ausência de atividade física foram associados à ocorrência do CM, apesar de não serem determinantes para o desenvolvimento do câncer (Daly *et al.*, 2021). Ademais, a predisposição genética, quando associada a alterações ambientais, pode amplificar as mudanças a nível celular que culminam no tumor mamário (Taurin; Alkhalifa, 2020). Diversos genes já foram identificados exercendo uma relação direta com as alterações no CM, tais como BRCA1 e BRCA2, PTEN e TP53, principalmente após as mutações aleatórias e a amplificação de suas expressões. De fato, um histórico familiar com câncer aumenta as chances de desenvolver o tumor (Shiovitz; Korde, 2015; Tran *et al.*, 2022).

Na literatura, a classificação mais relevante do CM é a que aborda os receptores hormonais envolvidos, apresentando diferentes expressões gênicas. Os receptores envolvidos são: receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) ou receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2). Quando o câncer de mama não expressa nenhum receptor hormonal, ou seja, quando há ausência de todos os três marcadores, o CM é classificado como triplo negativo, o que traz um pior prognóstico e uma maior taxa de mortalidade associada (Dent *et al.*, 2009;

Mueller *et al.*, 2018). Os quatro subtipos principais do tumor mamário são associados às expressões desses receptores, sendo classificados como tipo luminal A (ER+/PR+/HER2-), tipo luminal B (ER+ e/ou PR+, HER2+), superexpressão de HER2 (ER-/PR-/HER2+) e triplo negativo (ER-/PR-/HER2-) (Hwang; Seojeong; Kwon, 2019).

A capacidade de diagnosticar o câncer de mama clinicamente detectável começa com uma avaliação clínica da mama, contudo, a mamografia é considerada o padrão-ouro na detecção e diagnóstico do CM (Ginsburg *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020). Os principais meios de diagnóstico do câncer de mama são baseados em métodos por imagem, identificação de biomarcadores tumorais e medicina nuclear, associados ao exame físico (He *et al.*, 2020). Novas técnicas de diagnóstico continuam sendo estudadas. Uma ferramenta potencial para detecção do câncer de mama é o uso de biomarcadores salivares. A técnica tem como vantagem uma coleta não invasiva, segura e relativamente simples. Apesar de ainda não haver consenso sobre quais os biomarcadores que melhor sinalizam para um diagnóstico precoce, sabe-se que a saliva é um fluido biológico que pode ser usado para detectar e prever doenças de cunho sistêmico, demonstrando um papel promissor para o diagnóstico de outras alterações (López-Jornet *et al.*, 2020).

A seleção do tratamento do CM é complexa e exige uma compreensão completa das características clínicas e gênicas do tumor. A classificação do CM de acordo com o status do receptor hormonal é importante para a definição dos protocolos terapêuticos. Os diferentes subtipos moleculares do tumor implicam em tratamentos mais complexos, que podem resultar em uma certa resistência à terapia escolhida por conta da heterogeneidade tumoral (Kashyap *et al.*, 2022). Os tratamentos multimodais combinam intervenção cirúrgica e radioterapia com tratamentos sistêmicos, sendo esses representados por terapias adjuvante e neoadjuvante. A hormonioterapia é uma opção a ser realizada por meio do bloqueio da produção de estrogênio ou por meio da inibição da ação dos estrogênios sobre as células tumorais, com o uso de fármacos pertencentes às classes dos inibidores da aromatase (IAs) ou dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2015).

Os IAs são uma opção alternativa na hormonioterapia do câncer de mama, representados pelos medicamentos Anastrozol, Letrozol e Exemestano. Os IAs atuam inibindo a enzima aromatase, responsável pela conversão de androgênios em

estrogênios nos tecidos periféricos, o que resulta em uma redução considerável do estrogênio (Taichman; Poznak; Inglehart, 2016). Tendo em vista a necessidade de estrogênio que o tumor mamário requer, inibir essa produção hormonal consegue frear o crescimento tumoral (Kharb *et al.*, 2020). Os inibidores são indicados para o tratamento adjuvante do câncer de mama inicial em mulheres na pós-menopausa, principalmente por apresentarem uma redução da taxa de recidiva e uma melhoria na sobrevida livre da doença (Amir *et al.*, 2011; Eagle *et al.*, 2017). Quanto aos SERMs, embora existam vários representantes da classe, o Tamoxifeno (TMX) é o medicamento mais utilizado na terapia hormonal, pois reduz as taxas de recorrência no CM inicial positivo para receptores hormonais, além de reduzir a mortalidade por CM em quase um terço durante os primeiros 15 anos. A duração padrão da hormonioterapia para CM é de 5 anos, podendo ser estendida por mais 5 anos (Sensever *et al.*, 2022).

Tendo em vista o longo curso terapêutico, as terapias para CM podem estar associadas a complicações em outros tecidos além do mamário. Assim, têm sido associadas a tratamentos de CM as manifestações orais agudas ou de início tardio, como a mucosite, a dor, a xerostomia, a cárie dentária e a perda dentária por consequência de doença periodontal (Sensever *et al.*, 2022). Dentre as alterações nos tecidos periodontais, a periodontite (PD) consiste em um quadro inflamatório crônico que afeta a integridade dos tecidos de suporte do dente. Os mediadores inflamatórios que participam da fisiopatogenia da periodontite são também comuns para o desenvolvimento do câncer e a progressão metastática (Cheng *et al.*, 2020). Embora exista um vasto conhecimento a respeito da fisiopatogenia de ambas as doenças, não existe um consenso sobre a relação entre CM e DP, merecendo, assim, maiores estudos.

A periodontite (PD) é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, associada à formação de biofilme de placa disbiótica e caracterizada por progressiva destruição do osso alveolar (Papanou *et al.*, 2017). As principais características clínicas associadas à PD envolvem inflamação gengival, perda de inserção clínica, perda óssea alveolar, profundidade de sondagem aumentada, com formação de bolsas, mobilidade dentária e sangramento à sondagem. De acordo com o grau de progressão, a periodontite pode ser classificada em grau A (progressão lenta), grau B

(progressão moderada) ou grau C (progressão rápida), evoluindo para uma maior severidade das manifestações clínicas (Kwon; Lamster; Levin, 2021).

Nesse sentido, são fundamentais a compreensão sobre os tratamentos de CM e o acompanhamento das repercussões orais em pacientes com CM para um melhor planejamento por parte dos cirurgiões-dentistas, de maneira a garantir uma saúde bucal em longo prazo para as pacientes sobreviventes de CM (Sensever *et al.*, 2022), em um contexto multidisciplinar de atenção em saúde.

2 JUSTIFICATIVA

O câncer de mama (CM) caracteriza-se como uma das neoplasias mais frequentes e agressivas, tendo um potencial metastático que afeta, principalmente, o sistema ósseo. O CM acomete uma parcela considerável de mulheres no Brasil e no mundo, apresentando uma alta morbimortalidade associada à condição. Métodos de rastreamento que culminem em um diagnóstico precoce conseguem oferecer às mulheres chances de tratamento mais efetivos, sendo, inclusive, menos mutiladores.

Uma abordagem multidisciplinar dessa neoplasia em mulheres tem como objetivo ofertar uma melhor qualidade de vida e uma sobrevida livre da doença às mesmas, levando-se em conta os diversos fatores potencialmente associados à etiologia dessa condição, como fatores genéticos e reprodutivos, além de idade e obesidade. Tendo em vista a abordagem integral do tratamento, por meio da associação de intervenção cirúrgica com terapia clínica (radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia), o papel do cirurgião-dentista é crucial no que tange ao tratamento das possíveis alterações secundárias em cavidade oral.

Uma vez que a hormonioterapia envolve o uso de fármacos antiestrógenos, e as repercussões desses medicamentos também acometem o tecido ósseo por meio da interação com os receptores de estrogênios, urge o questionamento se essas alterações também podem ocorrer em nível de osso alveolar. A periodontite (PD) é uma doença inflamatória progressiva que se qualifica, dentre tantas características, pela grave perda óssea alveolar. Sendo assim, fármacos utilizados no tratamento adjuvante do câncer de mama, que atuam interagindo com os receptores de estrogênio, podem influenciar o processo de remodelação óssea alveolar.

Ademais, o quadro inflamatório associado à PD pode ser um fator propício à tumorigênese, pois a produção e a liberação de mediadores pró-inflamatórios decorrentes da periodontite podem estimular a manutenção e a nutrição do tumor, além de viabilizar a ocorrência de metástases. Desse modo, entender as repercussões envolvidas nos mecanismos do CM e da PD tem como intuito uma abordagem multidisciplinar e multimodal, conferindo melhores prognósticos orais e sistêmicos às pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre câncer de mama e periodontite em mulheres, a partir de uma revisão de literatura.

4 METODOLOGIA

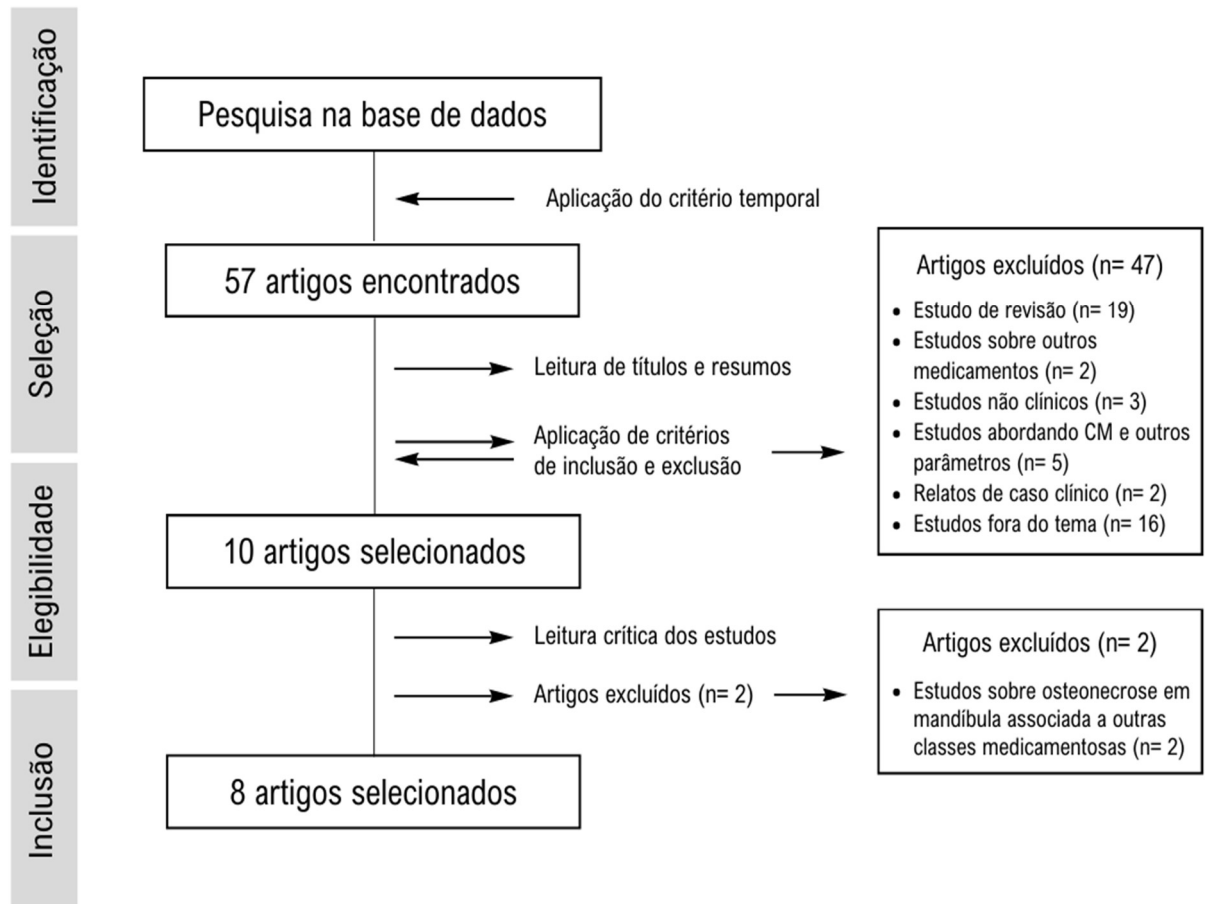
Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, modalidade de estudo que se propõe a descrever e discutir um tema central, por meio da seleção e interpretação de trabalhos científicos sobre o assunto. Esta modalidade de pesquisa permite uma discussão contemplando interpretações particulares dos autores, integrando atualizações referentes à temática em questão, sob um ponto de vista teórico e contextualizado, a partir das produções já disponíveis na literatura (Rother, 2007).

Para o estudo da temática, foram conduzidas diversas buscas exploratórias de artigos e livros, em diferentes bases de dados e modalidades de pesquisas. Tais explorações prévias contribuíram para que, neste estudo, as buscas fossem a partir da base de dados *PubMed*, o que ocorreu no dia 01 de abril de 2023, utilizando-se uma combinação dos termos delimitadores de pesquisa “*breast cancer*” e “*periodontitis*”, intercalados pelo operador booleano “*and*”. O critério temporal aplicado foi de artigos nos últimos 3 anos, com base no dia da busca (01 de abril de 2020 a 01 de abril de 2023). Como resultado, foram encontrados 57 artigos referentes ao tema em questão. Após leitura de título e resumo dos artigos encontrados, os dados foram obtidos com base no critério de inclusão estudos clínicos sobre o tema em questão, em línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, sendo excluídos artigos de revisões, artigos não condizentes com a temática escolhida, relatos de caso clínico e artigos de estudos não clínicos. Todo o processo de definição de termos, buscas, critérios de inclusão e exclusão foram conduzidos por dois pesquisadores de maneira independente, e as eventuais discordâncias foram dirimidas, sem a necessidade de mais elementos para checagem.

Sob a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão supracitados, foram incluídos 10 artigos. Após leitura crítica destes, 2 artigos foram descartados por abordarem apenas a osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos em mulheres com CM, resultando em 8 artigos selecionados para compor essa revisão.

O fluxograma da busca metodológica da revisão está apresentado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos de acordo com a base de dados pesquisada.



Fonte: Elaborada pelos autores. CM: Câncer de mama.

5 RESULTADOS

Atualmente, as evidências na literatura que estabelecem uma relação direta entre CM e PD são limitadas ou inconclusivas, o que também limita saber se os medicamentos utilizados na terapia sistêmica do câncer podem repercutir de alguma forma na periodontite. Ding e colaboradores (2023), em um estudo de randomização mendeliana, não encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a PD e o CM, não observando, portanto, nenhuma relação genética bidirecional entre ambas as condições. Da mesma forma, porém em estudos de coortes prospectivos, Farhat e colaboradores (2021) e Wu e colaboradores (2023) não encontraram associações significativas entre risco de câncer de mama e condições periodontais autorrelatadas, como dor na gengiva, sangramento gengival e mobilidade dentária, nem mesmo quando as variáveis tabagismo, grau de PD e status da menopausa estiveram presentes.

Chen e colaboradores (2022), no entanto, em um estudo de caso-controle, mostraram que mulheres com câncer de mama tiveram uma proporção maior de periodontite crônica, com esse resultado sendo mais significativo quando as variáveis idade e comorbidades sistêmicas foram relacionadas. Meurman e colaboradores (2022) encontraram que a idade avançada aumentou o risco de câncer no geral, porém, quando o mesmo estudo avaliou a relação entre CM e PD diretamente, não houve significância. A abordagem dessas variáveis é embasada no fato de que o processo de envelhecimento traz consigo alterações fisiológicas, como a diminuição dos níveis de estrogênio, e a presença de comorbidades sistêmicas altera a homeostase natural, o que pode levar o organismo à desregulação da função celular normal (Al-Azzawi; Palacios, 2009; Chen *et al.*, 2022). Mesmo nos estudos que conseguiram identificar uma associação significativa entre as doenças, a presença de variáveis em associação com os resultados pode causar um viés confundidor.

Villafuerte e colaboradores (2021) avaliaram o perfil de citocinas inflamatórias associadas à PD em mulheres com CM, com análise de IFN- γ , IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-10, IL-4, TNF- α e fator de crescimento transformador- β (TGF- β). Demonstraram que o fluido crevicular gengival de mulheres portadoras de câncer de mama e periodontite apresentou maiores concentrações de IFN- γ , uma citocina ativadora de macrófagos. Após a realização de tratamento periodontal não-cirúrgico, os níveis de IFN- γ diminuíram, e parâmetros clínicos periodontais, como perda de

inserção clínica e sangramento à sondagem, apresentaram melhorias significativas. O mesmo estudo clínico mostrou que a realização do tratamento periodontal antes da quimioterapia, em pacientes com câncer de mama, foi eficaz na redução de marcadores inflamatórios associados à periodontite. Desse modo, infere-se que uma abordagem multidisciplinar pode ter um papel crucial na melhoria do quadro clínico geral da paciente.

Quando a ação medicamentosa é abordada, os resultados disponíveis não são suficientes para estabelecer se há alguma influência dessa na periodontite. Ao comparar um grupo de pacientes com CM realizando hormonioterapia adjuvante, Ustaoglu e colaboradores (2020) relataram que a saúde periodontal não apresentou diferenças significativas nos parâmetros índice de placa e índice de sangramento gengival, quando os grupos TMX e IAs foram comparados entre si. Contudo, ao analisar os parâmetros maior perda de inserção clínica e aumento da perda dentária, o grupo IAs teve diferenças significativas entre os grupos, enquanto o grupo TMX não apresentou efeitos negativos.

Jia e colaboradores (2020) realizaram um estudo de coorte prospectivo que não encontrou nenhuma associação significativa entre CM e PD, sendo que, de forma não significativa, encontrou que a periodontite teve uma incidência maior no CM invasivo e menor no carcinoma ductal *in situ*. Ao analisar o uso de TMX, as pacientes que eram usuárias do medicamento tiveram um menor histórico de doença periodontal, corroborando os achados de Ustaoglu e colaboradores (2020) que não observaram alterações a nível de periodonto no grupo TMX.

6 DISCUSSÃO

A relação entre câncer de mama e periodontite, apesar de já abordada na literatura, ainda não está totalmente elucidada. Os mecanismos envolvidos nas duas doenças, ao mesmo tempo que convergem em alguns estudos, também divergem noutros. Mesmo nos estudos que conseguem estabelecer uma relação, não há um consenso se esta ocorre por meio dos mecanismos patogênicos de cada doença, de um quadro inflamatório cronicamente estabelecido ou como resultado da ação sistêmica medicamentosa do tratamento do câncer, que pode repercutir em tecidos periodontais. Nesta presente revisão assumimos que a falta de homogeneidade entre os estudos foi um fator limitante importante para maiores análises e conclusões.

Ding e colaboradores (2021), em um estudo clínico de randomização mendeliana, não encontraram nenhuma relação genética bidirecional entre ambas as doenças, o que segue as conclusões de Farhat e colaboradores (2021) e Wu e colaboradores (2023), que também não conseguiram estabelecer uma relação entre CM e PD, independentemente de variáveis como hábitos de higiene, tabagismo, idade, uso de anti-inflamatórios, índice de massa corporal ou status do receptor hormonal. Meurman e colaboradores (2022) encontraram que a probabilidade de contrair câncer, no geral, foi maior quando a paciente tinha periodontite, mas essa probabilidade não se relacionou com o risco de câncer de mama em específico.

Contrariando os estudos supracitados, Chen e colaboradores (2022) encontraram uma prevalência de periodontite significativamente maior em mulheres com câncer de mama, quando em comparação com a população geral. Além disso, o estudo também trouxe que a relação câncer de mama e periodontite foi diretamente influenciada por fatores, como idade e presença de comorbidades sistêmicas.

Dentre as possibilidades de explicar a relação entre CM e PD, a inflamação foi um dos fatores abordados. A periodontite é uma doença inflamatória crônica, mantida por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias que alcançam a corrente sanguínea e podem atuar sistemicamente em outros sítios do organismo (Papanou *et al.*, 2017). Villafuerte e colaboradores (2022) observaram que o fluido crevicular gengival de mulheres que apresentaram câncer de mama e periodontite concomitantes teve maiores concentrações de IFN- γ , uma citocina ativadora de macrófagos. A tumorigênese beneficia-se desse quadro inflamatório, pois a presença de fatores de crescimento estimula a angiogênese, que consegue nutrir o estado

tumoral, além de influenciar no processo de malignização (Baeriswy; Christofori, 2009).

Estudos demonstraram que a infiltração de leucócitos, especificamente de macrófagos associados a tumores, acelera o processo de malignização por meio de uma relação de estímulo mútuo, pois o microambiente tumoral, ao apresentar áreas de hipóxia tecidual, estimula características pró-tumorais pertencentes a essas células, assim como os macrófagos expressam fatores e liberam citocinas que promovem angiogênese e formação de metástases, em uma relação de feedback positivo, a exemplo do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e da metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9) (Lewis; Hugues, 2007; Lin; Pollard, 2007; Polyak, 2007).

Contudo, quando se trata da preservação da saúde óssea, esse continua sendo um grande desafio no tratamento a longo prazo do câncer. Tendo em vista que os estrogênios são hormônios que atuam no osso por mecanismos diretos e indiretos, sendo capazes de retardar a reabsorção óssea, as terapias para o tratamento do câncer de mama podem alterar a densidade mineral óssea. Os estrogênios atuam nos receptores presentes nos osteoblastos, suprimindo RANKL, o que inibe a diferenciação dos osteoclastos e, conseqüentemente, a osteoclastogênese (Ottanelli, 2015). A remodelação óssea é composta por quatro etapas: reabsorção, reversão, formação e repouso (Poznak; Sauter, 2005). Uma remodelação óssea de forma desequilibrada ocasiona perda óssea, com alterações estruturais em osso trabecular e cortical (Ramchand *et al.*, 2019).

A hormonioterapia no CM receptor positivo reduz o risco de recorrência do tumor, aumentando as chances de um prognóstico positivo e de uma maior sobrevida livre da doença. Contudo, devido ao longo curso terapêutico, os efeitos adversos sistêmicos resultantes dessa terapia medicamentosa podem afetar outros tecidos, como o osso (Ramchand *et al.*, 2019). A redução da densidade mineral óssea é um efeito adverso relatado em associação ao uso dos IAs, sendo, portanto, uma preocupação clínica considerável para pacientes com câncer de mama positivo para receptor hormonal em estágio inicial (Van Hellemond *et al.*, 2019).

A literatura mostra um potencial papel protetor do TMX em comparação aos IAs na saúde óssea geral, principalmente em mulheres na pós-menopausa (Ramchand *et al.*, 2019). Um subestudo do *Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination* (ATAC) mostrou que o Anastrozol, em relação ao TMX, apresentou

perda óssea significativa ao longo de 5 anos (Eastell *et al.*, 2008). Kyvernitakis; Kostev e Hadji (2018) encontraram que mulheres com CM na pré-menopausa tratadas com TMX apresentaram um risco aumentado de fratura, enquanto aquelas na pós-menopausa também em tratamento com TMX não apresentaram nenhuma redução de risco. Em um estudo mais recente, o TMX, em comparação com os IAs, foi associado a um risco reduzido de incidência de osteoporose (Gupta *et al.*, 2022).

Para entender como o uso desses medicamentos pode repercutir na cavidade oral, é necessário entender sobre a ação hormonal e a localização do receptor-alvo. O principal receptor é o de estrogênio, que se localiza, dentre outros tecidos, no tecido ósseo. Os estrogênios mantêm o equilíbrio no processo de remodelação óssea (Hendrijanti *et al.*, 2019), com sua terapia hormonal demonstrando influência positiva na densidade óssea alveolar (Civitelli *et al.*, 2022). Contudo, os benefícios de uma terapia de reposição hormonal ainda não são um consenso na literatura. Enquanto tal terapia parece ser benéfica quanto à manutenção da saúde bucal, prevenindo perda dentária e reduzindo inflamação gengival e perda de inserção clínica (Krall *et al.*, 1997; Paganini-Hill, 1995; Reinhardt *et al.*, 1999), também já foi associada a nenhuma alteração significativa quanto à saúde periodontal (Pizzo *et al.*, 2011) ou quanto à neoformação óssea (Taguchi *et al.*, 2004).

A literatura ainda carece de estabelecer se o Tamoxifeno consegue exercer efeito protetor no osso alveolar, melhorando ou atando um quadro de periodontite já estabelecido. Muthular e colaboradores (2018) encontraram que pacientes em uso do TMX por mais de 2 anos tiveram uma melhora no estado de saúde periodontal, com uma tendência à regressão da severidade da PD. O uso do TMX na hormonioterapia foi associado a uma menor taxa de sangramento gengival em mulheres na pós-menopausa (Norderyd *et al.*, 1993). Já Sensever e colaboradores (2022) encontraram que o uso prolongado de Tamoxifeno foi associado a uma maior perda dentária em sobreviventes de câncer de mama. Essa perda dentária pode ser associada a uma consequência final do estágio avançado de periodontite. Jia e colaboradores (2020) não encontraram associação entre a periodontite e o câncer de mama, mas observaram que o grupo que fazia uso do TMX teve menor associação com o desenvolvimento de PD. Como o curso terapêutico do câncer de mama ocorre por um longo período, as consequências a médio e a longo prazo devem ser identificadas, a fim de oferecer um tratamento multidisciplinar, garantindo mais qualidade de vida às sobreviventes do câncer.

A presença de lesões e manifestações orais em mulheres sobreviventes ao câncer de mama já foi relatada na literatura. Pacientes com câncer de mama podem apresentar metástases em cavidade oral, como apresentado por Sadasivan e colaboradores (2022) e Mijatov e colaboradores (2022). Outras manifestações, como perda dentária e xerostomia, já foram elucidadas por Jardim e colaboradores (2018), em um estudo transversal. A redução dos níveis de estrogênio pode afetar o fluxo salivar e o pH bucal, causando gengivite, sangramento gengival e sensação de ardência em tecidos moles (Jardim *et al.*, 2018; Sensever *et al.*, 2022). Nesse viés, identificar as repercussões em osso alveolar como consequência da hormonioterapia a longo prazo, principalmente quanto ao Tamoxifeno, considerado a primeira escolha no tratamento adjuvante do CM, visa a uma melhor abordagem terapêutica das sobreviventes do câncer de mama, no que tange à atenção integral em saúde.

As diferenças metodológicas, principalmente quanto à limitação das populações amostrais, são fatores que limitaram a obtenção de resultados mais precisos. Dentre as limitações desta revisão, a ausência de estudos clínicos acerca das possíveis alterações que os SERMs podem causar em osso alveolar dificultaram o entendimento do assunto. Outras combinações de termos foram utilizadas durante o estabelecimento da metodologia, tais como *“breast neoplasm”* and *“periodontitis”* and *“selective estrogen receptor modulators”*, na base de dados *PubMed*, além da substituição do termo *“selective estrogen receptor modulators”* por *“tamoxifen”*, tendo em vista este representar o principal medicamento da classe. Como resultado dessas buscas, não foram encontrados artigos de forma quantitativa nem qualitativa para integrar a revisão.

Todas as mulheres iniciando hormonioterapia adjuvante, principalmente aquelas na pré-menopausa, devem ter uma avaliação inicial do seu risco de fratura e do benefício de iniciar terapia antirreabsortiva concomitante. As alterações que o TMX ou os IAs podem causar a nível ósseo foram relatadas no que tange à preservação ou à perda da densidade mineral óssea, respectivamente, mas não envolveram o osso alveolar de forma substancial. Ademais, a inflamação pode influenciar o processo de tumorigênese, mas ainda não está estabelecida uma relação causal entre ambas as condições. De toda forma, mais estudos na área devem ser incentivados, a fim de estabelecer quais repercussões periodontais podem ocorrer em mulheres diagnosticadas com câncer de mama e de que maneira a relação entre ambas as doenças eventualmente ocorreria.

7 CONCLUSÃO

Conforme os dados abordados, não se observou um consenso nos estudos que possam estabelecer uma relação entre o CM, os efeitos de medicamentos, dentre eles, SERMs e IAs, e a gravidade da periodontite em mulheres sobreviventes ao câncer de mama. Nesse sentido, sugere-se que mais pesquisas sejam realizadas nesta área.

REFERÊNCIAS

- AL-AZZAWI, Farook; PALACIOS, Santiago. Hormonal changes during menopause. **Maturitas**, v. 63, p. 135-137, 2009. Disponível em: [10.1016/j.maturitas.2009.03.009](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.03.009). Acesso em: 03 de julho de 2023.
- AMIR, Eitan *et al.* Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 103, n. 17, p. 1299-1309, Sep. 2011. Disponível em: [10.1093/jnci/djr242](https://doi.org/10.1093/jnci/djr242). Acesso em: 04 de julho de 2023.
- BAERISWYL, Vanessa; CHRISTOFORI, Gerhard. The angiogenic switch in carcinogenesis. **Seminars Cancer Biology**, v. 19, n. 5, p. 329-337, Oct. 2009. Disponível em: doi.org/10.1016/j.semcancer.2009.05.003. Acesso em: 02 de julho de 2023.
- BRAY, Freddie *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Cancer J Clin**, v. 68, p. 394-424, Sept. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 02 de maio de 2023.
- CIVITELLI, Roberto *et al.* Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arch Intern Med.**, v. 162, n. 12, p. 1409-1415, Jun. 2002. Disponível em: [10.1001/archinte.162.12.1409](https://doi.org/10.1001/archinte.162.12.1409). Acesso em 05 de julho de 2023.
- CHEN, Chien-Chih *et al.* Stratified analysis of the association between periodontitis and female breast cancer based on age, comorbidities and level of urbanization: A population-based nested case-control study. **PLoS ONE**, v. 17, n. 7, Jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271948>. Acesso em: 15 de maio de 2023.
- CHENG, Ran *et al.* Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells. **Oncogene**, v. 39, p. 1543-1556, Oct. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-1084-z>. Acesso em: 10 de maio de 2023.
- DALY, Alex A. *et al.* A review of modifiable risk factors in young women for the prevention of breast cancer. v. 13, p. 247-251, **Dove Med Press**, Apr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S268401>. Acesso em: 02 de maio de 2023.
- DENT, Rebecca *et al.* Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 115, n. 2, p. 423-428, May 2009. Disponível em: [10.1007/s10549-008-0086-2](https://doi.org/10.1007/s10549-008-0086-2). Acesso em: 10 de maio de 2023.
- DING, Ming *et al.* Association between periodontitis and breast cancer: two-sample Mendelian randomization study. **Clin Oral Invest.**, v. 27, p. 2843-2849, Feb. 2023.

Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04874-x>. Acesso em: 07 de abril de 2023.

EAGLE, Iwonka *et al.* Periodontal Health in Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitors vs. Postmenopausal controls: a longitudinal Analysis. **J Clin Periodontol.**, v. 43, n. 8, p. 659-667, May. 2016. Disponível em: [10.1111/jcpe.12562](https://doi.org/10.1111/jcpe.12562). Acesso em: 03 de julho de 2023.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. **The Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1341-1352, 2015. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1). Acesso em: 23 de abril de 2023.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. **Lancet Oncol.**, v. 23, n. 3, p. 382-392, Mar. 2022. Disponível em: [10.1016/S1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00758-0). Acesso em: 02 de julho de 2023.

EASTELL, Richard *et al.* Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. **J Clin Oncol.**, v. 26, n. 7, p. 1051-1057, Mar. 2008. Disponível em: [10.1200/JCO.2007.11.0726](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0726). Acesso em: 03 de julho de 2023.

FARHAT, Zeinab *et al.* Periodontal disease and breast cancer risk: results from the Nurses' Health Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 30, n. 9, p. 1757-1760, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0257>. Acesso em: 07 de abril de 2023.

GINSBURG, Ophira *et al.* Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. **Cancer**, v. 126, p. 2379-2393, May 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cncr.32887> Acesso em: 18 de abril de 2023.

GUPTA, Tanya *et al.* Incident comorbidities after tamoxifen or aromatase inhibitor therapy in a racially and ethnically diverse cohort of women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 196, p. 175-183, Aug. 2022. Disponível em: [10.1007/s10549-022-06716-y](https://doi.org/10.1007/s10549-022-06716-y). Acesso em: 03 de julho de 2023.

HE, Ziyu *et al.* A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. **Cell Proliferat.**, v. 53, n. 7, Jul. 2020. Disponível em: [10.1111/cpr.12822](https://doi.org/10.1111/cpr.12822) Acesso em: 18 de abril de 2023.

HENDRIJANTI, Nike *et al.* The effect of low-level estrogen in mandibular bone: An in vivo study. **Dent Res J (Isfahan)**, v. 16, n. 2, p. 65-70, Mar-Apr. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364354/>. Acesso em: 04 de julho de 2023.

HWANG, Soo-Yeon; SEOJEONG, Parque; KWON, Youngjoo. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer. **Pharmacol & Therap.**,

v. 199, p. 30-57, Jul. 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.006>. Acesso em: 18 de abril de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas da mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Base de dados. Disponível em:
<https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 03 de junho de 2023.

JARDIM, Luísa C. *et al.* Oral lesions and associated factors in breast cancer survivors. **J Invest Clin Dent.**, v. 10, n. 4, 2019. Disponível em:
<https://doi.org/10.1111/jicd.12447>. Acesso em: 03 de junho de 2023.

JIA, Mengmeng *et al.* The association between periodontal disease and breast cancer in a prospective cohort study. **Cancer Prev Res (Phila)**, v. 13, n. 12, p. 1007-1016, Dec. 2020. Disponível em: [10.1158/1940-6207.CAPR-20-0018](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0018). Acesso em: 07 de abril de 2023.

KHARB, Rajeev *et al.* Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. **Archiv der Pharmazie.**, v. 353, n. 8, May. 2020. Disponível em:
doi.org/10.1002/ardp.202000081. Acesso em: 03 de julho de 2023.

KASHYAP, Dharambir *et al.* Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. **BioMed Researc. Internat.**, v. 2022, Abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/9605439>. Acesso em: 12 de abril de 2023.

KRALL, Elizabeth A. *et al.* Postmenopausal Estrogen Replacement and Tooth Retention. **American J Med.**, v. 102, n. 6, p. 536-542, Jun. 1997. Disponível em:
[10.1016/S0002-9343\(97\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00045-4). Acesso em: 02 de julho de 2023.

KWON, TaeHyun; LAMSTER, Ira B.; LEVIN, Liran. Current Concepts in the Management of Periodontitis. **Int Dent J.**, v. 71, n. 6, p. 462-476, Feb. 2019. Disponível em: [10.1111/idj.12630](https://doi.org/10.1111/idj.12630). Acesso em: 03 de julho de 2023.

KYVERNITAKIS, Ioannis; KOSTEV, Karel; HADJI, Peyman. The tamoxifen paradox—influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast câncer. **Osteop Internat.**, v. 29, p. 5227-2564, Jul. 2018. Disponível em: [10.1007/s00198-018-4642-2](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4642-2). Acesso em: 03 de julho de 2023.

LEWIS, Claire E.; HUGHES, Russel. Inflammation and breast cancer. Microenvironmental factors regulating macrophage function in breast tumours: hypoxia and angiopoietin-2. **Breast Cancer Res.**, v. 9, n. 3, p. 209, 2007. Disponível em: [10.1186/bcr1679](https://doi.org/10.1186/bcr1679). Acesso em: 23 de abril de 2023.

LIN, Elaine Y.; POLLARD, Jeffrey W. Tumor-associated macrophages press the angiogenic switch in breast cancer. **Cancer Res.**, v. 67, n. 11, p. 5064-5066, Jun. 2007. Disponível em: [10.1158/0008-5472.CAN-07-0912](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0912). Acesso em: 23 de abril de 2023.

LÓPEZ-JORNET, Pia *et al.* Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. **Support Care Cancer**, v. 29, n. 2, p. 889-896, Jun. 2020. Disponível em: [10.1007/s00520-020-05561-3](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05561-3). Acesso em: 10 de maio de 2023.

MEURMAN, Jukka *et al.* Prevalence of cancer in relation to signs of periodontal inflammation. **PLoS ONE**, v. 17, n. 10, Oct. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276375>. Acesso em: 07 de abril de 2023.

MIJATOV, Ivana *et al.* Metastasis of the Mucinous adenocarcinoma of breast to the mandibular gingiva: Rare case report. **Medicine (Baltimore)**, v. 101, n. 38, Sep. 2022. Disponível em: [10.1097/MD.00000000000030732](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030732). Acesso em: 12 de maio de 2023.

MUELLER, Claudius *et al.* Protein biomarkers for subtyping breast cancer and implications for future research. **Expert Review of Proteomics**, v. 15, n. 2, p. 131-152. Disponível em: [10.1080/14789450.2018.1421071](https://doi.org/10.1080/14789450.2018.1421071). Acesso em: 10 de maio de 2023.

MUTHULAR, Milagros *et al.* Effects of tamoxifen on periodontal disease and *Candida albicans* of patients with breast cancer and other pathologies. **Future Microbiol.**, v. 14, n. 2, Sep. 2018. Disponível em: [10.2217/fmb-2018-0272](https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0272). Acesso em: 03 de julho de 2023.

NORDERYD, Ola M. *et al.* Periodontal Status of Women Taking Postmenopausal Estrogen Supplementation. **J Periodont.**, v. 64, n. 10, p. 957-962, Oct. 1993. Disponível em: doi.org/10.1902/jop.1993.64.10.957. Acesso em: 04 de julho de 2023.

OTTANELLI, Silva. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. **Clin Cases Miner Bone Metab.**, v. 12, n. 2, p. 116-129, May-Aug., 2015. Disponível em: [10.11138/ccmbm/2015.12.2.116](https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.2.116). Acesso em: 03 de julho de 2023.

PAGANINI-HILL, Annlia. The Benefits of Estrogen Replacement Therapy on Oral Health. **Arch Intern Med.**, v. 155, n. 21, p. 2325-2329, 1995. Disponível em: [10.1001/archinte.1995.00430210075011](https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430210075011). Acesso em: 03 de julho de 2023.

PAPANOU, Panos N. *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 Clin Periodontol.**, v. 45, p. 162-170, 2018. Disponível em: [10.1111/jcpe.12946](https://doi.org/10.1111/jcpe.12946). Acesso em: 08 de maio de 2023.

PIZZO, Giuseppe *et al.* Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. **Med Sci Monit.**, v. 17, n. 4, p. 23-27, 2011. Disponível em: [10.12659/MSM.881700](https://doi.org/10.12659/MSM.881700). Acesso em: 04 de julho de 2023.

POLYAK, Kornelia. Breast cancer: origins and evolution. **J Clin Invest.**, v. 117, n. 11, p. 3155-3163, Nov. 2007. Disponível em: [10.1172/JCI33295](https://doi.org/10.1172/JCI33295). Acesso em: 05 de maio de 2023.

POZNAK, Catherine V.; SAUTER, Nicholas P. Clinical management of osteoporosis in women with a history of breast carcinoma. **ACS J**, v. 104, n. 3, p. 443-456, Jun. 2005. Disponível em: doi.org/10.1002/cncr.21201. Acesso em: 03 de julho de 2023.

RAMCHAND, Sabashini K. *et al.* The effects of adjuvant endocrine therapy on bone health in women with breast cancer. **J Endocrinol.**, v. 241, n. 3, p. 111-124, Jun. 2019. Disponível em: doi.org/10.1530/JOE-19-0077. Acesso em: 02 de julho de 2023.

REINHARDT, Richard A. Influence of Estrogen and Osteopenia/Osteoporosis on Clinical Periodontitis in Postmenopausal Women. **J Periodont.**, v. 70, n. 8, p. 823-828, Aug. 1999. Disponível em: doi.org/10.1902/jop.1999.70.8.823. Acesso em: 03 de julho de 2023.

ROTHEN, Edna T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paul. Enferm.**, v. 20, n. 2, Jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>. Acesso em: 16 de maio de 2023.

SADASIVAN, Arun *et al.* Metastatic Carcinoma of the Breast Presenting as Gingival Swelling in the Maxilla: A Case Report., **Hindawi**, v. 2022, Sep., 2022. Disponível em: doi.org/10.1155/2022/2667415. Acesso em: 12 de maio de 2023.

SENSEVER, Felipe A. *et al.* Association between tamoxifen and tooth loss in women with breast cancer. **Support Care Cancer**, v. 30, p. 8193-8199, Jul. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07271-4>. Acesso em: 10 de maio de 2023.

SHIOVITZ, Stacey; LORDE, Larissa A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. **Annals of Oncology**, v. 26, n. 7, p. 1291-1299, Jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>. Acesso em: 10 de maio de 2023.

TAGUCHI, Akira *et al.* Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. **Menopause**, v. 11, n. 5, p. 556-562, Sep.-Oct. 2004. Disponível em: [10.1097/01.gme.0000113845.74462.bf](https://doi.org/10.1097/01.gme.0000113845.74462.bf). Acesso em: 02 de julho de 2023.

TAICHMAN, L. Susan; POZNAK, C. Van; INGLEHART, Marita R. Self-reported Oral Health and Quality of Life of Postmenopausal Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors and Women without Cancer Diagnoses: A Longitudinal Analysis. **Support Care Cancer.**, v. 24, n. 11, p. 4815-4824, Jul. 2016. Disponível em: [10.1007/s00520-016-3336-6](https://doi.org/10.1007/s00520-016-3336-6). Acesso em: 03 de julho de 2023.

TAURIN, Sébastien; ALKHALIFA, Haifa. Breast cancers, mammary stem cells, and cancer stem cells, characteristics, and hypotheses. **Neoplasia**, v. 22, n. 12, p. 663-678, Dec. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.09.009>. Acesso em: 05 de maio de 2023.

TRAN, Khahn B. *et al.* The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, v. 400, n. 10352, p. 563-5591, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6). Acesso em: 16 de maio de 2023.

USTAOGLU, Gülbahar *et al.* Evaluation of periodontal health in breast cancer patients undergoing tamoxifen or aromatase inhibitors drugs therapy: A cross-sectional study. **Spec Care Dentist.**, v. 41, n. 1, p. 41-48, Nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/scd.12538>. Acesso em: 07 de abril de 2023.

VAN HELLEMOND, Irene E.G.; GEURTS, Sandra M.E.; TJAN-HEIJNEN, Vivianne C.G. Current Status of Extended Adjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. **Curr Treat Options Oncol.**, v. 19, n. 5, Apr. 2018. Disponível em: [10.1007/s11864-018-0541-1](https://doi.org/10.1007/s11864-018-0541-1). Acesso em: 03 de julho de 2023.

VAN HELLEMOND, Irene E.G. *et al.* Assessment and management of bone health in women with early breast cancer receiving endocrine treatment in the DATA study. **Int J Cancer**, v. 145, n. 5, p. 1325-1333, Sept. 2019. Disponível em: [10.1002/ijc.32205](https://doi.org/10.1002/ijc.32205). Acesso em: 03 de julho de 2023.

VILLAFUERTE, Kelly R.V. *et al.* Effects of non-surgical periodontal therapy on the cytokine profile in gingival crevicular fluid of breast cancer patients with periodontitis undergoing chemotherapy. **Support Care Cancer**, v. 29, n. 12, pp. 7505-7513, Jun. 2021. Disponível em: [10.1007/s00520-021-06194-w](https://doi.org/10.1007/s00520-021-06194-w). Acesso em: 07 de abril de 2023.

WU, Zeni *et al.* The association between poor oral health and risk of breast cancer in the UK Biobank. **Cancer Causes & Control**, v. 34, p. 491-494, 2023. Disponível em: [10.1007/s10552-023-01682-2](https://doi.org/10.1007/s10552-023-01682-2). Acesso em: 07 de abril de 2023.

Tabela 1 – Características dos artigos selecionados para a revisão de literatura.

TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO AMOSTRAL (n)	RESULTADOS	AUTORES
Estudo de coorte prospectivo	n= 5.110 pacientes no grupo CM	Não foi encontrada uma associação entre CM e PD ($p>0,05$); A relação CM/PD não foi influenciada por tabagismo, índice de massa corporal (IMC) elevado, idade, uso de anti-inflamatórios, número de dentes ou status do receptor hormonal ($p>0,05$).	FARHAT <i>et al.</i> , 2021
Estudo de caso-controle aninhado retrospectivo	n= 60.756 pacientes no grupo CM n= 243.024 pacientes no grupo controle	Pacientes com CM tiveram uma proporção maior de PD ($p<0,05$); a relação CM/PD foi influenciada por idade e comorbidades ($p<0,05$); maior nível de urbanização foi fator de risco para CM feminino ($p<0,05$).	CHEN <i>et al.</i> , 2022
Estudo de coorte	n= 90 pacientes no grupo CM n= 1.046 pacientes no grupo controle	Não foi encontrada uma associação entre CM e PD, porém a PD foi associada a um maior risco de câncer no geral ($p<0,05$); a idade avançada foi associada com o risco de câncer ($p<0,05$).	MEURMAN <i>et al.</i> , 2022
Estudo de coorte prospectivo	n = 1.791 pacientes no grupo CM e PD n= 7.378 pacientes no grupo CM sem PD	Não foi encontrada uma associação entre CM e PD ($p>0,05$); a relação CM/PD não foi influenciada por tabagismo ou idade ($p<0,05$).	WU <i>et al.</i> , 2023
Estudo de coorte prospectivo	n = 10.830 pacientes no grupo CM e PD n= 39.138 pacientes no grupo CM	Não foi encontrada uma associação entre CM e PD ($p>0,05$); o uso de TMX foi menos associado ao desenvolvimento de PD ($p>0,05$); a PD teve uma incidência maior no CM invasivo e menor no carcinoma ductal <i>in situ</i> ($p>0,05$).	JIA <i>et al.</i> , 2020
Estudo transversal	n= 51 pacientes no grupo CM com TMX n= 52 pacientes no grupo CM com IAs n= 52 pacientes no grupo controle	Houve maior perda dentária e maior perda de inserção clínica no grupo CM com IAs ($p<0,05$), cuja média de idade das pacientes do grupo IAs foi maior ($p<0,05$); não foi observada alteração em tecidos periodontais no grupo TMX ($p<0,05$); o histórico familiar de câncer foi maior nos grupos CM ($p<0,05$).	USTAOGLU <i>et al.</i> , 2020
Estudo clínico	n= 20 pacientes no grupo CM e PD n= 20 pacientes no grupo PD sem CM	O tratamento periodontal antes da quimioterapia foi eficaz na redução dos marcadores inflamatórios associados à atividade da PD ($p<0,05$).	VILLAFUERTE <i>et al.</i> , 2021

Continua

Tabela 1 – Características dos artigos selecionados para a revisão de literatura.

Estudo clínico de randomização mendeliana	n= 3.046 pacientes no grupo PD n= 195.395 pacientes no grupo controle PD n= 76.192 pacientes no grupo CM n= 63.082 pacientes no grupo controle CM	Não foi encontrada uma associação entre CM e PD ($p>0,05$); uma relação genética bidirecional entre CM e PD não foi observada ($p>0.05$).	DING <i>et al.</i> , 2023
---	--	---	---------------------------

Fonte: Elaborada pelos autores. CM: Câncer de mama; IAs: Inibidores da Aromatase; PD: Periodontite; TMX: Tamoxifeno.