

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

Graziele de Souza Diniz

**EFEITOS DO INIBIDOR DE AROMATASE NA ESTRUTURA
ÓSSEA E SUAS ASSOCIAÇÕES AOS TECIDOS DENTÁRIOS**

Juiz de Fora

2023

GRAZIELE DE SOUZA DINIZ

**EFEITOS DO INIBIDOR DE AROMATASE NA ESTRUTURA
ÓSSEA E SUAS ASSOCIAÇÕES AOS TECIDOS DENTÁRIOS**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como um dos requisitos para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ivone de Oliveira Salgado

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo (a) autor (a)

Diniz, Graziele de Souza.

Efeitos do inibidor de aromatase na estrutura óssea e suas associações aos tecidos dentários/ Graziele de Souza Diniz-- 2023. 50p.

Orientadora: Ivone de Oliveira Salgado
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2023.

1. Inibidores de aromatase. 2. Componentes do dente. 3. Osteoporose. 4. Neoplasia de mama. I. Salgado, Ivone de Oliveira, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
REITORIA - FACODONTO - Coordenação do Curso de Odontologia

GRAZIELE DE SOUZA DINIZ

**EFEITOS DO INIBIDOR DE AROMATASE NA ESTRUTURA ÓSSEA E SUAS
ASSOCIAÇÕES AOS TECIDOS DENTÁRIOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título
de Cirurgião-Dentista.

Aprovada em 25 de julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Ivone de Oliveira Salgado
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª. Drª. Laísa de Araújo Cortines Laxe
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Renato Cilli

Universidade Federal de Juiz de Fora

DEDICATÓRIA

A Deus... Pela graça da vida.

Por me guiar pelos melhores caminhos.

Pela presença e conforto constantes.

Por me presentear com pessoas maravilhosas.

Pela oportunidade de mais uma conquista!

Aos meus pais e familiares..

Por todo amor e empenho na minha formação.

Por todo apoio moral, psicológico e financeiro.

Por todas as orações nos momentos difíceis.

Por todo incentivo nesta caminhada!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me proporcionar saúde, proteção, sabedoria e grandes oportunidades por colocar em meu caminho tantas pessoas que me auxiliaram nesse percurso.

Agradeço aos meus pais pelo amor, dedicação, orações, paciência e apoio em todos os momentos.

Agradeço a minha orientadora pela oportunidade, paciência, confiança, direcionamento e apoio durante toda esta fase, sendo essencial no meu crescimento pessoal, profissional e acadêmico. E a minha querida co-orientadora Dr^a. Letícia Drumond, obrigada por todo tempo dedicado, por cada palavra e orientação

Agradeço à instituição, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, por ter sido minha casa durante esses cinco anos, e ter me proporcionado tantas experiências positivas.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação e execução deste trabalho.

DINIZ, G.S. **Efeitos do inibidor de aromatase na estrutura óssea e suas associações aos tecidos dentários**, Juiz de Fora (MG), 2023. Monografia (Curso de Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

RESUMO

Revisou-se a literatura sobre os efeitos dos inibidores de aromatase (IAs) na estrutura óssea e suas associações com os tecidos dentários. Pôde-se concluir, baseado na literatura, que a redução da densidade mineral óssea foi evidenciada durante o uso dos IAs, como apontado nas atividades celulares em estado hipoestrogênico, contudo sem comprovadamente causar osteoporose. Na cavidade bucal, efeitos adversos como doenças periodontais, gengivoestomatite menopáusicas e hipossalivação são comumente apresentados em pacientes em uso dos IAs. Além disso, a supressão do estradiol em trabalhos *in vitro* demonstraram a presença da remodelação dentinária, redução dos teores de cálcio (Ca) e menor resistência a compressão na estrutura dentária. Nesse contexto, mais pesquisas são necessárias para elucidar o seu emprego e seus impactos nos tecidos ósseo e dentário.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores da aromatase. Componentes do dente. Osteoporose. Neoplasia de mama.

DINIZ, G.S. **Efeitos do inibidor de aromatase na estrutura óssea e suas associações aos tecidos dentários**, Juiz de Fora (MG), 2023. Monografia (Curso de Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

ABSTRACT

The literature on the effects of aromatase inhibitors (AIs) on bone structure and their associations with dental tissues was reviewed. It could be concluded, based on the literature, that the reduction in bone mineral density was evidenced during the use of AIs, as indicated in the cellular activities in a hypoestrogenic state, however without proven to cause osteoporosis. In the oral cavity, adverse effects such as periodontal disease, menopausal gingivostomatitis and hyposalivation are commonly seen in patients using AI. In addition, the suppression of estradiol in in vitro studies demonstrated the presence of dentin remodeling, reduction of calcium (Ca) levels and lower compressive strength in the tooth structure. In this context, more research is needed to elucidate its use and its impacts on bone and dental tissues.

KEYWORDS: Aromatase inhibitors. Tooth components. Osteoporosis. Breast neoplasm.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSP	sialoproteína dentinária
DPP	fosfoproteína da dentinária
MMPs	metaloproteinases da matriz
Ca	cálcio
IAs	inibidores de aromatase
ER ⁺	receptor estrogênio positivo
mg	miligrama
GnRH	receptor hormonal de gonadotrofina
mL	mililitros
min	minutos
kW	kilowatts
mA	miliampère
s	segundos
h	horas
IC	intervalo de confiança
CID	Classificação Internacional de Doenças

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
$<$	menor
\geq	maior ou igual
$>$	maior
\leq	menor ou igual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	PROPOSIÇÃO	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
4	DISCUSSÃO	35
5	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	43
	GLOSSÁRIO	48

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença com múltiplas etiologias e com várias abordagens de tratamento, sendo a hormonioterapia uma delas (PAULO, 2017). Aproximadamente, 80% dos pacientes com câncer de mama são receptores hormonais positivos, nos quais a terapia endócrina adjuvante é amplamente utilizada, incluindo tamoxifeno ou IAs com ou sem agonistas de receptor hormonal de gonadotrofina (GnRH), dependendo das características do tumor e do estado da menopausa (FORBES et al., 2008).

Os IAs são classificados em medicamentos não esteroidais, representados pelo anastrozol e letrozol, e medicamentos esteroidais, representado pelo exemestano, que atua na interrupção da produção de estrogênio nos tecidos periféricos por meio da inibição da enzima aromatase promovendo a redução dos níveis de estradiol endógenos. Normalmente, são usados após a ressecção cirúrgica, como tratamento de base ou após falha do tamoxifeno (BETHESDA, 2017), reduzindo as chances de recidiva e metástase (PAULO, 2017 e ROSSO et al., 2023).

Reduções prolongadas nos níveis de estradiol, como ocorre com a administração dos IAs, normalmente provocam uma redução da densidade mineral óssea (RAMCHAND et al., 2017), que se intensifica em mulheres na pós-menopausa (SHAPIRO, 2020), podendo levar ao desenvolvimento de osteoporose e fraturas por fragilidade (BEDATSOVA e DRAKE, 2019; PAULO, 2017; RACHNER et al., 2018; SHAPIRO, 2020 e VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021).

Para a formação da estrutura, construção e manutenção do esqueleto ósseo (SANTOS, OSAJIMA e SILVA, 2016), os minerais e as vitaminas são elementos cruciais para o tecido atingir o pico de massa óssea e reduzir, portanto, o risco de osteoporose (BEDANI e ROSSI, 2005). O conteúdo mineral ósseo é de, aproximadamente, 70% em peso (BUTLER e RITCHIE, 2003 e JUNQUEIRA e JOSÉ CARNEIRO, 2013), assim como no tecido dentinário da estrutura dentária, em que os fosfatos de cálcio estão presentes na matriz inorgânica, apresentando grande compatibilidade e semelhança química com os tecidos ósseos (SANTOS, OSAJIMA, SILVA, 2016).

A matriz orgânica do tecido dentinário compreende 20% de seu conteúdo, composto principalmente por proteínas de colágeno (BUTLER e RITCHIE, 2003), sendo as demais composta por várias proteínas comuns às dos ossos (GANSS e SODEK, 1999 e BUTLER e RITCHIE, 2003), em que sua expressão é estimulada por hormônios e citocinas intermediando o processo de formação óssea (GANSS, KIM e SODEK, 1999).

Dessa forma, é de fundamental relevância estudar o impacto dos IAs na estrutura dentária, devido os tecidos dentinários apresentarem estrutura e composição semelhante aos tecidos ósseos, tendo em vista o aumento crescente desta terapia no câncer de mama.

2 PROPOSIÇÃO

Revisar a literatura sobre os efeitos dos inibidores de aromatase na estrutura óssea e suas associações ao tecido dentinário.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Ganss, Kim e Sodek (1999) revisaram a literatura sobre a sialoproteína óssea. A expressão do gene da sialoproteína em osteoblastos neoformados é regulada por hormônios e citocinas que promovem a formação óssea. As sialoproteínas possuem suas propriedades biofísicas e químicas consistentes com a mineralização do osso e cimento. Além disso, a sialoproteína óssea tem sido associada à formação de cristais minerais em diversas patologias, incluindo carcinomas de mama. No entanto, a capacidade da sialoproteína óssea de mediar a adesão celular e a sinalização aponta para funções alternativas da sialoproteína óssea que precisam de mais investigação.

Butler e Ritchie (2003) revisaram a literatura sobre a natureza e o significado funcional das proteínas da matriz extracelular da dentina. Os odontoblastos formam a pré-dentina, que são células responsáveis pela síntese da matriz colagenosa e de um conjunto de proteínas não colágenosas que secretam a matriz fibrilar, e após a deposição dos cristais de apatita se torna mineralizada formando a dentina. Caracteristicamente, a dentina é permeada por túbulos dentinários que contêm as extensões citoplasmáticas dos odontoblastos. Em humanos, o conteúdo mineral da dentina é de aproximadamente 70% em peso, enquanto o conteúdo orgânico e a água representam 20% e 10%, respectivamente. Esse perfil fornece à dentina resiliência para suportar o esmalte mais duro, porém mais friável. As proteínas de colágeno constituem a maior parte do conteúdo orgânico da dentina (>85%), sendo o restante composto por várias proteínas comuns às do osso, incluindo osteonectina, osteocalcina, osteopontina, sialoproteína óssea e proteína da matriz dentinária. Enquanto a função da sialoproteína dentinária (DSP) é desconhecida, acredita-se que a fosfoproteína dentinária (DPP), em virtude de sua sequência de aminoácidos altamente repetitiva e alto grau de fosforilação, esteja envolvida na nucleação e controle da fase mineral da hidroxiapatita durante a mineralização da dentina. Assim sendo, estudos futuros são necessários para elucidar as relações da rede fibrilar e suas proteínas não colagenosas com a mineralização.

Haynes et al. (2004) revisaram a literatura sobre a farmacologia do letrozol. O tratamento endócrino do câncer de mama metastático em mulheres

na pós menopausa com os IAs de terceira geração possuem uma maior eficiência quando comparado ao tamoxifeno. A enzima aromatase é produzida por diversas fontes no organismo, e é levada a baixas concentrações quando em uso dos IAs. O letrozol é de 2 a 5 vezes mais eficaz que o anastrozol e o exemestano em sistemas não celulares, e em sistemas celulares possui uma resposta de 10 a 20 vezes maior. Em estudos *in vitro*, exibe uma elevada inibição da aromatização. Assim como em estudos clínicos, que em mulheres na pós-menopausa o letrozol (2,5mg por dia) reduziu as concentrações de estradiol e estrona circulante, alcançando uma supressão significativamente maior do que o anastrozol (1mg por dia). Além disso, o letrozol possui efeitos na esteroidogênese adrenal, apresentando em alguns pacientes, uma resposta anormal ao ACTH sintético. O acompanhamento da integridade óssea deve ser realizado, uma vez que ao uso prolongado há uma elevação dos marcadores da reabsorção óssea. Em suma, o letrozol se mostrou melhor que o tamoxifeno, que atualmente é o padrão ouro para terapia endócrina em mulheres na pós-menopausa, não apresentando alterações farmacológicas importantes, com menor expressão dos marcadores de reabsorção óssea. Dessa forma, sugere-se que o letrozol é adequado para desempenhar um papel no câncer de mama inicial ou em aplicações não oncológicas, incluindo a indução da ovulação.

Bedani e Rossi (2005) revisaram a literatura sobre o consumo de Ca e a osteoporose. A osteoporose é caracterizada por uma diminuição da massa óssea e dano à microestrutura do tecido ósseo, acarretando em maior fragilidade óssea e tendência à fratura. Nas mulheres, a osteoporose está associada à menopausa, uma vez que a diminuição dos níveis de estrogênio acelera a perda óssea. Além do componente hormonal, fatores mecânicos, genética e fatores gastrointestinal podem desencadear essa condição. Um dos elementos mais importantes da nutrição óssea é o Ca, em que aproximadamente 99% do seu conteúdo no corpo é encontrado no esqueleto, fornecendo força e mantendo as concentrações plasmáticas normais. Diante disso, o Ca é o nutriente mais estudado para a saúde óssea, visto sua importância para a prevenção e tratamento da osteoporose. Portanto, concluíram que estudos científicos têm mostrado uma relação positiva entre a ingestão de Ca, a redução da perda óssea e o risco de fratura, especialmente em indivíduos com baixa ingestão desse mineral.

Forbes et al. (2008) investigaram sobre o efeito de anastrozol e tamoxifeno como tratamento adjuvante para câncer de mama em estágio inicial, tendo como objetivo estudar os resultados de longo prazo do Arimidex, tamoxifeno sozinho ou em combinação, que compara anastrozol com tamoxifeno. Aproximadamente 80% das pacientes com câncer de mama têm tumores positivos para receptores hormonais. Nesses pacientes, a terapia endócrina adjuvante é amplamente utilizada, que inclui tamoxifeno ou IAs com ou sem agonistas de GnRH, dependendo das características do tumor e do estado da menopausa. Em mulheres na pós-menopausa, os IAs representam o principal tratamento endócrino adjuvante, pois demonstraram resultados clínicos superiores em relação ao tamoxifeno, enquanto em pacientes na pré-menopausa, diferentes opções estão disponíveis, como tamoxifeno ou tamoxifeno mais agonistas de GnRH, com mudança para IAs quando ocorre a menopausa. Durante um acompanhamento médio de 100 meses, foram avaliadas 3.125 mulheres em uso do anastrozol e 3.116 em uso do tamoxifeno, totalizando uma amostra de 6.241 mulheres. Os eventos adversos foram registrados durante o período de tratamento como eventos adversos pré-especificados ou eventos relatados espontaneamente, ou ambos, categorizados subsequentemente de acordo com os *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms* (COSTART). Em cada visita, os investigadores questionavam as pacientes sobre seus eventos adversos através de formulários, os quais continham: descrição do evento adverso, data de início e resolução, intensidade do evento (leve, moderada ou grave), grau de comprometimento e resultado do evento, levando em consideração o parecer do médico assistente sobre a relação do evento ao tratamento e a qualquer ação tomada. Os eventos adversos graves foram analisados individualmente e relatados estatisticamente, através do odds ratio, exceto para casos em que fraturas foram associadas a múltiplos eventos, sendo esses relatados como taxas de incidência. As taxas de recorrência do câncer de mama demonstraram menores no anastrozol em comparação com tamoxifeno após o término do tratamento. As fraturas foram mais evidentes em pacientes recebendo anastrozol do que naqueles recebendo tamoxifeno durante o tratamento ativo. Concluíram que, a terapia com anastrozol se mostrou segura e eficaz a longo prazo em comparação com o tamoxifeno no

tratamento adjuvante inicial para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama inicial sensível a hormônios.

Santos e Pillon (2009) revisaram a literatura sobre a influência dos hormônios sexuais femininos na manifestação clínica das doenças periodontais. Os hormônios sexuais femininos regulam e influenciam na ação tecidual de diversos órgãos do corpo humano, e sua interferência na manifestação periodontal é comprovadamente evidenciada por alterações hormonais. Através da alteração hormonal os estrógenos inibem a quimiotaxia dos leucócitos, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas 1 e 6, as quais estão envolvidas em processos de degradação tecidual e estimulação da reabsorção óssea, estando diretamente associada ao aparecimento de osteoporose nas mulheres, visto que sua baixa concentração também diminui a absorção de Ca, aumentando a excreção desse pela urina. Nos tecidos, a diminuição dos hormônios sexuais colabora para adesão de bactérias e modificação da resposta inflamatória e imunológica. A queda do estrogênio acentua a resposta inflamatória, que associada a maior presença de placa bacteriana leva ao desenvolvimento da doença periodontal.

Aihara et al. (2011) pesquisaram os efeitos do exemestano, anastrozol e tamoxifeno na densidade mineral óssea e nos marcadores de renovação óssea em pacientes com câncer de mama precoce na pós-menopausa, tendo em vista a incidência de perda óssea em mulheres portadoras de câncer de mama na pós-menopausa. No estudo foram incluídas mulheres com câncer de mama na pós-menopausa estágio I-III, com receptor estrogênio positivo (ER⁺) e/ou positivo para receptor de progesterona; realização de cirurgia prévia; função adequada dos órgãos; nenhuma anormalidade do metabolismo lipídico; sem tratamento para osteoporose; se encontram no grupo 0-1 da Escala de Status de Desempenho do *Eastern Cooperative Oncology*; e densidade mineral óssea $\geq 70\%$ da média de adultos jovens de acordo com a absorciometria de raios X de dupla energia. Durante dois anos, 68 mulheres foram acompanhadas, sendo as pacientes dinamicamente alocadas para receber exemestano oral 25 mg/dia, anastrozol 1 mg/dia ou tamoxifeno 20 mg/dia. A densidade mineral óssea da coluna lombar foi medida usando absorciometria de raios-X de dupla energia, e avaliada com base na porcentagem da média de adultos jovens no início do tratamento, um ano e dois anos após. Ainda avaliaram os marcadores de

remodelação óssea incluindo o N-telopeptídeo reticulado de colágeno tipo I urinário (marcador de reabsorção óssea), e a fosfatase alcalina específica do osso (marcador de formação óssea). As três drogas foram comparadas em cada ponto de tempo na avaliação usando um teste de comparação múltipla de Tukey-Kramer. Verificaram-se que usuários de anastrozol e exemestano obtiveram maior perda na densidade mineral óssea em comparação com tamoxifeno, sendo mensuradas por absorciometria de raios-X de dupla energia, no entanto a diferença intergrupo não foi significativa. Contudo, os marcadores N-telopeptídeo reticulado de colágeno tipo I e a fosfatase alcalina específica do osso também apresentaram sua maior expressão no grupo anastrozol e exemestano. Dessa forma, o tamoxifeno apresenta indícios de uma maior proteção óssea, quando comparado ao anastrozol e exemestano.

Junqueira e José Carneiro (2013) no capítulo Dentes e Estruturas Associadas, do livro *Histologia Básica*, abordaram sobre as características histológicas dos dentes e de suas estruturas associadas. A dentina é um tecido mineralizado mais duro que o osso, devido a seu conteúdo mais elevado de sais de Ca (70% do peso seco). É composta, principalmente, por fibrilas de colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas, fosfolipídios e sais de cálcio na forma de cristais de hidroxiapatita. Na dentina, os odontoblastos são células localizadas na periferia da polpa, responsáveis pela formação da matriz orgânica, que inicialmente se constitui de tecido não mineralizado, a pré-dentina. A mineralização da dentina é iniciada quando vesículas da matriz circundadas por membranas são secretadas pelos odontoblastos, e em virtude de seu elevado conteúdo de íons Ca e fosfato no seu interior, pequenos cristais de hidroxiapatita crescem e servem como sítios de nucleação para deposição adicional de minerais sobre as fibrilas colágenas circundantes.

Gao et al. (2014) observaram o efeito da inibição da aromatase em módulos gênicos funcionais no câncer de mama ER⁺ e sua relação com a resposta antiproliferativa, com o objetivo de investigar possíveis associações entre os módulos gênicos que representam os principais processos biológicos, bem como a resposta do câncer de mama com ER⁺ aos IAs. Os IAs têm sido usados como alternativa para o tratamento do câncer de mama, em que os de terceira geração representados por letrozol, anastrozol (não esteroideais) e exemestano (esteroideais), são opções menos tóxicas e com eficácia igual ou, até

mesmo superior para mulheres pós menopáusicas. Esses possuem compostos extremamente eficientes, que induzem ao bloqueio de mais de 98% da conversão em estrógenos (estradiol), com efeitos adversos menos agressivos, mas existentes, sendo: náusea, vômitos, diarreia, fadiga, dores, osteoporose e fraturas. Os IAs são substâncias que bloqueiam a enzima aromatase, responsável pela conversão de andrógenos em estrógenos, causando supressão dos níveis de estrogênio nas mulheres durante a pós menopausa. Dessa forma, a via que transforma a testosterona em estradiol, a androstenediona em estrona e a que modifica androstenediona (16OH) em estriol são bloqueadas pela ação destes inibidores. Em um estudo neoadjuvante multicêntrico, biópsias de mulheres na pós-menopausa anteriores e em tratamento com o anastrozol (1 mg/dia) estavam disponíveis, das quais foram realizados a aquisição da amostra, armazenamento e extração de RNA. Após as exclusões, 81 amostras pareadas de pacientes tratados por duas semanas estavam disponíveis. Os perfis de expressão gênica foram gerados no Illumina HumanWG-6 v2 Expression BeadChip. A expressão genética na proliferação dos tumores foi altamente correlacionada com a expressão de Ki67, tanto no pré-tratamento quanto durante o tratamento. No início e duas semanas após o tratamento com anastrozol, antes da cirurgia, a expressão da proteína Ki67 estavam presentes em 69 mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama inicial com ER⁺. A expressão de Ki67 foi inversamente correlacionada com os módulos ERG, ESR1.2, SET e PIK3CA. Portanto, módulos intimamente associados à expressão de ESR1 foram preditivos de boa resposta antiproliferativa aos IAs, mas módulos representando atividade imune e IGF-1/MAPK foram preditivos de resposta ruim de Ki67, apoiando seu direcionamento terapêutico em combinação com os IAs.

Xu et al. (2014) analisaram sobre a deficiência de estrogênio na redução da capacidade dentinogênica em incisivos inferiores de ratos. A queda dos níveis de estrogênio comumente causa a osteoporose sistêmica, inclusive dos ossos da mandíbula. Diante do impacto sistêmico do estado hipoestrogênico, o estudo teve por objetivo analisar a interferência da deficiência de estrogênio na mineralização dentária. Ratas *Sprague-Dawley* de 48 semanas de idade foram divididos aleatoriamente em grupos de operação ovariectomizada e operação simulada. Sob condições estéreis, realizaram-se uma ovariectomia no grupo

experimental com uma incisão dorsoventral em cada lado da fossa paralombar e o ovário foi removido pela incisão, enquanto que no grupo controle apenas uma cirurgia simulada foi realizada. Os animais foram sacrificados um mês após a operação por uma overdose de pentobarbital e 1,5mL de sangue foi coletado por punção cardíaca, centrifugado por 5min e os níveis séricos de estradiol foram detectados pelo ensaio imunoluminescente. Concomitantemente, mandíbulas contendo incisivos inferiores foram isoladas, e o comprimento e a forma clínica das coroas em ambos os grupos foram registradas e avaliadas. Ao remover completamente os tecidos moles ao redor dos incisivos o sistema digital CCX (SATELEC, X-MIND, França) foi usado para detectar as radiodensidades dos incisivos a 70kW (8mA, 0,08s), e os níveis de radiodensidade desses filmes foram representados como valores de densidade óptica média que foram calculados pelo software Image-Pro Plus 5.0. Dez amostras de incisivos de ratos diferentes em cada grupo foram fixadas em 4% de polioximetileno por 24h e processadas para coloração de hematoxilina e eosina. As análises imunohistoquímicas desses incisivos foram realizadas pelo método do complexo estreptavidina-biotina. A concentração de Ca, resistência a compressão, comprimento da coroa clínica e radiodensidade foram significativamente menores quando comparados com o grupo de operação simulada. Histologicamente, os incisivos dos ratos ovariectomizados apresentaram estruturas de pré dentina mais finas, indicando que a deficiência de estrogênio pode prejudicar a capacidade dentinogênica do complexo dentinopulpar em seus incisivos. Na análise de imuno-histoquímica proteínas específicas dos odontoblastos/osteoblastos como DSP, osteocalcina, osterix, fator de transcrição runt-related foram expressivamente reduzidas no complexo dentinopulpar. Os resultados quantitativos foram expressos a partir da média do desvio padrão. Amostras independentes teste t student foram realizados com o software SPSS-Windows v.12.0. Portanto, a queda nos níveis de estrogênio por um longo prazo pode provocar uma mineralização inadequada e uma menor capacidade de regeneração do complexo dentinopulpar.

Santos, Osajima e Silva (2016) revisaram a literatura à cerca da hidroxiapatita como suporte para liberação de drogas e suas propriedades antimicrobianas, com o objetivo de verificar as quantidades e a qualidade de publicações, reunindo informações para o direcionamento de pesquisadores no

estudo da aplicação de hidroxiapatita combinada à clorexidina para aplicação na Odontologia. As buscas foram realizadas nas bases de dados Scopus, SciElo e Web of Science, sem restrição do período de tempo. Dentre os critérios utilizados pode-se citar a função que a hidroxiapatita desempenha no estudo e o tipo de artigo encontrado. Assim, artigos pagos ou inacessíveis, estudos de revisão ou artigos com palavras-chave no mesmo tópico frasal, mas sem conexão textual foram considerados como descartados neste estudo. Os fosfatos de cálcio estão presentes na estrutura dentária e apresentam grande compatibilidade e semelhança química com tecidos ósseos, e dentre os fosfatos de cálcio, a hidroxiapatita é o fosfato mais estável e é encontrado em maior proporção nos ossos e tecidos dentais do organismo. Concluíram que a hidroxiapatita exerce apenas a função de suporte para crescimento de microrganismos, sendo o *Streptococcus Mutans* o principal colonizador.

Goss et al. (2016) analisaram sobre o estendimento da terapia adjuvante com IAs durante 10 anos por meio de um estudo duplo-cego, controlado por placebo analisando o efeito do uso prolongado do letrozol. O tratamento com um IAs por cinco anos como monoterapia inicial ou após a terapia com tamoxifeno é o tratamento de escolha para o câncer de mama inicial positivo para receptores hormonais em mulheres na pós-menopausa. Estender o tratamento com um IAs para 10 anos pode reduzir ainda mais o risco de recorrência do câncer de mama. Após um acompanhamento médio de 6,3 anos de 959 mulheres em uso do letrozol e 959 em o uso do placebo, 1.918 mulheres foram avaliadas. Dentre elas, 165 tiveram recorrência do câncer de mama, sendo 98 mulheres do grupo placebo e 67 no grupo em tratamento com letrozol. Foram 200 óbitos, sendo proporcional entre os grupos. A taxa de sobrevida global (curvas de Kaplan–Meier) em 5 anos foi de 93% (95% IC, 92 a 95) no grupo letrozol e 94% (95% IC, 92 a 95) no grupo placebo. A taxa de sobrevida livre de doença foi de 95% (95% IC, 93 a 96) no grupo exposto, e 91% (95% IC, 89 a 93) no controle (razão de risco para recorrência da doença ou ocorrência de câncer de mama contralateral, 0,66; P=0,01 por um teste de log-rank bilateral estratificado). Os efeitos colaterais associado ao tecido ósseo ocorreram em maior frequência entre os pacientes que ingeriram letrozol, incluindo osteoporose, dor e fraturas ósseas. Os pacientes que receberam letrozol tiveram uma perda média de densidade mineral óssea no quadril total (perda média, -3,2%), e um aumento de 1,4% na

coluna lombar no momento em que o tratamento foi interrompido. A diferença entre os grupos na mudança média na densidade mineral óssea foi significativa, favorecendo o placebo ($P < 0,001$). Um número significativamente maior de participantes que receberam letrozol do que aqueles que receberam placebo tiveram um escore T na coluna lombar inferior a -2,5 a qualquer momento após o início do estudo (10% vs. 7%, $P=0,03$). Não foram observadas diferenças significantes entre o letrozol e o placebo no quesito qualidade de vida. Dessa maneira, o tratamento com IAs durante 10 anos resultou em uma maior sobrevida e menor incidência da doença, contudo a taxa de sobrevida global não se apresentou maior em relação ao grupo placebo.

Abubakar e Gan (2017) realizaram um estudo transversal para analisar a correlação do estradiol sérico e a duração da terapia com anastrozol, e seus efeitos adversos em mulheres com câncer de mama em tratamento na pós-menopausa. A amostra foi composta por 92 mulheres entre 44 e 83 anos de idade com câncer de mama de estágio I a III com ER⁺ em tratamento com anastrozol na posologia de 1mg/dia. Apesar do anastrozol ter um efeito significativo no tratamento do câncer de mama endócrino sensível durante a pós-menopausa, sua tolerância e eficácia é variável. Reações adversas como ondas de calor, secura/dispareunia vaginal e sintomas musculoesqueléticos são comuns, da qual afetam a qualidade de vida dos pacientes, às vezes provocando a interrupção do tratamento. Por meio do Questionário de Saúde da Menopausa da *North American Menopause Society* os sintomas foram caracterizados, e a análise de dados foi realizada usando o IBM SPSS Statistics. Das mulheres incluídas no estudo, 69,6% tiveram algum efeito adverso, sendo 42,7% com efeitos musculoesqueléticos, 20,2% com secura/dispareunia vaginal e as ondas de calor foram inversamente proporcional a idade dos pacientes, com menor incidência em pacientes mais velhos. Desse modo, os efeitos adversos estão presentes e podem ser intensificados pela duração dos tratamentos.

Bethesda (2017) no capítulo Inibidores de Aromatase abordou sobre os IAs e seus mecanismos de ação, no livro Informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por drogas. Os IAs definidos pelo anastrozol, letrozol e exemestano são medicamentos utilizados no tratamento contra o câncer de mama ER⁺. Seu mecanismo de ação está associado ao bloqueio da síntese de estrogênio, e comumente são usados após ressecção tumoral e como

tratamento de primeira escolha após falha do tamoxifeno. A enzima aromatase está presente principalmente no metabolismo dos ovários e na placenta, atuando como principal fonte de estrogênio. Entretanto outros órgãos como fígado, gordura subcutânea, rins, adrenais, cérebro e músculos também são responsáveis pela produção de estrogênio, sendo a principal fonte hormonal de estrogênio após a menopausa ou ooforectomia. A enzima aromatase é responsável pela transformação de testosterona em estrona (E1) e androstenediona em estradiol (E2), da qual os hormonioterápicos da classe dos IAs atuam bloqueando essa síntese nos tecidos periféricos, atuando na terapêutica antiestrogênica do câncer de mama ER⁺ em mulheres na pós-menopausa. Os IAs são administrados em doses orais diárias por até cinco anos, e são classificados em esteroidais, que incluem o anastrozol e letrozol e os não-esteroidais que compreende o exemestano. São encontrados em sua formulação genérica e comercial: letrozol (Femara), anastrozol (Arimidex) e exemestano (Aromasin), e ambos não possuem ou têm mínimos efeitos sobre a síntese adrenal de glicocorticóides ou mineralocorticóides.

Paulo (2017) pesquisou sobre a efetividade do treinamento físico para a composição corporal, variáveis metabólicas e qualidade de vida de mulheres pós menopáusicas em tratamento do câncer de mama com IAs. Foram avaliadas 36 mulheres na pós menopausa que faziam uso de IAs sendo, 18 do grupo experimental e 18 no grupo controle. Os critérios de inclusão consistiam em apresentar câncer de mama nos estágios I a III, idade entre 50 e 80 anos, ser pós menopáusicas, autorrelato de ausência de ciclo menstrual nos últimos 12 meses e ausência de exercícios físicos nos últimos seis meses. O câncer de mama é uma doença com múltiplas etiologias, e com diversas terapêuticas, sendo elas cirúrgica, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Dentre os hormonioterápicos, os IAs possuem alta efetividade no tratamento contra o câncer de mama, atuando no tratamento endócrino reduzindo as chances de recidiva e metástase. Contudo, os efeitos colaterais dessas terapias são diversos, principalmente associado aos IAs como: reduções na densidade mineral óssea, aumento do percentual de gordura e redução de massa magra, disfunções metabólicas, fadiga, artralgias e redução da qualidade de vida. A intervenção teve duração de nove meses, três vezes por semana, em dias não consecutivos, por aproximadamente 1h40min cada sessão supervisionada por

profissionais de educação física. O programa de treinamento combinado consistiu em 5min de aquecimento inicial, em seguida treinamento resistido, seguido do treino aeróbio, com 10min de alongamento e relaxamento ao final de cada sessão. Enquanto que no grupo controle, participaram de exercícios de alongamento e relaxamento duas vezes por semana, com 45min de duração cada sessão. Para as análises estatísticas inicialmente foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov ou o teste de Levene para verificar a normalidade e homogeneidade, respectivamente, do conjunto de dados. Para comparação das variáveis no momento inicial do estudo foi utilizado o Teste T de Student para amostras independentes e o Teste Qui-quadrado para as variáveis categóricas. Concluiu que, apesar dos grandes avanços terapêuticos associados ao câncer de mama, os efeitos colaterais estão frequentemente associados levando a perdas ósseas e fraturas, sendo fundamental a atenção dos profissionais de saúde para manutenção da qualidade de vida, logo é importante exercícios físicos combinados para reduzir os efeitos colaterais do tratamento do câncer de mama, melhorando a saúde e a qualidade de vida.

Ramchand et al. (2017) pesquisaram sobre a microestrutura óssea severamente deteriorada em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama inicial tratadas com supressão de estradiol. Em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama ER⁺, associado a supressão ovariana e a inibição da aromatase, a produção de estradiol é reduzida substancialmente. Em consequência, a remodelação óssea desequilibrada e acelerada substitui o osso mais antigo por osso com baixa mineralização, resultando em danos microestruturais, deterioração e redução da densidade de mineralização da matriz. Um estudo transversal foi desenvolvido com 27 mulheres na pré-menopausa, idade média de 43,3 anos com câncer de mama precoce, em que o estradiol esteve deficiente por 17 meses usando supressão ovariana e inibição da aromatase. O grupo controle foi composto por mulheres da comunidade maiores de 18 anos convidadas para participar do estudo. Para avaliar sua adequação como saudável na pré e pós-menopausa as mulheres preencheram um questionário sobre seus diagnósticos médicos. Através de imagens tomográficas, a microestrutura cortical e trabecular foi quantificada usando o software Strax. Concluíram que, a depleção de estradiol provocou porosidade

cortical grave e deterioração trabecular, assim como redução da longevidade de mulheres na pré-menopausa com câncer de mama inicial em terapia endócrina.

Awan e Esfahani (2018) revisaram a literatura sobre a terapia endócrina para o câncer de mama na atenção primária, com o objetivo de apresentar os avanços na terapia anti-hormonal, assim como aspectos relevantes no manejo de seus efeitos adversos na atenção primária. A terapia endócrina para o câncer de mama possui diversos efeitos colaterais, que reduz significativamente a adesão ao tratamento. A redução dos níveis de estrogênio pelo tamoxifeno provoca ondas de calor, disfunção sexual, secura vaginal e dispareunia, ao passo que seu excesso elevam o risco de hiperplasia endometrial, pólipos e câncer de endométrio, em alguns casos. Além de aumentar o risco de trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar. Já os IAs estão associados a artralguas, osteoporose, ganho de peso, insônia, alterações de humor, cefaleia e hipercolesterolemia. Dessa forma, os profissionais de saúde da atenção primária devem estar preparados para lidar com as consequências da terapia anti-hormonal devido sua alta prevalência.

Rachner et al. (2018) revisaram a literatura sobre a saúde óssea durante a terapia endócrina para câncer. A manutenção da saúde óssea é um grande problema encontrado em pacientes com câncer de mama e próstata. A redução da massa óssea e de sua microarquitetura é definida como osteoporose, condição da qual provocam fraturas devido a grande fragilidade óssea. A terapia endócrina é um dos principais tratamentos de base para portadores de câncer de mama e próstata sensível a hormônios, no entanto efeitos adversos envolvendo o sistema musculoesquelético constantemente estão presentes, manifestando-se principalmente na forma de osteoporose e fraturas ósseas. Análogos dos GnRH associados com o tamoxifeno usados por mulheres na pré-menopausa, e IAs em mulheres na pós-menopausa com câncer sensível a hormônios apresentam elevada perda óssea e fraturas devido a fragilidade, contudo os moduladores seletivos de estrogênio, como o tamoxifeno, apresentam maiores efeitos protetores ósseos em mulheres na pós-menopausa. Dessa forma, as complicações associadas ao tratamento do câncer de mama e próstata afetam consideravelmente a sobrevivência dos pacientes. E como alternativa para a perda óssea e fragilidade, os bifosfonatos e denosumabe são as opções terapêuticas.

Bedatsova e Drake (2019) revisaram a literatura sobre o impacto esquelético das terapias contra o câncer, descrevendo seus impactos no esqueleto e os dados disponíveis para limitar a perda óssea e fraturas. O câncer e seus respectivos tratamentos frequentemente podem manifestar efeitos colaterais significativos na massa óssea, aumentando o risco de perda óssea e por consequência ocasionando fraturas. Apesar dos avanços da terapêutica contra o câncer terem proporcionados uma maior sobrevida para os pacientes com diversas malignidades, e visto o grande avanço farmacológico para o tratamento de doenças malignas, os efeitos negativos não intencionais e imprevistos frequentemente estão associados, sendo necessários esforços para reduzir a perda óssea e limitar as fraturas, a fim de reduzir o desgaste esquelético precoce.

Oliveira e Gomez (2019) revisaram a literatura sobre a influência das alterações hormonais advindas do climatério nos tecidos bucais. As buscas foram realizadas nas bases de dados SciElo, PubMed e Google Scholar, e foram encontrados 52 estudos científicos. Após a aplicação dos critérios de inclusão: estudos científicos que respondiam à pergunta “O que os estudos na literatura mostram a respeito da influência das alterações hormonais durante o climatério nos tecidos bucais e qual seria o papel do Cirurgião Dentista nesses casos?”, artigos originais e revisões de literatura publicados entre 2000 e 2016, 27 estudos foram selecionados. Dos estudos incluídos, cinco foram sobre distúrbios ósseos e periodontais; três sobre alterações musculares; quatro sobre impactos na nocicepção, três sobre fluxo salivar e alterações glandulares; três sobre osseointegração de implantes dentários; quatro sobre o uso de bifosfonatos e cinco sobre cuidados bucais. O impacto da redução dos níveis de estrogênio na saúde bucal das mulheres geralmente promove hipossalivação, gengivoestomatite menopáusicas, alteração da remodelação dentinária, osteoporose e osteopenia dos maxilares, doenças periodontais e perdas dentárias. Do mesmo modo, atua interferindo em eventos inflamatórios e no metabolismo ósseo, por meio de alterações no Ca e no colágeno. No entanto, devido a susceptibilidade a esses eventos o tratamento preventivo através da adequação do meio bucal se torna necessário, minimizando os problemas bucais advindos dessa fase da vida da mulher.

Hamood et al. (2019) analisaram sobre a terapia hormonal e a osteoporose em sobreviventes do câncer de mama, avaliando o risco e adesão às recomendações da triagem. Em seu estudo de coorte, foram acompanhadas 1.692 mulheres do fundo de saúde israelense, Leumit Health Services, que tiveram câncer de mama. A amostra era composta por membros do sexo feminino, sobreviventes do câncer de mama por pelo menos 1 ano, que foram tratados para câncer de mama invasivo primário em estágio inicial ou regionalmente avançado (CID-9: 174) entre 1º de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2012. Mulheres com câncer de mama in situ ou metastático, ou com história prévia de qualquer tipo de câncer foram considerados inelegíveis. Atenderam aos critérios de inclusão 2.644 mulheres, das quais 20% foram amostradas aleatoriamente no início do estudo para compor a subcoorte. O fundo de saúde israelense possui uma cobertura de aproximadamente 10% da população total, e através dos bancos de dados eletrônicos Leumit Health Services capturaram informações detalhadas sobre consultas médicas, registros das farmácias, diagnósticos e procedimentos. As características pessoais das pacientes que não puderam ser avaliadas diretamente, ou com precisão a partir de bancos de dados administrativos foram obtidas por meio de questionários na forma de entrevistas por telefone. O desfecho primário foi a sobrevida livre de osteoporose, que foi definida como o tempo desde a entrada no estudo (1 ano após o diagnóstico) até o primeiro diagnóstico de osteoporose. A identificação de casos incidentes foi baseada no código de encontro eletrônico Leumit Health Services (CID-9 = 730,0), que mostrou ter alta precisão usando um algoritmo de validação previamente estabelecido por pelo menos dois dos seguintes: medição de densidade óssea (T-score ≤ -2.5 derivado da técnica de absorciometria de raios X de dupla energia), aquisição de medicamentos específicos para osteoporose ou revisão de registros médicos. Para avaliar a relação independente entre terapia hormonal do câncer de mama e risco de osteoporose, modelos de regressão de Cox ponderados múltiplos foram aplicados. Um total de 46 novas fraturas foram registradas, e 312 mulheres desenvolveram osteoporose ao decorrer de cinco anos associado ao uso de IAs após o tamoxifeno. A incidência cumulativa de osteoporose foi significativamente maior entre as mulheres tratadas por terapia hormonal do que aquelas que não receberam terapia hormonal (teste de Gray para igualdade de CIFs:P <001).

Além disso, a revisão dos prontuários revelou que em mais de 80% a osteoporose foi diagnosticada clinicamente após o desenvolvimento dos sintomas como lombalgia, deformidade nas costas ou na coluna. A incidência cumulativa geral de osteoporose na presença de morte como um risco competitivo foi de 25,7% (IC 95%, 21,9–29,5%) em 13 anos de acompanhamento, sendo a incidência cumulativa de osteoporose significativamente maior entre as mulheres tratadas por terapia hormonal, quando comparados à aquelas que não receberam hormonioterápicos. Concluíram que a perda da densidade óssea associada a idade é intensificada pelo tratamento com IAs.

Van Hellemond et al. (2019) realizaram a avaliação e gerenciamento da saúde óssea em mulheres com câncer de mama inicial recebendo tratamento endócrino por meio de um estudo prospectivo randomizado de fase III. Foram avaliadas a eficácia do anastrozol em 1.860 mulheres com câncer de mama previamente tratada com tamoxifeno por 2- 3 anos. As medições de densidade mineral óssea foram realizadas por varreduras de absorciometria de raios-X de dupla energia da coluna lombar e/ou quadril total. A densidade mineral óssea foi considerada normal quando a medida foi inferior a 1 desvio padrão abaixo do valor médio para mulheres jovens saudáveis (T-pontuação >-1), osteopenia quando a densidade mineral óssea estava entre 1 e 2,5 do desvio padrão abaixo da média (T-pontuação entre -1 e $-2,5$) e osteoporose quando a densidade mineral óssea estava mais de 2,5 do desvio padrão abaixo da média (T-pontuação $<-2,5$). Para avaliar o efeito do anastrozol na densidade mineral óssea, usaram um modelo linear misto para o T-score, analisando separadamente para quadril e coluna lombar, e uma análise univariada de regressão de Cox foi usada para identificar fatores de risco para o desenvolvimento de fraturas. Dentre os pacientes, apenas 910 tiveram suas medidas basais da densidade mineral óssea, na qual 53,5% e 55,4% no grupo de 6 e 3 anos, respectivamente, apresentaram osteopenia e apenas dois destes desenvolveram osteoporose. Após três anos, 18,3% e 18,2% usaram bisfosfonatos nos grupos de 6 e 3 anos, respectivamente. A média anual de alteração da densidade mineral óssea durante o anastrozol na coluna lombar mostrou uma redução no T-score de 0,075. Os grupos receberam o mesmo tratamento usando o teste de log rank. Concluíram que a terapia prolongada com

anastrozol não foi associada a uma maior incidência de osteoporose, entretanto o uso de anastrozol foi associado a uma redução da densidade mineral óssea; no entanto, o declínio foi modesto e parcialmente reversível após a interrupção do anastrozol.

Cuzick et al. (2020) pesquisaram o uso do anastrozol para prevenção do câncer de mama em seu Estudo Internacional de Intervenção do Câncer de Mama II, um estudo controlado randomizado. No presente estudo, 3.864 mulheres entre 45 e 70 anos foram acompanhadas durante 131 meses, na qual durante cinco anos, 1.920 mulheres tomaram diariamente por via oral 1mg de anastrozol, e 1.944 mulheres tomaram placebo afim de determinar a eficácia do anastrozol na prevenção do câncer de mama (carcinoma invasivo e ductal in situ) no pós-operatório. Os critérios de exclusão foram pré-menopausa, câncer de mama anterior, incluindo carcinoma ductal in situ diagnosticado mais de seis meses antes da entrada no estudo, uso atual ou anterior de tamoxifeno, raloxifeno ou outro modulador seletivo dos receptores de estrogênio por mais de seis meses, intenção de continuar usando terapia de reposição hormonal baseada em estrogênio, mastectomia profilática prévia ou planejada e participação no Estudo Internacional de Intervenção do Câncer de Mama I. Após a conclusão do tratamento as mulheres foram acompanhadas anualmente para coletar dados sobre a incidência de câncer de mama, morte, outros tipos de câncer e eventos adversos importantes. A análise estatística das curvas de sobrevida foi estimada usando o método de Kaplan-Meier e os efeitos colaterais e resultados secundários foram comparados entre os grupos de tratamento usando odds ratio e testes de significância exata de Fisher. A redução na incidência nos primeiros cinco anos de acompanhamento foi de 61% (0·39, 0·27–0·58). Foi observado uma redução de 49% no câncer de mama para os usuários de anastrozol, sendo maior nos primeiros cinco anos. No carcinoma ductal in situ houve uma redução de 59%, especialmente naquelas ER⁺. Não foi observado uma maior incidência de fraturas ou doenças cardiovasculares. Outros efeitos secundários menos graves observados nos primeiros cinco anos durante o tratamento com anastrozol, incluíram: artralgia, rigidez articular, afrontamentos, suores noturnos, secura vulvovaginal, hipertensão e olhos secos. Não sendo identificados eventos adversos graves. Portanto, o tratamento com anastrozol durante cinco anos mostrou um efeito contínuo de longo prazo na prevenção do

câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas de alto risco, sendo os benefícios do anastrozol estendendo-se além do período de tratamento de cinco anos.

Judachesci (2020) pesquisou a influência da deficiência de estrógeno e da hipo e hiperfunção oclusal na expressão gênica de MMP1 na região odontogênica de dentes em crescimento contínuo, com o princípio que as células na região odontogênica possam ser alvo do estrogênio e que sua deficiência poderia afetar a expressão de diversos outros genes nessa região, como as MMP. A amostra foi composta por ratas da espécie *Rattus norvegicus* e linhagem *Wistar Hannover*, sendo 8 ratas submetidas a cirurgia de ovariectomia e 9 ratas submetidas a cirurgia fictícia. No grupo experimental os animais foram submetidos a uma ligadura seguido de excisão cirúrgica bilateral dos ovários visando a deficiência na produção endógena de estrógeno, e no grupo controle foram submetidos à cirurgia fictícia, na qual os ovários foram movimentados e devolvidos a posição inicial. A condição de hipofunção oclusal foi simulada perante ao ajuste de bordo incisal, a nível da papila gengival, no incisivo inferior direito. Consequentemente, a condição de hiperfunção oclusal se estabeleceu no incisivo inferior esquerdo. Após 21 dias os animais foram submetidos a eutanásia e as mandíbulas foram seccionadas para avaliação da expressão gênica de MMP1. As amostras foram mantidas congeladas a -80°C , e ao iniciar o processamento as amostras foram descongeladas, trituradas em gral e pistilo, homogeneizadas em homogeneizador de tecidos (BioSpec Products, Inc., Bartlesville, OK, EUA) e mantidas por 1 minuto à temperatura ambiente para posterior extração de RNA total realizada utilizando o kit de extração Pure link mini kit (Applied Biosystems, Foster City, California, EUA). Concluiu que, a deficiência de estrógeno e a condição de hipofunção e hiperfunção oclusal não influenciou a expressão gênica relativa de MMP1 na região odontogênica, entretanto o estudo apoiou que a expressão de genes relacionados a odontogênese e o desenvolvimento da oclusão sofrem interferência da deficiência de estrogênio.

Shapiro (2020) revisou a literatura à cerca da osteoporose como um efeito de longo prazo e tardio dos tratamentos de câncer de mama. O câncer de mama é uma doença com maior prevalência ao decorrer do envelhecimento, assim como a osteoporose, condição comum e associada à idade. Tratamentos com

IAs contra o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa e insuficiência ovariana induzida por quimioterapia em mulheres na pré-menopausa, provocam perda óssea que, em algumas mulheres, leva à osteoporose e a fraturas por fragilidade. Logo, a osteoporose e o câncer de mama são duas condições que acontecem ao decorrer da idade, e associadas provocam uma maior fragilidade óssea. Portanto modificações no estilo de vida que colaboram com uma melhor saúde óssea são necessárias, sendo a primeira abordagem realizar a prática de exercícios físicos, eliminar hábitos de etilismo e tabagismo. E como segunda abordagem, o tratamento com medicamentos do tipo bisfosfonato ou denosumabe que melhoram a densidade óssea e diminuem as fraturas.

Tenti et al. (2020) revisaram a literatura sobre os distúrbios musculoesqueléticos induzidos por IAs com a finalidade de relatar as principais características clínicas, sua influência na adesão à terapia, os possíveis mecanismos moleculares subjacentes e os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos disponíveis. Em mulheres com câncer de mama positivo para receptores hormonais, os IAs são cruciais como terapias adjuvantes após os procedimentos cirúrgicos ou após o uso do tamoxifeno, melhorando substancialmente o prognóstico dos pacientes. No entanto, efeitos adversos que envolvem o sistema musculoesquelético na forma de perda óssea, síndrome de artralgia e doenças reumáticas autoimunes frequentemente estão associado ao uso dos IAs, sendo a osteoporose um efeito direto do estado hipoestrogênico associado ao bloqueio da síntese da enzima aromatase. Concluíram que, os estudos biomoleculares para identificar biomarcadores que predizem o alto risco de perda óssea, síndrome artralgia associada aos IAs e doenças autoimunes poderiam ser promovidos em tal contexto translacional, da qual forneceria informações aos pacientes com o intuito de melhorar sua qualidade de vida e prever a probabilidade de sobrevida.

Vasconcelos de Matos et al. (2021) realizaram um estudo de coorte observacional, descritivo, retrospectivo sobre a saúde óssea em mulheres com câncer de mama precoce tratadas com IAs. Foram avaliadas a incidência de fraturas, perda óssea e os fatores de riscos associados em 450 mulheres por um período de três anos através de exames clínicos e de osteodensitometria óssea, sendo a primeira densitometria óssea realizada três meses antes do início do IAs a seis meses após o uso de IAs. Os pacientes eram passíveis de inclusão se

tivessem 18 anos ou mais, tivessem um diagnóstico confirmado histologicamente de câncer de mama e estivessem em tratamento adjuvante com IAs. Os IAs são usados como terapia endócrina adjuvante em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama positivo para receptores hormonais, ademais apresentam efeitos deletérios no metabolismo ósseo ocasionando um impacto negativo na saúde óssea. A análise de normalidade foi realizada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para comparar os grupos de estudo foi utilizado o teste Wilcoxon-Mann-Whitney para variáveis contínuas, e o teste Qui-quadrado de independência para variáveis categóricas. O teste exato de Fisher foi usado quando a frequência esperada era <5 . A maioria dos pacientes apresentava densidade mineral óssea anormal na primeira densitometria óssea (24% com osteoporose e 51% com osteopenia). Das 451 mulheres com câncer de mama inicial em terapia com IAs, 8,4% (n=38) tiveram um evento de fratura. A perda subsequente de densidade mineral óssea foi observada em 50% das pacientes (n=224), classificada como osteopenia ou osteoporose. Desse modo, uma correlação positiva entre a ligação fisiopatológica do câncer de mama inicial e o metabolismo ósseo foi evidenciada, apesar de mais pesquisas serem necessárias para elucidar essa relação.

Chuang et al. (2022) pesquisou sobre a DPP e DSP como materiais bioindutivos para o capeamento pulpar direto por testes *in vitro* e *in vivo*. A DPP e DSP são proteínas não colágenas abundantes na matriz dentinária responsáveis pela mineralização da dentina, migração das células pulpares e diferenciação celular. O efeito da DPP na migração das células da polpa e na expressão da proteína da matriz foram avaliados por meio do teste de esfera de agarose. Além disso testaram a ação da DPP como agentes capeadores nas respostas pulpares *in vivo* e na formação de dentina reparadora por meio de 16 furões com quatro meses de idade. Após 30 dias os animais foram sacrificados e seus dentes extraídos para análise histológica. As análises estatísticas das respostas pulpares foram realizadas usando um teste de Kruskal-Wallis, seguido de um teste de Mann-Whitney para as comparações pareadas. O estudo *in vitro* demonstrou que a DPP e DSP tiveram influência significativa na modulação da migração, diferenciação e expressão transcrita das células da polpa dentária. A DPP na dose intermediária foi mais eficaz para estimular a migração celular e diferenciação, em comparação com a DPP em altas doses. Esses achados

fornece forte suporte de que o DSP tem um papel na diferenciação da polpa dentária, na secreção da matriz dentinária e na mineralização dentária. No experimento com furões, a DSP/DPP recombinante aumentou a formação de dentina reparadora, e evocou uma forte formação de dentina reacionária.

Inca (2023) realizou um levantamento da incidência de novos casos de câncer no Brasil entre 2023-2025. No Brasil são esperados 704 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência. O câncer com maior incidência em mulheres é o câncer de mama, com 74 mil novos casos previstos por ano até 2025. Para a estimativa a metodologia adotada é análoga à utilizada pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), da Organização Mundial da Saúde, nas estimativas mundiais. Suas principais fontes de informação são os registros de câncer e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Foram realizadas utilizando-se o programa Depreed, desenvolvido pela IARC, baseado em modelos de predição de tempo linear. Os tumores selecionados basearam-se na terceira edição da Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O3) e foram convertidos para a décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

Rosso et al. (2023) através de um estudo observacional retrospectivo, analisaram efeitos colaterais da terapia e a adesão dos pacientes com câncer de mama na terapia endócrina adjuvante. A recorrência do câncer de mama positivo para receptores hormonais e a mortalidade das mulheres é reduzida quando associada a terapia endócrina, contudo apresenta uma adesão reduzida. Um questionário próprio composto por 31 perguntas e 5 seções foi preenchido por 373 mulheres com câncer de mama que fazem uso da terapia endócrina. O estudo incluiu pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo submetidas a qualquer tipo de cirurgia (mastectomia ou cirurgia conservadora) seguido por uso das medicações: tamoxifeno, IAs ou agonistas de GnRH por pelo menos seis meses. O uso dos IAs foi utilizado por 292 pacientes (78,3%), enquanto 81 pacientes (21,7%) faziam uso de tamoxifeno. Os efeitos colaterais foram relatados por 81% das pacientes: 84% que faziam uso do tamoxifeno, 80% das pacientes que usavam IAs. As ondas de calor foram relatadas por aproximadamente 55% das pacientes no grupo tamoxifeno e já as artralgias

foram relatadas por aproximadamente 60% das pacientes que faziam uso dos IAs, sendo esses os efeitos colaterais mais frequentes. E em geral, 12% das pacientes abandonaram o tratamento devido aos seus efeitos indesejáveis. Portanto, apesar dos grandes benefícios que a terapia endócrina demonstra, intensos efeitos colaterais também são evidenciados levando à uma suposição medicamentosa irregular e ao interrompimento terapêutico.

4 DISCUSSÃO

O câncer com maior incidência em mulheres é o câncer de mama, com 74 mil novos casos previstos por ano até 2025 (INCA, 2023), sendo essa uma doença com múltiplas etiologias e com diversas terapêuticas, entre elas cirurgia, radioterapia, quimioterapia e a hormonioterapia (PAULO, 2017).

Aproximadamente, 80% dos pacientes com câncer de mama são receptores hormonais positivos (FORBES et al., 2008). Nesses pacientes a terapia endócrina adjuvante é amplamente utilizada, que inclui o tamoxifeno ou os IAs com ou sem agonistas do GnRH (BETHESDA, 2017; TENTI et al., 2020 e VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021), dependendo das características do tumor e do estado da menopausa (FORBES et al., 2008).

Em mulheres com câncer de mama positivo para receptores hormonais, os IAs são usados após procedimentos cirúrgicos ou após o uso do tamoxifeno, administrados em doses orais diárias por até cinco anos, melhorando substancialmente o prognóstico dos pacientes (BETHESDA, 2017 e TENTI et al., 2020) e reduzindo as chances de recidiva e metástase (PAULO, 2017 e ROSSO et al., 2023).

Os IAs de terceira geração, representados pelo letrozol, anastrozol e exemestano, são medicamentos com menor toxicidade, com compostos extremamente eficientes (BETHESDA, 2017 e GAO et al., 2014). Em pacientes na pré-menopausa, diferentes opções estão disponíveis como, tamoxifeno sozinho ou tamoxifeno mais agonistas de GnRH, com mudança para IAs quando ocorre a menopausa (FORBES et al., 2008). Em mulheres na pós-menopausa, o tamoxifeno é o padrão ouro para terapia endócrina (HAYNES et al., 2004), entretanto os IAs têm apresentado resultados clínicos superiores em relação ao tamoxifeno, se tornando o principal tratamento endócrino adjuvante (FORBES et al., 2008 e HAYNES et al., 2004).

As taxas de recorrência do câncer de mama apresentaram-se menores no anastrozol do que no tamoxifeno em 6.241 mulheres com câncer de mama em estágio inicial, após um acompanhamento médio de 100 meses (FORBES et al., 2008). O uso do anastrozol também se mostrou efetivo durante a avaliação de 3.864 pacientes, em que nos primeiros cinco anos 1.920 mulheres sob uso diário de 1mg de anastrozol apresentou uma redução de 49% na incidência do

câncer de mama e 59% no carcinoma ductal *in situ*, especialmente naquelas com ER⁺ (CUZICK et al., 2020).

O letrozol, por sua vez, se mostrou melhor que o tamoxifeno com a ausência de alterações farmacológicas importantes, incluindo menor expressão dos marcadores de reabsorção óssea, alcançando uma supressão significativamente maior do que o anastrozol na dosagem de 1mg por dia (HAYNES et al., 2004). Da mesma forma, o tratamento com letrozol em 959 mulheres resultou em uma maior sobrevida e menor incidência da doença, no entanto, a taxa de sobrevida global não se apresentou maior em relação ao grupo placebo (GOSS et al., 2016).

O mecanismo de ação dos IAs está associado ao bloqueio da síntese de estrogênio através da inibição da enzima aromatase. A enzima aromatase está presente, principalmente, nos ovários e na placenta, responsável pela transformação de testosterona em estrona e androstenediona em estradiol, (BETHESDA, 2017 e GAO et al., 2014) sendo a principal fonte de estrogênio. Entretanto outros órgãos como fígado, rins, adrenais, cérebro, músculo e gordura subcutânea também são responsáveis pela produção de estrogênio, sendo a principal fonte hormonal de estrogênio após a menopausa ou ooforectomia (BETHESDA, 2017).

Os hormônios sexuais femininos regulam e influenciam na ação tecidual de diversos órgãos do corpo humano (SANTOS e PILLON, 2009). A manutenção da saúde óssea é um grande problema encontrado em pacientes com câncer de mama (RACHNER et al., 2018 e VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021), sendo os efeitos adversos que envolvem o sistema musculoesquelético constantemente associados ao uso dos IAs, manifestando-se na forma de perda óssea, síndrome de artralgia e doenças reumáticas autoimunes (TENTI et al., 2020; GAO et al., 2014 e VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021).

A níveis fisiológicos, o estradiol atua regulando a massa óssea, que mediante a alteração hormonal, diminui a atividade osteoclástica, diminuindo a renovação óssea. Através da inibição da quimiotaxia dos leucócitos, há a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas 1 e 6, estando envolvidas em processos de degradação tecidual e estimulação da reabsorção óssea (SANTOS e PILLON, 2009), ocorrendo uma associação direta ao aparecimento de osteoporose nas mulheres (HAYNES et al., 2004 e

RAMCHAND et al., 2017), visto que sua baixa concentração também diminui a absorção de Ca, aumentando a excreção deste pela urina (SANTOS e PILLON, 2009).

A osteoporose é um efeito direto do estado hipoestrogênico (ABUBAKAR e GAN, 2017; AWAN e ESFAHANI, 2018; BEDATSOVA e DRAKE, 2019; GAO et al., 2014; HAMOOD et al., 2019; RACHNER, 2018; TENTI et al., 2020 e VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021). É caracterizada pela redução da massa óssea e de sua microarquitetura, condição da qual provocam fraturas devido a grande fragilidade óssea. Análogos dos GnRH associados com o tamoxifeno usados por mulheres na pré-menopausa (RACHNER et al., 2018) e IAs em mulheres na pós-menopausa com câncer sensível a hormônios induzem a essa condição, provocando elevada perda óssea e fraturas (ABUBAKAR e GAN, 2017; AIHARA et al., 2011; GAO et al., 2014; HAYNES et al., 2004; RACHNER et al., 2018; RAMCHAND et al., 2017; SHAPIRO, 2020 e VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021).

Em imagens tomográficas de 27 mulheres na pré-menopausa com câncer de mama e supressão ovariana em uso de IAs por 17 meses, com idade média de 43,3 anos, foi observado que a depleção do estradiol provocou a porosidade cortical grave e deterioração trabecular, de modo que a longevidade das mulheres tratadas com a terapia endócrina se tornou prejudicada (RAMCHAND et al., 2017).

Resultado semelhante foi encontrado na avaliação da incidência de fraturas, de perda óssea e dos fatores de riscos associados ao uso de IAs em 450 mulheres com 18 anos ou mais, por um período de três anos através de exames clínicos e de osteodensitometria óssea. Dentre os pacientes, 24% apresentaram osteoporose, 51% osteopenia e 8,4% apresentaram um evento de fratura (VASCONCELOS DE MATOS et al., 2021).

Assim como na avaliação de 1.692 mulheres do fundo de saúde israelense, em que um total de 46 novas fraturas foram registradas e 312 mulheres desenvolveram osteoporose no decorrer de cinco anos associado ao uso de IAs após o uso do tamoxifeno. A incidência cumulativa de osteoporose foi significativamente maior entre as mulheres tratadas do que aquelas que não receberam terapia hormonal. Em 13 anos de acompanhamento, a incidência

cumulativa geral de osteoporose foi de 25,7% como um risco de morte (HAMOOD et al., 2019).

No entanto, na avaliação de 1.860 mulheres em uso de anastrozol com câncer de mama previamente tratada com tamoxifeno por 2 e 3 anos, em que 910 pacientes tiveram suas medidas basais da densidade mineral óssea, apenas duas dessas desenvolveram osteoporose e 55,4% apresentaram osteopenia. De modo que a terapia prolongada com anastrozol não foi associada a uma maior incidência de osteoporose. Entretanto, o uso de anastrozol mostrou uma redução da densidade mineral óssea, porém o declínio foi modesto e parcialmente reversível após a interrupção do anastrozol (VAN HELLEMOND et al., 2019).

Ao analisar durante dois anos os efeitos do exemestano, anastrozol e tamoxifeno na densidade mineral óssea e nos marcadores de renovação óssea em 68 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa, verificou-se por meio da absorciometria de raios-X de dupla energia que usuários de anastrozol e exemestano obteve uma maior perda na densidade mineral óssea em comparação com o uso do tamoxifeno. No entanto, a diferença intergrupo não foi significativa. Contudo, os marcadores N-telopeptídeo reticulado de colágeno tipo I e a fosfatase alcalina específica do osso também apresentaram sua maior expressão no grupo que usou anastrozol e exemestano, demonstrando que o tamoxifeno apresenta indícios de uma maior proteção óssea quando comparado ao anastrozol e exemestano (AIHARA et al., 2011).

Diante de tais informações anteriormente descritas, os moduladores seletivos de estrogênio, como o tamoxifeno, apresentam efeitos protetores ósseos em mulheres na pós-menopausa (AIHARA et al., 2011 e FORBES et al., 2008), sendo a redução da densidade mineral óssea mais evidente em pacientes recebendo anastrozol do que naqueles recebendo tamoxifeno durante o tratamento ativo (AIHARA et al., 2011; AWAN e ESFAHANI, 2018 e FORBES et al., 2008).

Ao comparar as reações adversas dos IAs e do tamoxifeno por meio de um questionário próprio preenchido por 373 mulheres com câncer de mama, foram observados apenas efeitos secundários menos graves, sendo os efeitos colaterais relatados por 84% das pacientes que faziam uso do tamoxifeno e 80% das que faziam uso dos IAs. As ondas de calor compreenderam 55% das pacientes que usaram tamoxifeno, já as artralguas foram relatadas por

aproximadamente 60% das pacientes que faziam uso dos IAs, sendo esses os efeitos colaterais mais frequentes. E, 12% das pacientes abandonaram o tratamento devido aos seus efeitos indesejáveis (ROSSO et al., 2023).

Após avaliação de 3.864 mulheres entre 45 e 70 anos durante 131 meses, em que no decorrer de cinco anos 1.920 mulheres tomaram diariamente por via oral 1mg de anastrozol e 1.944 mulheres tomaram placebo, os efeitos adversos incluíram artralgia, rigidez articular, afrontamentos, suores noturnos, secura vulvovaginal, hipertensão e olhos secos, não sendo observado uma maior incidência de fraturas ou doenças cardiovasculares (CUZICK et al., 2020). Da mesma forma, efeitos adversos como ganho de peso, insônia, alterações de humor, cefaleia, hipercolesterolemia (AWAN e ESFAHANI, 2018), aumento do percentual de gordura, redução de massa magra, disfunções metabólicas, fadiga (PAULO, 2017), náusea, vômitos, diarreia (GAO et al., 2014), ondas de calor e secura/dispareunia vaginal (ABUBAKAR e GAN, 2017 e ROSSO et al., 2023) são mencionados durante o uso dos IAS, afetando a qualidade de vida dos pacientes e a evolução do tratamento (AWAN e ESFAHANI, 2018 e ROSSO et al., 2023).

A redução nos níveis de estrogênio também impacta negativamente na remodelação dentinária (JUDACHESCI, 2020 e OLIVEIRA e GOMEZ, 2019), apresentando estruturas de pré dentina mais finas em ratas ovariectomizadas, sugerindo que a deficiência de estrogênio pode prejudicar a capacidade dentinogênica do complexo dentinopulpar em seus incisivos (JUDACHESCI, 2020). Além do mais, a concentração de Ca, a resistência a compressão, o comprimento da coroa clínica e a radiodensidade foram significativamente menores quando comparados com o grupo controle (XU et al., 2014).

Em dentes adultos humanos, o conteúdo mineral da dentina é de aproximadamente 70% em peso, e (BUTLER e RITCHIE, 2003 e JUNQUEIRA e JOSÉ CARNEIRO, 2013) assim como no tecido ósseo, os fosfatos de cálcio estão presentes na matriz inorgânica dentária e apresentam grande compatibilidade e semelhança química com os tecidos ósseos, sendo a hidroxiapatita o fosfato de cálcio encontrado em maior proporção nos ossos e tecidos dentais do organismo (SANTOS, OSAJIMA e SILVA, 2016).

Para a mineralização dos tecidos dentários, os odontoblastos localizados na periferia da polpa são responsáveis pela formação da matriz orgânica, que

inicialmente se constitui por um tecido não mineralizado conhecido por pré-dentina. A mineralização da dentina se inicia quando vesículas da matriz circundadas por membranas são secretadas pelos odontoblastos e em virtude de seu elevado conteúdo de íons cálcio e fosfato no seu interior, pequenos cristais de hidroxiapatita crescem e servem como sítios de nucleação para deposição adicional de minerais sobre as fibrilas colágenas circundantes (JUNQUEIRA e JOSÉ CARNEIRO, 2013).

A matriz orgânica do tecido dentinário compreende 20% de seu conteúdo, composto principalmente por fibrilas de colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, fosfoproteínas e fosfolipídios, sendo o restante representado pela água (BUTLER e RITCHIE, 2003 e JUNQUEIRA e JOSÉ CARNEIRO, 2013). As proteínas de colágeno constituem a maior parte do conteúdo orgânico da dentina (>85%) (BUTLER e RITCHIE, 2003), sendo as demais composta por várias proteínas comuns às do osso, incluindo osteonectina, osteocalcina, osteopontina, sialoproteína óssea e proteína da matriz dentinária, das quais se ligam seletivamente à hidroxiapatita e ao colágeno (GANSS, KIM e SODEK, 1999 e BUTLER e RITCHIE, 2003).

A DSP e a DPP são as com maior abundância na matriz dentinária, responsáveis pela mineralização da dentina (BUTLER e RITCHIE, 2003 e CHUANG et al., 2022), migração das células pulpares e diferenciação celular (CHUANG et al., 2022). No tecido ósseo, a expressão do gene da sialoproteína óssea é induzida por osteoblastos recém-formados, estimulada por hormônios e citocinas que promovem a formação óssea (GANSS, KIM e SODEK, 1999).

De modo semelhante, gengivoestomatite menopáusicas, hipossalivação, osteoporose e osteopenia dos maxilares são condições associadas a alteração hormonal. Além disso, doenças periodontais e perdas dentárias também estão associadas à redução do estrogênio (OLIVEIRA e GOMEZ, 2019). O estado hipoestrogênico favorece a adesão de bactérias através da modificação da resposta inflamatória e imunológica, que associada à presença de biofilme leva ao desenvolvimento da doença periodontal (SANTOS e PILLON, 2009).

Diante do exposto, alterações nos níveis hormonais são capazes de induzirem interferências em mecanismos mediadores da formação óssea por meio de alterações no cálcio e de proteínas da matriz orgânica, como também

em eventos inflamatórios de tecidos da cavidade bucal (OLIVEIRA e GOMEZ, 2019).

No entanto, em vista da semelhança química e estrutural dos tecidos ósseos e dentinários (SANTOS, OSAJIMA e SILVA, 2016) e de resultados *in vitro* (JUDACHESCI, 2020 e XU et al., 2014), por analogia, que assim como no tecido ósseo, os níveis hormonais promove interferências na estrutura dentinários. Todavia, apesar dos IAs apresentarem melhores resultados clínicos no tratamento do câncer de mama, e diante dos impactos no estado geral de saúde do paciente, mais pesquisas são necessárias para elucidar o seu emprego.

5 CONCLUSÃO

Fundamentado na literatura consultada, pôde-se concluir que:

- A densidade mineral óssea sofreu interferência do tratamento com os IAs, sendo os mecanismos celulares sob o efeito do estradiol no tecido ósseo evidenciado quando do seu uso, sem comprovadamente causar osteoporose.
- Em trabalhos *in vitro* observou-se a presença da remodelação dentinária, redução dos teores de Ca e menor resistência a compressão.
- A redução dos níveis de estradiol na cavidade bucal ainda é pouco estudada, contudo foram observados impactos periodontais, gengivoestomatite menopáusicas e hipossalivação.

REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, M. B.; GAN, S. H. Correlation of Serum Estradiol and Duration of Anastrozole Therapy with Treatment Related Adverse Effects Among Postmenopausal Breast Cancer Women: A Cross-sectional Study. **Nigerian Journal of Physiological Sciences**, v. 32, n. 2, p. 219-225, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29485645/>. Acesso em: 21 mar. 2023.

AIHARA, T. et al. Effects of exemestane, anastrozole and tamoxifen on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal early breast cancer patients: results of N-SAS BC 04, the team Japan substudy. **Oncology**, v. 79, n. 5-6, p. 376-381, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21430407/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

AWAN, A.; ESFAHANI, K. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. **Current Oncology**, v. 25, n. 4, p. 285-291, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1718-7729/25/4/4139>. Acesso em: 19 mar. 2023.

BEDANI, R.; ROSSI, E. A. O consumo de cálcio e a osteoporose. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 26, n. 1, p. 3-14, 2005. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/3603>. Acesso em 12 mai. 2023.

BEDATSOVA, L.; DRAKE, M. T. O impacto esquelético das terapias contra o câncer. **Jornal britânico de farmacologia clínica**, v. 85, n. 6, pág. 1161-1168, 2019. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.13866>. Acesso em: 02 fev. 2023.

BETHESDA, M. D. **LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury: Aromatase Inhibitors**. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643809/>. Acesso em: 02 fev.2023.

BUTLER, WILLIAM T.; RITCHIE, HELENA. The nature and functional significance of dentin extracellular matrix proteins. **International Journal of Developmental Biology**, v. 39, n. 1, p. 169-179, 2003. Disponível em: <http://www.ijdb.ehu.es/article/7626404>. Acesso em: 27 mar. 2023.

CHUANG S.F. et al. Dentin Sialoprotein/Phosphophoryn (DSP/PP) as Bio-Inductive Materials for Direct Pulp Capping. **Polymers (Basel)**, v.14, n. 17, p. 3656, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1811560>. Acesso em: 30 mai. 2023.

CUZICK, J. et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10218, p. 117-122, 2020. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673619329551>. Acesso em: 18 mar. 2023.

FORBES, J. F. et al. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. **Lancet Oncol**, v. 9, n. 1, p. 45-53, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18083636/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GANSS, B.; KIM, R. H.; SODEK, J. Bone sialoprotein. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 10, n. 1, p. 79-98, 1999. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/10454411990100010401>. Acesso em 31 mai. 2023.

GAO, Q. et al. Effect of Aromatase Inhibition on Functional Gene Modules in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer and Their Relationship with Antiproliferative Response. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 9, p. 2485-2494, 2014. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/20/9/2485/78894/Effect-of-Aromatase-Inhibition-on-Functional-Gene>. Acesso em: 21 mar. 2023.

GOSS, Paul E. et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. **N Engl J Med**, v. 375, p. 209-219, 2016. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1604700?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov#article_citing_articles. Acesso em: 17 mar. 2023.

HAMOOD, R. et al. Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: assessment of risk and adherence to screening recommendations. **Osteoporosis International**, v. 30, p. 187-200, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-018-4758-4>. Acesso em: 15 mar. 2023.

HAYNES, B. P. et al. The pharmacology of letrozole. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 87, n. 1, p. 35-45, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14630089/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 15 mar. 2023.

JUDACHESCI, Cláudia Salete. **Impacto da deficiência de estrógeno e da hipofunção e hiperfunção oclusal na expressão gênica de MMP1 na região odontogênica: um estudo em modelo murino**. 2020. Tese (Doutorado em odontologia clínica) - Faculdade de Odontologia, Universidade Positivo, Curitiba, 2020. Disponível em: <https://repositorio.udf.edu.br/jspui/handle/123456789/2244>. Acesso em: 21 mar. 2023.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa; JOSÉ CARNEIRO. **Histologia básica**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Disponível em: <https://doceru.com/doc/c55vvn1>. Acesso em: 01 jun. 2023.

OLIVEIRA, Natália Pereira; GOMEZ, Nicolás Antonio Douglas. Influência das alterações hormonais advindas do climatério nos tecidos bucais. **ABCS Health Sciences**, v. 44, n. 3, 2019. Disponível em: <https://portalnepas.org.br/abcshs/article/view/1179>. Acesso em: 27 mar. 2023.

PAULO, Thais Reis Silva de. **Efetividade do treinamento físico para a composição corporal, variáveis metabólicas e qualidade de vida de mulheres pós menopáusicas em tratamento para câncer de mama com inibidores da aromatase**. 2017. Tese (Doutorado em ciências da motricidade) - Faculdade de Educação Física, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/151364> . Acesso em: 02 fev. 2023.

RACHNER, Tilman D. et al. Bone health during endocrine therapy for cancer. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 11, p. 901-910, 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30047-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30047-0/fulltext). Acesso em: 15 mar. 2023.

RAMCHAND, Sabashini K. et al. Premenopausal women with early breast cancer treated with estradiol suppression have severely deteriorated bone microstructure. **Bone**, v. 103, p. 131-135, 2017. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328217302235?casa_token=Oydkqcf0QXgAAAAA:Fp5s1SWFY--f_rQtPNBMWq_j9ntLCz5HxoNUInG8JrCm_W6EDKpIYF_c-yH5Ok4bl-LiNHCjyYc. Acesso em: 12 mai. 2023.

ROSSO, Roberta et al. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. **Current Oncology**, v. 30, n. 2, p. 1461-1472, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36826073/>. Acesso em: 18 mar. 2023.

SANTOS, Juliana Franco dos; PILLON, Flávio de Lecue. A influência dos hormônios sexuais femininos sobre a manifestação clínica das doenças periodontais: revisão de literatura. **Periodontia**, p. 34-40, 2009. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-587921>. Acesso em: 27 mar. 2023.

SANTOS, M. V. B.; OSAJIMA, J. A.; DA SILVA, E. C. Hidroxiapatita: suporte para liberação de fármacos e propriedades antimicrobianas. **Cerâmica**, v. 62, p. 256-265, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ce/a/JJxyVW7wWMCWkmg8KZMrpdH/abstract/?format=html&lang=en>. Acesso em: 15 mar. 2023.

SHAPIRO, C. L. Osteoporose: um efeito de longo prazo e efeito tardio do tratamento do câncer de mama. **Câncer**, v. 12, n. 11, pág. 3094, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/867584>. Acesso em: 02 fev. 2023.

TENTI, S. et al. Inibidores da aromatase - distúrbios musculoesqueléticos induzidos: conhecimento atual sobre aspectos clínicos e moleculares. **Jornal Internacional de Ciências Moleculares**, v. 21, n. 16, pág. 5625, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/790364>. Acesso em: 02 fev. 2023.

VAN HELLEMOND, Irene EG et al. Assessment and management of bone health in women with early breast cancer receiving endocrine treatment in the DATA study. **International Journal of Cancer**, v. 145, n. 5, p. 1325-1333, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30748011/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

VASCONCELOS DE MATOS, L. et al. Da teoria à prática: Saúde óssea em mulheres com câncer de mama precoce tratadas com inibidores de aromatase. **Current Oncology**, v. 28, n. 2, pág. 1067-1076, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1013692>. Acesso em: 02 fev. 2023.

XU, Tao et al. Estrogen deficiency reduces the dentinogenic capacity of rat lower incisors. **Journal of Molecular Histology**, v. 45, p. 11-19, 2014. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10735-013-9533-4>. Acesso em: 27 mar. 2023.

GLOSSÁRIO

Dispareunia: dor intensa na relação sexual e logo após o ato.

Tamoxifeno: modulador seletivo do receptor de estrógeno.

Absorciometria de raios-X: método de medição da densidade mineral óssea.

N-telopectídeo reticulado: marcador de reabsorção óssea pelos osteoclastos.

Fosfatase alcalina: hidrolase que remove grupos fosfato de moléculas.

Tromboembolismo pulmonar: bloqueio da artéria pulmonar ou de um de seus ramos.

Hipercolesterolemia: aumento da concentração de colesterol no sangue.

Ooforectomia: remoção cirúrgica de um (unilateral) ou ambos ovários (bilateral).

Estrona: hormônio estrogênico secretado pelo ovário.

Androstenediona: hormônio esteróide androgênico produzido pelo córtex adrenal e gônadas.

Glicocorticóides: hormônios esteroides caracterizados pela habilidade de se ligar com o receptor de cortisol e desencadear efeitos similares.

Mineralocorticóides: classe de hormônio esteróide, sendo a aldosterona o principal, que são produzidos na zona glomerulosa da glândula adrenal (supra-renal).

Endopeptidases: enzima que catalisa a clivagem de ligações peptídicas dentro de um polipeptídeo ou proteína.

Zimógenos: precursor enzimático inactivo.

Fibronectina: glicoproteína encontrada na matriz extracelular e no plasma, importante na adesão célula-matriz.

Laminina: glicoproteínas importante em processos de diferenciação, migração e adesão celular.

Elastina: proteína com função estrutural que forma fibras elásticas.

Osteonectina: glicoproteína que liga cálcio nos ossos e é secretada por osteoblastos, fibroblastos, células epiteliais e hepatócitos durante a formação óssea, iniciando a mineralização e promovendo a formação de cristais minerais.

Osteocalcina: controle do processo de regulação da maturação óssea, sendo responsável por estimular a atividade dos osteoblastos.

Osteopontina: glicoproteína fosforilada secretada com funções na biomineralização, reabsorção óssea e sistema imune.

Sialoproteína óssea: proteínas não colágenas da matriz extracelular que são expressas desde a fase inicial da formação óssea.

Nocicepção: sinais que chegam ao sistema nervoso central resultante da ativação dos receptores sensoriais especializados.

Esteroidogênese: processo de produção de hormônios esteroides, tais como o estrogênio e a progesterona.

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico produzido pela hipófise, responsável pela estimulação da produção dos hormônios pela glândula suprarrenal.

COSTART: termos de Símbolos de Codificação para um Dicionário de Termos de Reações Adversas.

Interleucinas: proteínas produzidas por leucócitos em resposta a microrganismos e outros antígenos, que medeiam e regulam reações imunológicas e inflamatórias.

Eastern cooperative oncology: escala de status de desempenho

Sistema digital ccx: aparelho de radiografia intraoral

Osterix: fator de transcrição essencial para a diferenciação osteoblástica e mineralização óssea.

Fator de transcrição runt-related: fator de transcrição chave associado à diferenciação de osteoblastos.

Ki67: proteína nuclear codificada pelo gene MKI67, estritamente relacionado com a proliferação celular.

ERG: oncogene, membro da família ETS de fatores de transcrição.

ESR: O Hormônio Receptor de Estrógeno.

SET: Proto-Oncogene codificador de proteínas.

PIK3CA: fornece as informações necessárias para que as proteínas que fazem parte da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) sejam produzidas.

Estriol: subproduto do metabolismo da estrona.

IGF-I: é o principal fator de sobrevivência celular, ele protege as células do processo de apoptose induzido por uma grande variedade de agentes.

MAP K: subfamília de proteínas-quinase específicas de serina/treonina que respondem a estímulos extracelulares e regulam várias atividades celulares, como expressão gênica, mitose, diferenciação, sobrevivência celular e apoptose.

Denosumabe: proteína (anticorpo monoclonal) que interfere na ação de outra proteína a fim de tratar a perda óssea e a osteoporose.

Regressão de Cox: aplicada para estimar a probabilidade de sobrevivência para cada paciente.

Kit de extração Pure link mini kit: purificação rápida do RNA total a partir de grande variedade de tipos de células e tecidos.

Fator nuclear kappa B: complexo protéico que desempenha funções como fator de transcrição.

Runx: proteínas que controlam a resposta celular a danos no DNA.

Afrontamentos: calor incontrollável na parte superior do corpo que deixa o rosto ruborizado e causa suores intensos.