

WILLIAM EDUARDO PIROLA

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DE
MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Coorientadores: Dr. Ricardo Ribeiro Gama; Dra. Eliane Marçon Barroso

Barretos, SP

2024

WILLIAM EDUARDO PIROLA

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DE
MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. René Aloísio da Costa Vieira

Coorientadores: Dr. Ricardo Ribeiro Gama; Dra. Eliane Marçon Barroso

Barretos, SP

2024

P671a Pirola, William Eduardo.

Avaliação da doença periodontal como fator de risco para o câncer de mama: estudo caso-controle . / William Eduardo Pirola. - Barretos, SP - 2024.

159 f. : il.

Orientador(a): René Aloísio da Costa Vieira.

Coorientador(a): Ricardo Ribeiro Gama.

Eliane Marçon Barroso.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos - 2024.

1. Doença Periodontal. 2. Gengivite. 3. Câncer de Mama. 4. Epidemiologia. 5. Prevenção Primária. I. Autor(a). II. Título.

CDD 616.99449632

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada por Nayara Bernardo de Mattos CRB 8/10172
Biblioteca da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos



HOSPITAL de
CÂNCER de
BARRETOS

INSTITUTO DE ENSINO & PESQUISA

Rua Antenor Duarte Villela, 1331
Bairro Dr. Paulo Prata
Barretos (SP), Brasil
CEP: 14.784-400
Telefone: +55 (17) 3321-6600

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: William Eduardo Pirola

Título: "Avaliação da doença periodontal como fator de risco para o câncer de mama: estudo caso-controle"

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação PIO XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 22/01/2024

Banca Examinadora:

Dra. Stela Verzinhasse Peres

Instituição: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Banca Examinadora:

Dr. José Guilherme Vartanian

Instituição: Hospital do Câncer A.C. Camargo

Banca Examinadora:

Dr. Daniel Guimarães Tiezzi

Instituição: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade São Paulo

Dra. Eliane Marçon Barroso

Coorientadora

Dr. Ricardo Ribeiro Gama

Coorientador

Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Orientador

Dra. Fabiana de Lima Vazquez

Presidente da Banca

www.hospitaldeamor.com.br

Esta tese foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico este trabalho

A Deus,

Amor que me faz contemplar e adorar

Aos meus pais,

Porto seguro e braços acolhedores

Ao meu Anjo da Guarda,

Que não me abandona em nenhum instante

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a **DEUS**, por me conceder o dom da vida, sabedoria e saúde, para que eu possa executar meu trabalho com amor, empenho e dedicação.

Aos meus pais, **Luiz Pirola** e **Leonilda Sernado Pirola**, por me darem força e apoio incondicional em todos os momentos desta caminhada. Pelo apoio e aconselhamento em todas as decisões da minha vida.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira**, pelo aprendizado que tive a oportunidade de aproveitar ao longo desta trajetória. Por acreditar em mim, acreditar neste projeto, ser mais que um orientador científico, mas também um orientador de vida. Agradeço cada conversa, cada acolhimento nos momentos de dificuldades na realização deste projeto, e cada forma de me fazer ver o mundo da ciência.

À minha coorientadora Profa. **Dra. Eliane Marçon Barroso**, por todas as aulas a cada conversa, desde quando fui aluno da residência, no mestrado, e claro, durante todo o doutorado. Aprendi a ver a periodontia em sua devida importância na saúde oral e sistêmica.

Ao meu coorientador **Prof. Dr. Ricardo Ribeiro Gama**, que me acolheu como aluno e sempre teve tempo para discutir sobre o estudo e orientar a melhor abordagem.

Aos assessores das bancas de acompanhamento e qualificação, **Dra. Fabiana de Lima Vazquez** e **Dr. Daniel Guimarães Tiezzi**, por toda contribuição e aprimoramento ao longo da condução deste estudo.

Ao **Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP)** e **Pós-graduação do Hospital de Amor – Barretos (SP)**, por todo auxílio neste projeto. Aos **professores da Pós-graduação**, pelo incentivo à pesquisa e tantos ensinamentos.

Ao **Núcleo de Epidemiologia e Bioestatística (NEB)**, em nome da **Dra. Valiana Alves Teodoro**, por auxiliar na discussão da metodologia, e, principalmente, por todo auxílio na análise estatística e discussão dos resultados.

Ao **Escritório de EPIT**, através do **PAIP**, em nome da **Maria Alice dos Santos Dias** por apoiar a coleta de dados deste estudo.

Ao **Departamento de Prevenção**, ao **Departamento de Mastologia** e ao **Departamento de Odontologia**, que abriram suas portas e me acolheram para que os pacientes pudessem ser convidados a participar deste estudo.

À **Biblioteca**, e ao amigo **Dr. Martins Fidelis dos Santos Neto** pelo apoio no auxílio da coleta de dados e discussão dos artigos e estratégias de busca.

À minha prima **Ma. Ana Ligia Scaldelai Salles**, que prontamente sempre me auxilia nas correções gramaticais e ortográficas.

Aos **pacientes**, que prontamente aceitaram o convite para participar do estudo contribuindo ativamente com este doutorado e com a ciência, sem elas, nada disto seria possível.

Aos amigos, **Fabíola Cristina Brandini da Silva Tozzo** por todo o tempo, disciplinas cursadas juntos, discussões sobre as pesquisas na pós-graduação; **Diego Campos Gonzalez**, por todas as vezes que conversamos sobre este e outros estudos, além de pontos importantes da medicina.

Ao **Centro Universitário de Goiatuba (UniCerrado)** em nome do **Prof. Me. Wander Tamura**, por todo aprendizado durante todos os semestres. Por entenderem os momentos de ausência para que este estudo pudesse ser conduzido.

A **Todos**, que direta, ou indiretamente contribuíram, ouviram, sugeriram e me incentivaram a concluir este estudo.

Muito Obrigado!

**"Uma vida só é verdadeiramente bela se
passamos a amar a Deus acima de tudo,
e ao nosso próximo como a nós mesmos".**

Beato Carlo Acutis

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer de mama	1
1.2	Fatores de risco para o câncer de mama	2
1.3	Inflamação e câncer	3
1.4	Doença periodontal	3
1.5	Diagnóstico da doença periodontal	6
1.6	Câncer e saúde bucal	7
2.	JUSTIFICATIVA	12
3.	OBJETIVOS	13
3.1	Geral	13
3.2	Específicos	13
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	14
4.1	Revisão da literatura	14
4.1.1	Desenho do estudo	14
4.1.2	Revisão da literatura	13
4.2	Estudo prospectivo	14
4.2.1	Desenho do estudo	15
4.2.2	Casuística	15
4.2.3	Grupo de pacientes “caso”	15
4.2.4	Grupo de pacientes “controle”	15

4.2.5	Local do estudo	15
4.2.6	Critérios de elegibilidade	16
4.2.6.1	Critérios de inclusão	16
4.2.6.1.1	Grupo caso	16
4.2.6.1.2	Grupo controle	16
4.2.6.2	Critérios de exclusão (todos os grupos)	16
4.2.7	Coleta de dados	19
4.2.8	Parâmetros periodontais	18
4.2.8.1	Índice de Placa Visível (IPV)	20
4.2.8.2	Índice de Sangramento Gengival (ISG)	21
4.2.8.3	Profundidade de Sondagem (PS)	21
4.2.8.4	Nível de Inserção Clínico (NIC)	21
4.2.8.5	Sangramento à Sondagem (SS)	21
4.2.9	Parâmetros corporais	22
4.2.10	Análise estatística	22
4.2.11	Aspectos éticos	23
5.	RESULTADOS	24
5.1	Revisão sistemática com Metanálise	24
5.2	Estudo Caso-controle	33
6.	DISCUSSÃO	39
6.1	Revisão sistemática com Metanálise	39
6.2	Estudo Caso-controle	41

6.3	Limitações do estudo	45
7.	CONCLUSÕES	47
	REFERÊNCIAS	48
	Anexos	
	Anexo A – TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
	Anexo B – Ficha de Coleta de dados	62
	Anexo C – Periograma	68
	Anexo D – Ficha de Coleta de dados referente à análise de sangramento a sondagem (SS)	69
	Anexo E – Parecer Consubstanciado do CEP	70
	Anexo F – Cadastro da revisão sistemática no PROSPERO	89
	Anexo G – Carta de aceite do artigo “Association between periodontal disease and breast cancer: systematic review and meta-analysis”	93
	Anexo H – Artigo: “Association between periodontal disease and breast cancer: systematic review and meta-analysis”	94
	Anexo I – Carta de submissão do artigo ““Periodontal disease as an association for breast cancer: a case-control study”	112
	Anexo J – Artigo: “Periodontal disease as an association for breast cancer: a case-control study” submetido a revista “Brazilian Journal of Oral Sciences”	113
	Anexo K – Resumo apresentado do BBCS 2021 (Brazilian Breast Cancer Symposium)	133
	Anexo L – Certificado de Apresentação do estudo no BBCS 2021 (Brazilian Breast Cancer Symposium)	134

Anexo M – Premiação do estudo apresentado na VI JAOU – Jornada Acadêmica Odontológica UniCerrado – 2022	135
Anexo N - Premiação do estudo apresentado no XIV Encontro Científico da Pós-graduação do Hospital de Amor	136
Anexo O - Resumo apresentado do BBCS 2023 (Brazilian Breast Cancer Symposium)	137

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática –organograma- do processo de coleta de dados.	18
Figura 2	Fluxograma de síntese dos artigos utilizando a metodologia PRISMA	25
Figura 3	Resultado geral da metanálise; OR (<i>Odds Ratio</i>); IC (Intervalo de Confiança 95%) dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.	31
Figura 4	Resultado geral da metanálise; OR (<i>Odds Ratio</i>); IC (Intervalo de Confiança 95%) dos estudos que não avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.	31
Figura 5	Inspeção visual em <i>Funnel Plot</i> para avaliação do grau de viés entre os artigos selecionados na metanálise dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.	32
Figura 6	Inspeção visual em <i>Funnel Plot</i> para avaliação do grau de viés entre os artigos selecionados na metanálise dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.	32
Figura 7	Valores mínimo e máximo e intervalo interquartis dos índices avaliados, (A) IPV: Índice de placa visível, (B) ISS: Índice de sangramento a sondagem, (C) MPS: Média da profundidade de sondagem	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de Doença Periodontal de Acordo com a Academia Americana de Periodontia (AAP)	20
Tabela 2	Avaliação da qualidade dos estudos através da metodologia MINORS	26
Tabela 3	Principais características dos estudos que avaliaram a associação de Doença Periodontal e Câncer de Mama	27
Tabela 4	Associação de risco dos estudos que avaliaram a associação de Doença Periodontal e Câncer de Mama	28
Tabela 5	Caracterização sociodemográfica dos participantes de pesquisa	34
Tabela 6	Caracterização da higienização bucal dos participantes de pesquisa	35
Tabela 7	Média, mediana, valores mínimo e máximo do IPV, ISS e MPS.	36
Tabela 8	Caracterização da doença periodontal de acordo com a severidade	38
Tabela 9	Caracterização da doença periodontal de acordo com a severidade e com variável de ajuste IMC	38

LISTA DE ABREVIATURAS

Globocan	Global Cancer Observatory
IL-6	Interleucina-6
PCR	Proteína C-reativa
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
TC	Tomografia computadorizada
JCE	Junção cimento-esmalte
DP	Doença periodontal
HZ	Hazard ratio
OR	Odds ratio
ADA	American Dental Association
AAP	Academia Americana de Periodontia
PRISMA	Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses
P	p-valor
CI	Intervalo de confiança
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
Kg	Quilograma
IMC	Índice de Massa Corporal
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
NIC	Nível de inserção clínico
NIHR	National Institute for Health Research

PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
mm	Milímetro
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
n=	Número
BRCA1	<i>Breast cancer type 1 susceptibility gene</i>
BRCA2	<i>Breast cancer type 2 susceptibility gene</i>
BARD1	<i>BRCA1-associated RING domain protein 1</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
=	Igual
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual

RESUMO

Pirola WE. Avaliação da doença periodontal como fator de risco para o câncer de mama: estudo caso-controle. **Tese (Doutorado)**. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2024.

JUSTIFICATIVA: As doenças periodontais (DP) compreendem uma importante gama de alterações inflamatórias que afetam as estruturas de sustentação e suporte dos elementos dentais, o que podem gerar a perda do elemento dental e contribuir com processo de inflamação sistêmica. Estudos prévios apontam uma possível associação da DP com diversos tipos de câncer, como o de mama. No entanto, há falta de padronização metodológicas dos estudos disponíveis na literatura, e estudo caso-controle.

OBJETIVOS: Avaliar uma possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama em mulheres sem tratamento oncológico prévio, por meio de duas metodologias: um estudo caso-controle e uma revisão sistemática da literatura com metanálise.

MATERIAIS E MÉTODOS: Na revisão da literatura, realizou-se uma busca abrangente na literatura em cinco bases de dados. Os artigos foram avaliados e posteriormente sintetizados utilizando a metodologia PRISMA. Os dados foram calculados para avaliação quantitativa através da metanálise. No estudo prospectivo caso-controle, foram incluídos 128 pacientes divididos em dois grupos: (i) 64 mulheres com o diagnóstico de câncer de mama; (ii) 64 mulheres sem o diagnóstico de câncer de mama. Foram avaliados dados socioeconômicos, clínicos e demográficos, e realizados exame orais, sendo Índice de Placa Visível, Índice de sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e índice de sangramento à sondagem.

RESULTADOS: Através da estratégia de busca, foram selecionados 742 estudos, destes, 15 artigos foram selecionados para avaliação qualitativa, sendo que 11 apresentaram dados suficientes para metanálise. Dentre os estudos que realizaram avaliação clínica odontológica, apresentou-se risco 0,50 vezes menor de desenvolver câncer de mama; dentre os estudos que não realizaram avaliação clínica, apresentaram um risco 0,85 vezes menor de desenvolver câncer de mama. No estudo caso-controle, quando comparado o grupo de pacientes com DP severa e pacientes sem doença periodontal, observa-se uma possível associação entre DP e câncer de mama $OR=10,417$ (CI 3,418-

31,750; $p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** A revisão da literatura apontou que estudos com metodologia com exame clínico odontológico apresentaram uma possível associação entre as patologias estudadas em comparação aos estudos que não realizaram avaliação clínica. Considerando o estudo caso controle, pacientes com periodontite severa apresentaram maior chance de apresentar câncer de mama em comparação a mulheres sem periodontite.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Periodontal; Gengivite; Câncer de Mama; Epidemiologia; Prevenção Primária

ABSTRACT

Pirola WE. Assessment of periodontal disease as a risk factor for breast cancer: case-control study. **Thesis (Doctorate's degree)**. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2024.

BACKGROUND : Periodontal diseases (PD) comprise an important range of inflammatory changes that affect the supporting structures of dental elements, which can lead to loss of the dental element and contribute to the process of systemic inflammation. Previous studies indicate a possible association of PD with various types of cancer, such as breast cancer. However, there is a lack of methodological standardization of the studies available in the literature, and case-control studies. **AIM**: To evaluate a possible association between periodontal disease and breast cancer in women without previous cancer treatment, using two methodologies: a case-control study and a systematic literature review with meta-analysis. **MATERIAL AND METHODS**: In the literature review, a comprehensive literature search was carried out in five databases. The articles were evaluated and subsequently synthesized using the PRISMA methodology. Data were calculated for quantitative evaluation through meta-analysis. In the prospective case-control study, 128 patients were included, divided into two groups: (i) 64 women diagnosed with breast cancer; (ii) 64 women without a diagnosis of breast cancer. Socioeconomic, clinical and demographic data were evaluated, and oral examinations were performed, including Visible Plaque Index, Bleeding Index on probing, probing depth, clinical insertion level and bleeding index on probing. **RESULTS**: Through the search strategy, 742 studies were selected, of which 15 articles were selected for qualitative evaluation, 11 of which presented sufficient data for meta-analysis. Among the studies that carried out clinical dental evaluation, there was a 0.50 times lower risk of developing breast cancer; among the studies that did not carry out clinical evaluation, they showed a 0.85 times lower risk of developing breast cancer. In the case-control study, when comparing the group of patients with severe PD and patients without periodontal disease, a possible association between PD and breast cancer was observed $OR=10.417$ (CI 3.418-31.750; $p<0.001$). **CONCLUSION**: The literature review showed that studies using clinical dental examination methodology showed a possible association between the pathologies studied in comparison to studies that did not perform clinical

evaluation. Considering the case control study, patients with severe periodontitis were more likely to have breast cancer compared to women without periodontitis.

KEYWORDS: Periodontal Diseases; Gingivitis; Breast Neoplasms; Epidemiology; Primary Prevention

1. INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de mama

O câncer é um problema de saúde pública, uma vez que está atualmente ligado a mais de cem tipos de doenças conhecidas pela literatura, em que o processo de carcinogênese consiste uma série de fatores, como sustentação da proliferação celular, bloqueio dos supressores de crescimento, ativação de células metastáticas e invasoras, inativação do processo de morte celular, indução à angiogênese e resistência à morte celular¹.

Excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre mulheres em todo o mundo. Para o triênio 2023-2025, são esperados mais de 73,6 mil novos casos de câncer de mama por ano, no Brasil, correspondendo a aproximadamente 30,1% dos casos de câncer em mulheres^{2, 3}. De acordo com os dados da Globocan (*Global Cancer Observatory*), até 2040 esse número pode subir para 130 mil novos diagnósticos anualmente⁴.

Mundialmente, o câncer de mama representa 11,6% dos diagnósticos, ou seja, 55,2 casos a cada 100 mil mulheres⁵. Espera-se que até 2040, sejam diagnosticados mais de 30 milhões de novos casos de câncer de mama anualmente⁴. A incidência do câncer de mama é maior em países desenvolvidos, nestes casos, podendo chegar a 80 novos pacientes a cada 100.000 habitantes⁶.

Entretanto, nesses países, os índices de mortalidade estão decrescendo, fator importante associado ao diagnóstico precoce e ao tratamento iniciado em estágios iniciais^{7, 8}. Por outro lado, no Brasil, país subdesenvolvido, a mortalidade permanece elevada, associada principalmente ao diagnóstico tardio⁸⁻¹⁰ e ao menor avanço tecnológico no tratamento⁸.

Os tumores mamários podem iniciar sua proliferação celular através de diversas áreas, como lóbulos, ductos e tecidos intermediários¹¹, sendo que existe uma grande heterogeneidade em relação a comportamentos, apresentações clínicas e morfológicas, respostas terapêuticas e assinaturas genéticas¹². Tal variedade de subtipos moleculares do câncer de mama justifica essa variação da patologia¹³. Nesse sentido, o câncer de mama apresenta heterogeneidade morfológica, clínica e biológica¹⁴. Nos anos 2000, o

padrão de expressão genética deu origem à classificação em cinco subgrupos, sendo eles: luminal A, luminal B, superexpressor de HER-2, *basaloide* e *normal-like*¹³.

O carcinoma de células epiteliais compreende no subtipo histológico com maior prevalência, e divide-se em lesões *in situ* e invasoras². O carcinoma ductal invasivo compreende entre 70 a 80% dos casos de pacientes com câncer de mama. Tais células tumorais rompem a membrana basal e conseguem infiltrar nos tecidos adjacentes. Em um segundo momento, as células tumorais possuem poder de metastização através do sistema linfático e sanguíneo¹⁵.

1.2 Fatores de risco para o câncer de mama

De um modo geral, pode-se considerar o câncer de mama como uma patologia multifatorial, envolvendo desde o estilo de vida, fator comportamental, além de fatores biológicos, endócrinos, genéticos, teciduais e relacionados à vida reprodutiva da paciente¹⁶.

A literatura apresenta, portanto, uma série de fatores de risco já consolidados, tais como: obesidade, principalmente no período do climatério; exposição à radiação ionizante; aumento da expectativa de vida, patologia mais frequente em mulheres acima de 40 anos; exposição do estrogênio ao longo da vida reprodutiva, caracterizada principalmente por uma menarca precoce e menopausa tardia¹⁷; menor período de amamentação¹⁸; tabagismo¹⁹ e alcoolismo²⁰, utilização de métodos contraceptivos orais, reposição hormonal durante o período da menopausa²¹, ciclo circadiano, e, em especial, o trabalho noturno²².

Estudo recente identificou que a perda de peso e a realização de atividade física contribuiu para o decréscimo dos índices de estrogênio nas pacientes, e em consequência, pode-se observar uma associação positiva entre a obesidade e o sedentarismo com o câncer de mama, havendo, portanto, uma redução no fator de risco oncológico²³.

Associado a fatores de risco ambientais, alguns pacientes podem ter fatores genéticos combinados, como fatores hereditários em alterações dos genes BRCA1 e BRCA2, além de alterações, em menor frequência em outros genes, como PALB2, ATM, BRIP1, CHEK e BARD1²⁴.

Contudo, quando se avalia os novos casos de cânceres de mama, com os fatores de risco já delineados pela literatura, torna-se importante salientar que mais da metade das mulheres diagnosticadas não apresentam tais fatores²⁵, sendo portanto, necessário a realização de novos estudos a fim de diagnosticar possíveis novos fatores de predição à oncogênese.

1.3 Inflamação e câncer

Desde o século XVIII, a literatura tem apontado a teoria de que a inflamação crônica eleva a chance do desenvolvimento tumoral, uma vez que impacta diretamente no aumento da proliferação tecidual²⁶.

O desenvolvimento, a progressão e o prognóstico do câncer possuem interação com o processo de inflamação crônica do organismo²⁷. A região peritumoral é acometida por uma série de alterações estruturais e funcionais, proteínas essenciais do controle do ciclo celular são modificadas, assim como pode haver uma alteração metabólica. Tais modificações além de darem suporte à proliferação de células tumorais, ainda alteram células vizinhas com maior vascularização, inibição de resposta imune local e inflamação²⁸.

Em estudo com pacientes com câncer de mama em atividade, ou pós tratamento, associaram uma pior resposta prognóstica em pacientes com elevação dos níveis de Interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), ligados também a uma redução da expectativa de vida, elevação de recidiva e sintomas como fadiga²⁹.

Diversas neoplasias malignas apresentam algum processo inflamatório, como por exemplo: colite ulcerativa, infecção pelo vírus da hepatite B ou C, cirrose alcoólica, dentre outras³⁰. Enquanto a inflamação aguda é um processo transitório do organismo, como fator de reparo tecidual, quando se trata da inflamação crônica, este processo se torna pró-tumoral, não apresentando resolutividade própria³¹, e tais mecanismos podem estar correlacionados a diversas fases dos tumores, como desenvolvimento, crescimento e invasão tumoral³⁰.

1.4 Doença periodontal

A doença periodontal é caracterizada como uma inflamação crônica associada à infecção, o que acarreta destruição dos tecidos de proteção e suporte do elemento

dental, podendo levar a destruição do osso de suporte do elemento dental, e, em casos mais graves a perda do dente^{32,33}. Apesar da doença periodontal estar fortemente associada à microbiota oral, outros microrganismos como *Porphyromonas gingival*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus*, *Actinomycetemcomitans*, e algumas cepas de espiroquetas, fazem parte do processo patológico em pacientes adultos³⁴.

Comumente os processos inflamatórios do organismo apresentam um microrganismo causador; contudo, a doença periodontal possui uma série de bactérias associadas³⁵, com ênfase em bactérias gram-negativas, sendo estes microrganismos compostos por componente lipopolissacarídeo em sua parede celular, capaz de desencadear importante resposta imune através de estímulos inflamatórios³⁶.

A doença periodontal é caracterizada etiologicamente por dois fatores muito importantes, sendo o hospedeiro susceptível a presença de bactérias patogênicas com disponibilidade de substrato. Quando se inicia o processo de destruição dos tecidos gengivais e periodontais, acontece a liberação de enzimas líticas e produtos citotóxicos. Conseqüentemente, é desencadeado uma série de reações imunes do organismo ocasionando a migração de leucócitos para a área afetada. Deve-se levar em consideração que o prognóstico da doença periodontal pode ter grande interferência de fatores locais, sistêmicos e genéticos³⁷.

Apesar de se tratar de uma doença inflamatória de característica clínica local, estudos têm apontado que em pacientes com doença periodontal ativa existe a presença de marcadores inflamatórios com índices elevados sistemicamente³⁸. Em decorrência de tal inflamação sistêmica, estudos apontam a doença periodontal como fator importante para o desenvolvimento e progressão de doenças, mesmo sem ligação aparente com a cavidade oral³⁹.

Contudo, apesar da associação da doença periodontal com processos inflamatórios do organismo, o mecanismo de ação ainda não está claro na literatura, pois acredita-se que os patógenos causadores da inflamação oral podem ser levados até outros órgãos através da ingestão da saliva contaminada, infectando tecidos esofágicos⁴⁰ e infectando os pulmões através da aspiração⁴¹ ou aumento da concentração de citocinas pró inflamatórias na circulação sanguínea em pacientes com periodontite crônica⁴².

Os processos inflamatórios que envolvem a doença periodontal associados à inflamação crônica do organismo, têm despertado a ciência para estudos relacionados às associações de infecção crônica e inflamação com o câncer⁴³. Outros autores acreditam que esse processo inflamatório crônico é um grande fator de risco para ambas as doenças⁴⁴.

O fator de virulência dos microrganismos também tem sido apontado em estudos que associam patologias sistêmicas com a DP; como é o caso *Fusobacterium nucleatum*, geralmente encontrado em cavidade oral, mas intimamente associado ao câncer colorretal^{45, 46}. Outra bactéria importante no diagnóstico de periodontite severa, trata-se da bactéria *Treponema denticola*, que contém uma enzima (*Treponema denticola* chymotrypsin-like proteinase) que está associada ao diagnóstico de tumores malignos e aumento de mortalidade^{47, 48}.

Para alcançar outros sítios do organismo, os patógenos poderiam se disseminar através da circulação sistêmica, já que estão em contato direto com os tecidos periodontais⁴⁹.

Após medidas preventivas de higiene oral, o quadro inflamatório e infeccioso da doença gengival (gingivite) se torna reversível. Entretanto, quando a gingivite se agrava e acomete os tecidos periodontais de suporte dental, caracteriza-se como periodontite, e, nesses casos, acontece uma ruptura dos ligamentos de suporte entre osso e dente. Com a ruptura desta junção, cria-se um espaço com ulceração e migração do epitélio, lesionando a interface tecido-dente, denominado profundidade de sondagem, chamado popularmente de “bolsa periodontal”. Quando a profundidade de sondagem se agrava, existe um processo de reabsorção óssea associado, o que leva a perda da estabilidade dental⁵⁰.

A doença periodontal é uma patologia de evolução lenta e progressiva e uma vez instalada na cavidade oral, torna-se ativa através da presença de substrato, microrganismos e seus produtos. Em associação à evolução inflamatória da gingivite, e posteriormente da periodontite, existe uma capacidade de promover a destruição dos tecidos locais, ou ainda, acometer alterações à distância através de mediadores químicos envolvidos⁵¹.

Dados recentes do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dos Estados Unidos revelaram que 46% da população adulta americana (67 milhões) são

portadores de periodontite⁵². Quando analisamos a população acima de 65 anos, a incidência de periodontite se eleva para 70%, indicando um aumento progressivo com o aumento da idade do paciente⁵³. Dados brasileiros demonstram elevada prevalência das doenças periodontais já em pacientes jovens, podendo atingir 80% dos adolescentes³³.

Em linhas gerais, as alterações locais e/ou sistêmicas que estão associadas à patologia bucal tem seu início determinado pela disbiose, isto é, um ecossistema bucal desequilibrado, que pode levar desde a cárie dental, quanto à doença periodontal. Essas doenças são infecciosas e com grande carga bacteriana, portanto, pacientes com perda dental podem ter sofrido em algum momento uma importante infecção local e sistêmica³². Estudos prévios já apontaram associação da doença periodontal com patologias não ligadas diretamente a cavidade oral, como aterosclerose, gravidez adversa, artrite reumatoide, pneumonia⁵³, doenças de Alzheimer⁵⁴, osteoporose, infecções e inflamação sistêmicas⁵⁵, diabetes⁵⁶, dentre outras.

Os processos inflamatórios que envolvem a doença periodontal associados à inflamação crônica do organismo, tem provocado a ciência para estudos relacionados às associações de infecção crônica e inflamação com o câncer⁴³; acreditando-se que este processo inflamatório crônico é um importante fator de risco para ambas as doenças.⁴⁴

No início do ano 2000, estudo epidemiológico relatou uma associação de morte prematura por doenças cardiovasculares, neoplasias malignas e doenças do sistema digestivo, em pacientes jovens com doença periodontal em atividade e/ou perda de dentes posteriores⁵⁷.

1.5 Diagnóstico da doença periodontal

O diagnóstico da doença periodontal é realizado através de procedimentos de exames clínicos como a presença de sinais inflamatórios incluindo sangramento à sondagem; profundidade de sondagem, alteração do nível de inserção clínica; história clínica de perda dental após mobilidade dental severa; presença de mobilidade dental; dor associada a sangramento durante escovação e presença de biofilme dental⁵⁸.

Portanto, o diagnóstico clínico compreende análise da condição de higiene oral através da presença de placa bacteriana, parâmetros de profundidade de sondagem,

índice gengival através da presença de sangramento espontâneo e/ou sangramento à sondagem com perda de inserção clínica⁵⁹.

Exames de imagem também auxiliam no diagnóstico, planejamento e prognóstico da doença. As radiografias periapicais têm sido amplamente utilizadas para análise da perda óssea, sendo analisadas imagens com radiopacidade principalmente em regiões de corticais e cristas ósseas. Quando se analisa imagens radiográficas, pode-se classificar a perda óssea em três estágios, a perda óssea em até 1/3 da raiz como leve, 2/3 moderada e quando a imagem se aproxima do ápice, severa⁶⁰.

O diagnóstico da doença periodontal pode ser complementado com a realização das tomadas radiográficas periapicais e panorâmicas. Porém, tais exames não são considerados padrão ouro no diagnóstico da doença, sendo associados à patologia que pode já ter sido tratada, mesmo com o advento da tomografia computadorizada (TC) e imagens mais precisas⁶¹.

1.6 Câncer e saúde oral

Sabe-se que a condição de saúde oral do paciente está intimamente ligada a condição de saúde sistêmica. Dentre as modalidades de tratamento oncológico, temos disponíveis a quimioterapia e/ou radioterapia ; tais modalidades de tratamento, não distinguem células normais dos organismos das células tumorais, e podem acarretar uma série de fatores e complicações⁶². Na cavidade bucal, os efeitos secundários do tratamento oncológico na cavidade oral são diversos, incluindo: xerostomia, cárie de radiação, hipersalivação, mucosite oral quimio e radioinduzida, osteonecrose associado a bisfosfonato e a osteorradionecros; tais alterações podem ainda estar associadas ao sangramento gengival, bem como gengivite e periodontite⁶³.

Quando se trata exclusivamente de quimioterapia antineoplásica, há uma associação a uma série de fatores inflamatórios dos tecidos, bem como os periodontais, e mucosa oral. A droga possui efeitos celulares específicos, e pode estar ligado a estomatotoxicidade indireta nas células⁶⁴, principalmente nas células da mucosa oral⁶⁵. O efeito da quimioterapia pode ainda agravar infecções periodontais pré-existentes, uma vez que ocorre a diminuição da renovação celular⁶⁶.

Desde o início dos anos 2000, diversos estudos epidemiológicos têm traçado metodologias de associação entre a doença periodontal e o câncer, como é o caso de

pesquisas da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES). Em estudo retrospectivo de 2003, encontrou associação positiva relacionando aumento da incidência de cânceres em pacientes com higiene oral deficiente *odds ratio* (OR)=1,55, intervalo de confiança (IC)95%: 1.25–1.92). Nesse estudo, avaliou-se a condição de saúde oral de 11.328 pacientes entre os anos de 1971 a 1975; sendo classificados em quatro grupos: desdentados (2.671 pacientes); sem doença periodontal (3.962 pacientes); gengivite (2.603 pacientes) e periodontite (2.092 pacientes). Os participantes diagnosticados com periodontite, apresentaram maior associação de morte por câncer, sendo a topografia pulmonar a predominante (OR=1,94, IC95%: 1,16-3,26); contudo, o estudo não conseguiu conferir tal associação com o câncer de mama, apesar de sugerir que a mesma exista⁶⁷. Embora o estudo tenha coferido associação com câncer de pulmão e periodontite, destaca-se que a avaliação da DP não é especificada no estudo; apenas é apontado que uma equipe treinada classificou os pacientes em graus de DP ou sem doença.

Em estudo de 2007, não se observou uma associação significativa entre a perda de elementos dentais e câncer de pulmão em um estudo de corte com 12.223 participantes, porém, o estudo analisou dados de pacientes de até 30 anos de idade, relacionando a perda dental com a mortalidade do paciente. Embora não tenha apresentado dados conclusivos, o estudo apresenta uma possível associação ente a perda de elementos dentais posteriores e o câncer de pulmão, inclusive, quando comparados aos grupos de fumantes e não fumantes⁶⁸.

Pesquisadores suecos analisaram 15.333 gêmeos entre os anos de 1963 a 2004 a fim de identificar uma possível relação entre doença periodontal e o câncer. Identificou-se no estudo a correção entre ambas as doenças de um modo geral [*hazard ratio* (HR) = 1,15; IC 95%: 1,01-1,32)], sendo mais evidente em alguns tipos de câncer, como o uterino (HR = 2,20; IC 95%: 1,16-4,18), colorretal (HR = 1,62; IC95%: 1,13-2,33), pâncreas (HR = 2,06; IC95%: 1,14-3,75) e próstata (HR = 1,47; IC 95%: 1,04-2,07). Contudo, o câncer de mama apresentou um risco elevado em pacientes com periodontite, porém os dados não foram estatisticamente significativos.

Deve-se salientar que os pesquisadores não realizam o exame clínico periodontal nos participantes de pesquisa, e os dados relacionados à periodontite foram

autorrelatados, questionando-se o paciente sobre dentes “caírem” sozinhos, ou se eles apresentaram mobilidade, classificando-os, dessa forma, com ou sem doença periodontal⁶⁹.

Estudo prévio avaliou a presença da perda óssea através de exames de imagem radiográfico em 1.337 mulheres pós menopausa. A doença periodontal produz reabsorção óssea relativa à presença de infecção e inflamação local, portanto, a medida radiográfica da perda óssea pode estar associada à presença da doença ativa, ou possibilidade de uma doença periodontal já tratada, uma vez que não há regeneração óssea na região⁷⁰; contudo, não foi identificada associação estatisticamente significativa entre câncer de mama e presença de perda óssea. Vale ressaltar que outros fatores não ligados diretamente à doença periodontal também podem estar associadas à perda óssea, como tratamento ortodôntico^{71, 72} e tabagismo⁷³.

Através de estudo de coorte retrospectivo, avaliou-se 40.140 participantes de pesquisa com mais de 40 anos de idade, sem diagnóstico oncológico prévio e com diagnóstico positivo para doença periodontal. A fim de comparar os dados obtidos, foram selecionados outros 40.140 participantes sem doença periodontal e sem diagnóstico oncológico. Os pesquisadores identificaram associação entre a doença periodontal e diagnóstico de câncer de mama, hematológico e geniturinário. O estudo não apresentou informações de como a doença periodontal foi diagnosticada nos pacientes⁷⁴.

Em outro estudo de coorte, pesquisadores acompanharam 73.737 mulheres sem diagnóstico oncológico prévio. Para avaliação da doença periodontal, utilizou-se dados autorrelatados, e foi identificada associação positiva entre a inflamação causada pela doença periodontal e o câncer de mama em pacientes pós menopausa (HR 1,14; IC 95% 1,03 a 1,26) e ex-fumantes que haviam abandonado o tabagismo há no mínimo 20 anos (HR 1,36; IC 95% 1,05 a 1,77)⁷⁵.

Em uma coorte, avaliou-se 65.869 mulheres entre 54 e 86 anos de idade a partir de 1999 até 2003 que foram acompanhadas em relação doença oncológica até 2013. O diagnóstico de doença periodontal foi realizado através de autorrelato. Identificou-se associação entre Doença Periodontal e o câncer de modo geral, independente do tabagismo. A associação evidenciou-se principalmente entre os subtipos câncer de mama (HR=1,13; IC95% 1,03–1,23); pulmão (HR=1,31; IC95%, 1,14–1,51); esôfago

(HR=3,28; IC 95%, 1,64-6,53); vesícula biliar (HR=1,73; IC95%, 1,01-2,95); pele melanoma (HR=1,23; IC 95%, 1,02-1,48)⁷⁶.

Em estudo realizado no Brasil, foram analisados dados de 201 mulheres (67 casos e 134 controles). A doença periodontal foi diagnosticada através de exame clínico da profundidade de sondagem periodontal e perda de inserção em seis sítios por dente. O estudo apresentou uma associação da periodontite com o câncer de mama (OR 2.02, 95% 1.02-4.01)⁷⁷.

Recentemente, uma coorte realizada nos Estados Unidos com 7.466 participantes de pesquisa analisados entre os anos de 1996 e 1998, identificou-se a Doença Periodontal como fator de risco de câncer geral, e mesmo após modelagem ajustada quanto ao tabagismo, pacientes com diagnóstico de periodontite severa, também apresentaram maiores chances de desenvolver câncer de pulmão (HR = 2,33, IC 95%; 1,51-3,60, P <0,001). O estudo não apresentou associação entre a Doença Periodontal e câncer de mama, próstata, hematopoiético e linfático⁷⁸.

Em suma, ao longo dos anos, a Doença Periodontal tem sido amplamente estudada e correlacionada com diversas patologias, incluindo o câncer. Considerando o câncer um problema de saúde pública, uma das principais causas de morte em todo o mundo, por se tratar de uma série de doenças com alguns pontos em comum, se torna importante identificar e classificar se a periodontite pode ser considerada um possível fator de risco para o câncer.

Há de ser destacar que muitos pacientes portadores de câncer também são portadores de doença periodontal o que requer a atenção mundial dos pesquisadores e clínicos. A relação entre doença periodontal e câncer é ainda pouco explorada na literatura, principalmente na população brasileira.

Apesar de novos estudos estarem trazendo a luz à importância de analisar a possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama, estes apresentam metodologia diversas ao considerar diagnóstico de doença periodontal. Sendo assim, é fundamental a realização de um estudo considerando os métodos preconizados pela Academia Americana de Periodontia no diagnóstico da doença periodontal⁵². Além disso, os estudos encontrados não são conclusivos e apresentam vieses importantes no diagnóstico da doença periodontal e, por esta razão, estudos devem ser

continuadamente apresentados para contribuir com o tema proporcionado sustentação científica para a criação novas condutas de prevenção e tratamento do câncer

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que:

- A Doença Periodontal é um processo inflamatório que pode se agravar e gerar sequelas como perda do elemento dental, sangramento espontâneo, reabsorção de tecido ósseo e infecção com consequências importantes na saúde sistêmica;
- Estudos recentes apontam uma associação entre o aumento dos índices de câncer com a presença de doença periodontal;
- Mesmo em tumores que não possuem base inflamatória, existe associação com processos inflamatórios no organismo;
- Estudos prévios apontam uma possível associação entre a doença periodontal e a presença do câncer de diversos tipos de câncer como o de mama;
- Não há padronização nos estudos frente aos fatores de ajuste e classificação da doença periodontal.

Assim, diante do exposto, torna-se indispensável a realização de estudos correlacionando a doença periodontal como um potencial fator de risco para a doença oncológica, a fim de identificar um problema de saúde pública e auxiliar na prevenção oncológica.

Apesar de haver estudos relacionando a saúde oral de pacientes com câncer de mama, os estudos necessitam ser revistos, frente a fatores de ajuste e metodologia utilizada na definição de doença periodontal. Fatores de ajuste necessitam ser avaliados com cautela. Faz-se necessário a realização de uma revisão da literatura, além da realização de estudo caso-controle.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a possível associação entre doença periodontal e o câncer de mama.

3.2 Específicos

Em mulheres brasileiras sem tratamento oncológico prévio, através de parâmetros clínicos e questionários de risco:

- Avaliar as alterações periodontais em pacientes portadores de câncer, através de parâmetros clínicos periodontais de avaliação;
- Associar os dados da Doença Periodontal ativa e perda óssea (possível presença de doença periodontal prévia) com o diagnóstico de câncer de mama em mulheres brasileiras.

Na literatura:

- Realizar revisão da literatura com metanálise relacionando o câncer de mama e a doença periodontal.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Revisão da literatura

Revisão da literatura com metanálise.

4.1.1 Desenho do estudo

Para realização da revisão da literatura e metanálise, utilizou-se o método PICO, com o intuito de guiar a elaboração das questões relacionadas à revisão, sendo P= desenvolvimento do câncer de mama; I= Presença de doença Periodontal; C= comparação entre os grupos; e O= risco do desenvolvimento do câncer de mama.

Realizou-se uma ampla busca na literatura, envolvendo cinco bases de dados, sendo *PubMed*, *Lilacs*, *Embase*, *Cochrane Library* e *Web of Science*. Após coleta dos artigos científicos, foram excluídos os artigos duplicados, realizado leitura do título e resumo.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados no idioma inglês, disponíveis nas bases de dados com conteúdo na íntegra; e com estudos realizados em seres humanos com avaliação relacionada à presença de doença periodontal e ao câncer de mama.

Os critérios de exclusão foram artigos classificados como carta ao editor, artigos de revisão da literatura e abstracts de conferências, congressos, e/ou eventos científicos em geral.

Para realização da síntese dos artigos, utilizou-se o PRISMA⁷⁹ (*preferred reporting items for systematic review and meta-analyses*).

4.1.2 Análise Estatística

Através dos dados apresentados nos estudos, foram recalculados os parâmetros de OR, sendo que estudos que não apresentaram todos os dados referente a amostra total de paciente, número de mulheres com doença periodontal e número de mulheres com câncer de mama e doença periodontal, foram excluídos da metanálise. A metanálise foi calculada utilizando o software *Comprehensive Meta Analysis* versão 02 e o *software R*.

4.2 Estudo Prospectivo

4.2.1 Desenho do estudo

Estudo caso-controle.

4.2.2 Casuística

Para o cálculo do tamanho amostral do grupo caso relacionado aos pacientes com câncer de mama e grupo controle, relacionado a pacientes sem diagnóstico oncológico, considerou-se como base os resultados encontrados por Söder, que relatou presença de doença periodontal em 1,74% dos pacientes avaliados no grupo “controle” e presença de doença periodontal em 20,8% dos pacientes no grupo “caso”. Adotou-se significância de 0,05, poder de teste de 90% e possível perda de informação em 10% dos casos⁸⁰.

Foram incluídos no estudo, um total de 128 pacientes, subdivididos em dois grupos; sendo 64 pacientes com diagnóstico de câncer de mama sem tratamento prévio, e 64 pacientes sem diagnóstico oncológico. A amostra foi calculada levando em consideração estudo publicado em Söder³².

Os grupos foram pareados de acordo com idade, renda familiar, nível de escolaridade e tabagismo.

4.2.3 Grupo de pacientes “caso”

Foram incluídos no estudo 64 participantes de pesquisa, no grupo denominado “caso”, sendo as participantes diagnosticadas com câncer de mama no departamento de oncologia clínica do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, sem tratamento oncológico prévio.

4.2.4 Grupo de pacientes “controle”

O grupo “controle” foi composto por 64 participantes de pesquisa sem diagnóstico oncológico, incluídos no departamento de Prevenção do Câncer de Mama da instituição.

4.2.5 Local do Estudo

De acordo com os critérios de elegibilidade, e diante do aceite para participar do estudo, os pacientes foram encaminhados ao Consultório Odontológico do departamento de Prevenção da instituição para realização de todos os exames odontológicos. No mesmo departamento, foi previamente realizada a leitura e assinatura do TCLE em duas vias (Anexo A) e coleta de dados clínicos, socioeconômicos e demográficos com auxílio de uma ficha padronizada (Anexo B).

4.2.6 Critérios de elegibilidade

4.2.6.1 Critérios de inclusão

4.2.6.1.1 Grupo Caso

- Possuir mais de 40 anos de idade;
- Ser do sexo feminino;
- Apresentar diagnóstico de câncer de mama, a partir do estadio I, sem tratamento oncológico prévio;
- Estar ciente do diagnóstico oncológico;
- Possuir mais de 17 dentes;
- Não apresentar histórico de câncer mamário na família .

4.2.6.1.2 Grupo Controle

- Possuir mais de 40 anos de idade;
- Ser do sexo feminino;
- Ser paciente sem diagnóstico oncológico;
- Ter exame mamográfico normal, ou caso alteração, o achado final, mostrar ausência de neoplasia ou risco para o câncer de mama;
- Possuir mais de 17 dentes;
- Não apresentar histórico de câncer mamário na família.

4.2.6.2 Critérios de exclusão (todos os grupos)

- Paciente com dificuldade neuropsíquica e/ou motora que dificulte a realização da higiene oral sozinha;
- Tratamento periodontal básico há menos de 6 meses;

- Utilização de aparelho ortodôntico fixo;
- Necessidade de antibioticoterapia profilática de acordo com o *guideline* da *American Dental Association* (ADA)⁸¹,
- Utilização de medicamentos associados a crescimento gengival (fenitoína, bloqueador de canal de cálcio, ciclosporina).

4.2.7 Coleta de dados

Os participantes de pesquisa foram selecionados por conveniência pelo pesquisador; sendo que os participantes do Grupo Controle (sem diagnóstico Oncológico) foram selecionados no departamento de Prevenção e os participantes do Grupo Caso (com diagnóstico de Câncer de Mama) foram selecionados no departamento de Oncologia Clínica – Ambulatório da Mulher (Mastologia).

Os pacientes foram encaminhados ao consultório odontológico do departamento de Prevenção para a leitura do TCLE, explicação sobre possíveis dúvidas e assinatura do termo em duas vias. Essa etapa, bem como as demais, foram realizadas em consultório odontológico individual para que houvesse maior confidencialidade dos dados e privacidade do paciente. A **Figura 1** apresenta um organograma das etapas desde a seleção dos participantes, o convite a participar do estudo, até a finalização da coleta de dados. Os dados referentes ao processo estão descritos a seguir.

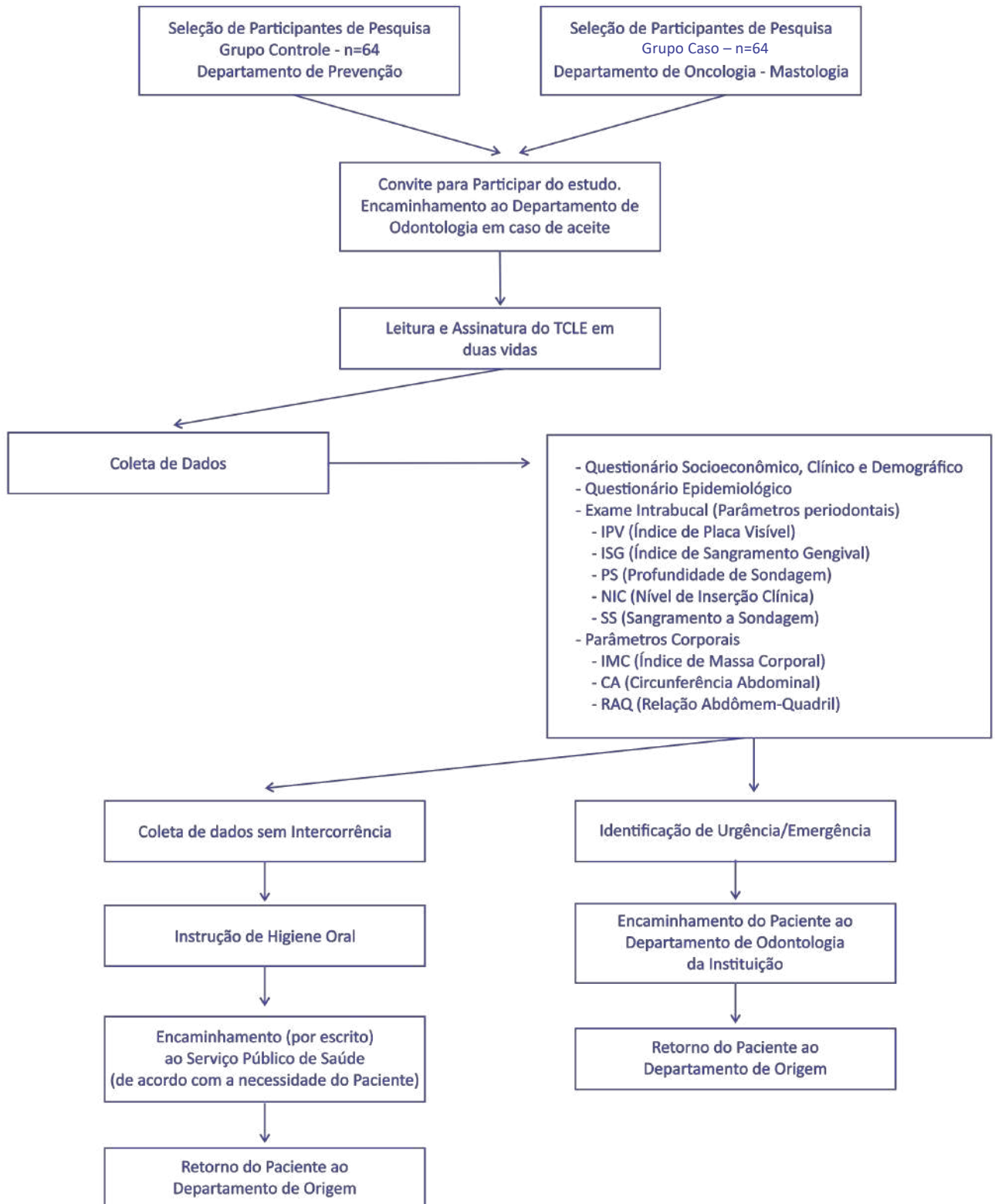


Figura 1 – Representação esquemática –organograma do processo de coleta de dados.

Inicialmente foi aplicado um questionário socioeconômico, clínico e demográfico; foram preenchidas também informações relacionadas a critérios epidemiológicos.

Para coleta de dados dos parâmetros periodontais (exame intrabucal), foi utilizado o instrumento disponível na versão online através do website <<https://periodontalchart-online.com/pt/>> desenvolvido pela Universidade de Berna, Suíça⁸² (Anexo C); após preenchimento dos dados, é possível salvar o arquivo em formato digital PDF (*Portable Document Format*) sem a necessidade de realizar a impressão do documento.

Os dados coletados dos cinco primeiros participantes de pesquisa incluídos no estudo foram avaliados para realização da calibração inter avaliador em relação aos parâmetros clínicos periodontais. Utilizou-se os dados coletados pelo pesquisador e por um profissional da saúde com experiência e titulação (especialização e mestrado) em periodontia; esperou-se um grau de concordância acima de 80%.

A avaliação oral dos pacientes foi realizada por um único pesquisador, cirurgião dentista, com domínio da aplicação dos índices periodontais, bem como experiência no tratamento de pacientes oncológicos. Após coleta de dados, os pacientes receberam instrução de higiene oral de acordo com sua necessidade. Em casos de identificação de necessidade de tratamento odontológico de urgência/emergência, (dor, abscesso periodontal, abscesso periapical, colagem de fragmentos, alveolite e hemorragia) o paciente foi encaminhado ao departamento de odontologia do Hospital de Câncer de Barretos para tratamento. Os pacientes que apresentaram necessidade de tratamento que não caracterizavam urgência/emergência descritos anteriormente, foram encaminhados, por escrito, à Secretaria de Saúde do município, para agendamento e tratamento.

Foi realizado medição de peso e altura do paciente para índice de massa corporal (IMC), que também estão descritos no Anexo B. Todo exame odontológico, bem como a coleta de dados clínicos, foram realizados em média entre 30 e 45 minutos.

4.2.8 Parâmetros periodontais

Os índices periodontais foram mensurados com auxílio de uma sonda periodontal modelo da Universidade da Carolina do Norte (Hu-Friedy®, Chicago,

Estados Unidos) graduada em 2-4-6-8-10-15mm. Em sua metodologia de utilização, a sonda deve ser posicionada paralela ao longo eixo do dente em cada sítio a ser mensurado. Foram avaliados todos os dentes, com exceção de terceiros molares e as medidas foram ser arredondadas para o milímetro inferior, de acordo com diretrizes da Academia Americana de Periodontia (AAP)⁵². Os dados foram descritos no Anexo C.

Considerou-se os graus de doença periodontal de acordo com os parâmetros descritos pela AAP descrita na **Tabela 1**⁵².

Tabela 1 – Classificação de Doença Periodontal de Acordo com a Academia Americana de Periodontia (AAP)^{52, 83}

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL	DESCRIÇÃO
PERIODONTITE SEVERA	Presença de duas ou mais lesões interproximais de ≥ 6 mm (não no mesmo dente); e, presença de uma ou mais lesões interproximais com ≥ 5 mm de perda de inserção.
PERIODONTITE MODERADA	Presença de duas ou mais lesões interproximais com ≥ 4 mm de perda de inserção (não no mesmo dente); ou, Presença de duas ou mais lesões interproximais com ≥ 5 mm perda de inserção (não no mesmo dente).
PERIODONTITE LEVE	Presença de duas ou mais lesões interproximais com ≥ 3 mm de perda de inserção (não no mesmo dente); e presença de duas ou mais lesões interproximais com ≥ 4 mm de perda de inserção (não no mesmo dente); ou Presença de uma lesão com ≥ 5 mm de perda de inserção.

4.2.8.1 Índice de Placa Visível (IPV)

Realizou-se secagem dos elementos dentais com jatos de ar e posteriormente realizou-se a avaliação de presença de placa bacteriana visível⁸⁴. Foi avaliada a presença de placa a olho nu no terço cervical dos dentes presentes em seis pontos do elemento dental, sendo eles: mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual/palatina, médio-lingual/palatina e disto-palatina/lingual.

A presença ou ausência de placa bacteriana visível em cada ponto foi descrita no Anexo C. Os valores foram mensurados em porcentagem de sítios com presença de

placa visível através da equação: $IPV = 100 \times \text{Número de Sítios com Placa Visível} / \text{Número de dentes} \times 6$.

4.2.8.2 Índice de Sangramento Gengival (ISG)

A sonda milimetrada foi inserida levemente no sulco gengival com uma inclinação média de 45º, movida contornando toda a superfície dental de distal a mesial, tanto na face vestibular, quanto na face palatina/lingual⁸⁴. Foi descrito a presença ou ausência de sangramento à sondagem de margem gengival no Anexo D. A presença de sangramento em margem gengival pode ser considerado sinal patognomônico da doença gengivite⁸⁵.

O escore relacionado ao ISG foi dado em porcentagem de pontos sangrantes, levando em consideração quatro pontos por dente, de acordo com a equação: $ISG = 100 \times \text{Número de pontos sangrantes} / \text{Número de dentes} \times 4$.

4.2.8.3 Profundidade de Sondagem (PS)

Para mensurar a profundidade de sondagem, foi inserida a sonda periodontal no sulco gengival e analisado o valor em milímetros que compreende a margem gengival livre e o fundo do sulco gengival⁸⁶. A sondagem foi realizada em seis sítios por dente, 3 por vestibular e 3 por lingual e/ou palatina, e descrita no Anexo C.

4.2.8.4 Nível de Inserção Clínico (NIC)

O NIC compreende a distância entre a JCE (junção cimento-esmalte) e o fundo da bolsa periodontal. Para mensurar o NIC soma-se o valor em milímetros da profundidade de sondagem com a medida da recessão gengival. Neste caso, a recessão gengival é caracterizada pela medida a partir da JCE até a margem gengival. Os dados foram descritos no Anexo C.

4.2.8.5 Sangramento à Sondagem (SS)

Após a sondagem clínica nos seis sítios por dente foi analisado a presença ou ausência de sangramento em um tempo até dez segundos após a sondagem de cada sítio⁸⁶.

Os dados foram descritos no Anexo C e o Sangramento à Sondagem foi calculado através de porcentagem de pontos sangrantes por paciente por meio da equação: $SS = 100 \times \text{Número de Pontos Sangrantes} / \text{Número de dentes} \times 6$.

4.2.9 Parâmetros Corporais

Foram medidas alturas e coletados o peso dos participantes de pesquisa para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Os dados foram descritos no Anexo B.

Para o cálculo do IMC foi utilizado a equação preconizada pela Organização Mundial de Saúde⁸⁷, sendo: $IMC = \text{Peso (kg)} / (\text{altura} \times \text{altura})$.

Os participantes de pesquisa foram medidos utilizando balança aferida pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). A altura foi medida através de uma régua metálica com variação de 0,5cm fixada na balança. Os pacientes foram classificados de acordo com os seguintes parâmetros: Até 18,4 – Abaixo do peso; 18,5 a 24,9 – Peso normal; 25 a 29,9 – Sobrepeso; 30 a 34,9 – Obesidade Grau 1; 35 a 39,9 – Obesidade grau 2; e acima de 40 – Obesidade grau 3⁸⁷.

4.2.10 Análise estatística

Foram calculadas as descritivas segundo cada tipo de variável. Para as variáveis categóricas, foram calculadas frequência e porcentagem. Para as variáveis numéricas, foram calculadas média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

A calibração interobservador foi calculada através do coeficiente de correlação intraclasse (CCI), considerou-se valores adequados acima de 0,8.

Para associação univariada entre variáveis categóricas, foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher, e para variáveis numéricas, o teste U de Mann-Whitney. Para multivariada, foi utilizada a Regressão Logística Binária, tendo como desfecho câncer (sim ou não), por meio da qual foi estimada a *Odds Ratio* (OR). A regressão foi ajustada por Doença Periodontal e IMC. Para modelos com duas ou mais variáveis independentes, foi utilizado o método *Forward* condicional. Foi considerado nível de significância de 0,05.

Os dados foram analisados pelo *software IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão 27.0 para Windows®.

4.2.11 Aspectos éticos

O protocolo do presente estudo foi desenvolvido conforme as normas da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os pesquisadores se comprometem com a garantia da privacidade dos participantes de pesquisa, bem como da confidencialidade das informações. Todos os indivíduos convidados a participar do estudo de forma voluntária, e em caso de aceite, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contendo todas as informações do estudo, além dos dados dos pesquisadores para sanar possíveis dúvidas posteriores.

O presente estudo foi cadastrado na Plataforma Brasil (CEP – Comitê de Ética em Pesquisa) sob o CAAE: 08989019.9.0000.5437 e aprovado pelo Hospital de Amor de Barretos – Fundação Pio XII, número do parecer: 3.462.635 (Anexo E).

5 RESULTADOS

5.1 Revisão Sistemática com Metanálise

O estudo foi registrado no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) da *National Institute for Health Research* (NIHR) sob o código CRD42023388722 (Anexo F).

Realizou-se uma busca abrangente na literatura por dois pesquisadores de forma independente para todos os estudos publicados até Abril de 2020 pelas cinco bases de dados, a saber PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane Library e Web of Science.

A estratégia de busca foi realizada através dos descritores: ("Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast") AND ("periodontal disease" OR parodontosis OR parodontopathy OR parodontosis OR periodontal OR periodontitis OR "periodontal attachment loss" OR "periodontal pocket" OR "alveolar bone loss" OR "gum disease").

Através da metodologia proposta na busca de artigos, selecionou-se 742 estudos, sendo acrescentados três estudos não identificados na busca inicial. Após verificação de artigos duplicados, excluiu-se 127 trabalhos. Após leitura do título e do resumo, foram excluídos 590 artigos. Selecionou-se 28 para leitura na íntegra, dos quais 15 foram selecionados para revisão bibliográfica, e destes 11 estudos foram

selecionados para metanálise. Dessa forma, avaliou-se um total de 233.215 pacientes.

A metodologia PRISMA está descrita na Figura 2.

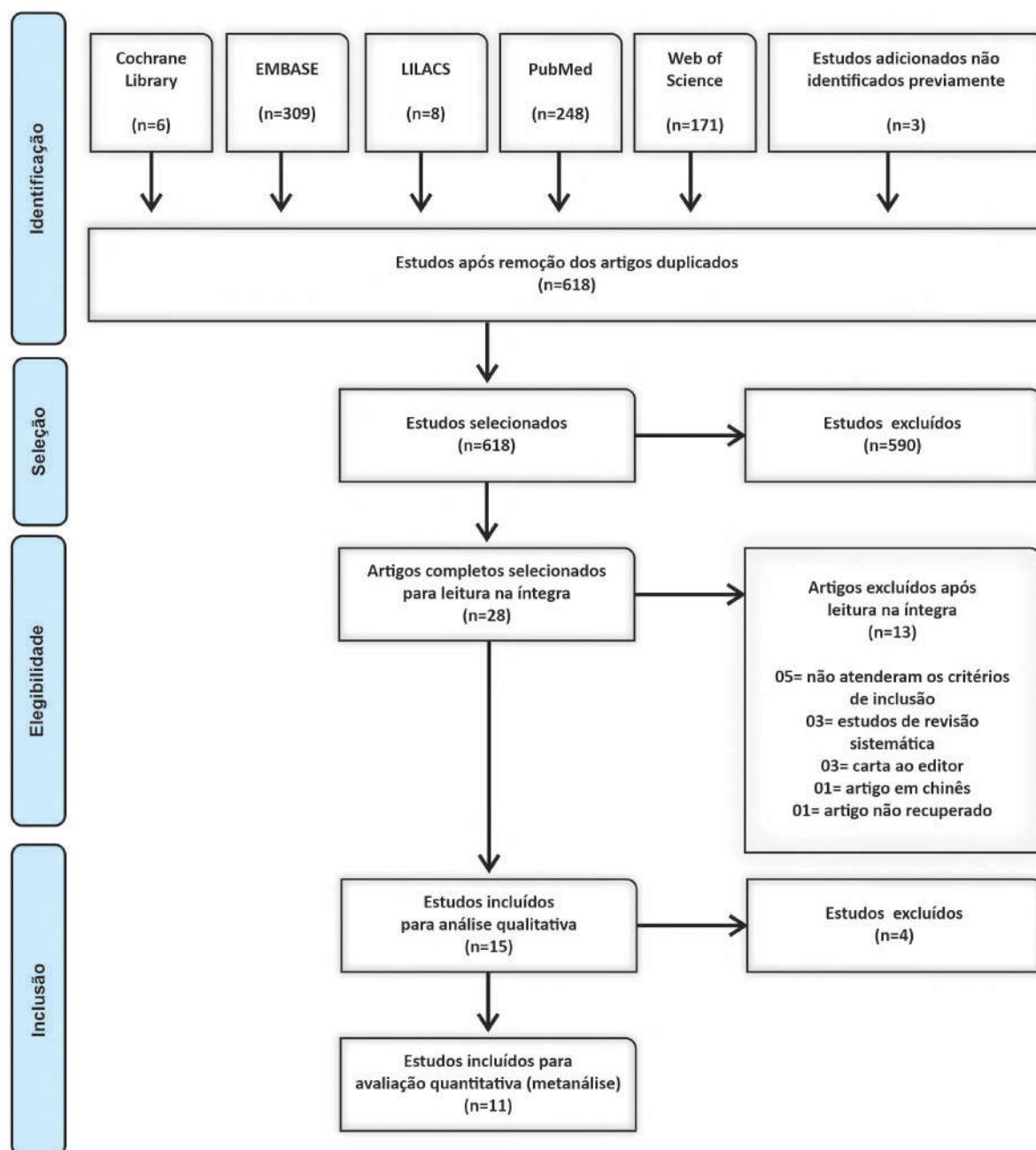


Figura 2 – Fluxograma de síntese dos artigos utilizando a metodologia PRISMA ⁷⁹

Através da metodologia de MINORS⁸⁸ classificou-se a qualidade dos estudos. Os artigos que compõem a metanálise estão descritos na **Tabela 2**. Dois estudos apresentaram metodologia comparativa^{89, 90} com pontuação boa. Os demais não

apresentaram metodologia comparativa e o resultado médio foi 17,45. Nenhum estudo apresentou classificação pobre.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade dos estudos através da metodologia MINORS⁸⁸

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	SCORE
STUDIES	Estudos não comparativos												
Hujoel (2003)	2	1	2	1	0	2	0	0	#	#	#	#	8
Arora (2010)	2	2	2	2	1	2	0	0	#	#	#	#	11
Söder (2011)	1	1	1	1	1	2	2	0	#	#	#	#	9
Virtanen (2014)	2	2	1	1	1	2	2	1	#	#	#	#	12
Mai (2015)	2	2	2	2	1	1	2	0	#	#	#	#	12
Freudenheim (2016)	2	2	2	2	2	1	1	1	#	#	#	#	13
Nwizu (2017)	2	2	2	2	2	2	2	1	#	#	#	#	15
Michaud (2018)	2	2	2	1	2	2	1	1	#	#	#	#	13
	Estudos Comparativos												
Sfreddo (2017)	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	23
Jia (2020)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24
Vieira (2023)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24

Critérios de MINORS

- 0 (não relatado), 1 (relatado, mas inadequado) ou 2 (relatado e adequado).

- A: objetivo claramente definido; B: inclusão de pacientes consecutivos; C: coleta prospectiva de dados; D: desfechos apropriados ao objetivo do estudo; E: avaliação imparcial; F: período de seguimento adequado ao objetivo do estudo; G: perda de seguimento inferior a 5%; H: cálculo prospectivo do tamanho do estudo; I: grupo de controle adequado; J: grupos contemporâneos; K: equivalência de linha de base dos grupos; L: análises estatísticas adequadas. O índice classifica os estudos de acordo com suas pontuações como ruim (≤ 5), confiável (6-10) ou bom (≥ 11).

A **Tabela 3** sintetiza os principais achados dos 15 estudos utilizados na revisão da literatura. A **Tabela 4** apresenta as variáveis de ajuste utilizadas nos estudos, entre 2 a 13 variáveis, média de 5.36 variáveis. Idade, sexo e fumo são as principais variáveis de ajuste encontradas.

Tabela 3 – Principais características dos estudos que avaliaram a associação de Doença Periodontal e Câncer de Mama

Primeiro Autor	Desenho	País	N	Controle	Crítérios de avaliação periodontal
Hujoel (2003)	Coorte prospectiva	EUA	3778	Sem doença periodontal	Diagnóstico Clínico Índice periodontal não descrito
Arora (2010)	Coorte prospectiva	Suécia	15333	Sem doença periodontal	Autorrelato
Söder (2011)	Coorte prospectiva	Finlândia e Suécia	3273	Sem doença periodontal	Grupo A – (n = 1597): número de dentes restantes, exceto terceiros molares; índice gengival; índice de placa dentária Grupo B – (n = 1676): Não foi realizado exame odontológico
Anwar (2013)	Caso controle	Paquistão	400	Sem doença periodontal	(CPITN) Community Periodontal Index of Treatment Needs
Virtanen (2014)	Coorte prospectiva	Suécia	1390	Sem doença periodontal	Exame Clínico
Mai (2015)	Coorte prospectiva	EUA	2249	Sem doença periodontal	Dados de prontuários odontológicos - Perda óssea e avaliação periodontal
Chung (2015)	Coorte prospectiva	China	80280	Sem doença periodontal	Exame Clínico
Freudenheim (2016)	Coorte prospectiva	EUA	73737	Sem doença periodontal	Autorrelato
Dizdar (2017)	Coorte prospectiva	Turquia	280	Sem controle, dados do registro nacional de câncer	Dados de prontuários odontológicos
Nwizu (2017)	Coorte prospectiva	EUA	65869	Sem doença periodontal	Dados de prontuários odontológicos; Autorrelato
Sfreddo (2017)	Caso controle	Brasil	201	Sem doença periodontal	Exame Clínico; - (CDC) Centers for Disease Control and Prevention; - (AAP) American Academy of Periodontology
Michaud (2018)		EUA	7466	Sem doença periodontal	Autorrelato; Exame Clínico (CDC-AAP)
Güven (2018)	Coorte prospectiva	Turquia	5199	Sem doença periodontal	Exame Clínico
Jia (2020)	Coorte prospectiva	EUA	49968	Pacientes que tiveram irmã com diagnóstico de câncer de mama	Autorrelato
Vieira (2023)	Caso controle	Brasil	128	Sem doença periodontal	Exame Clínico (AAP)

Tabela 4. Associação de risco dos estudos que avaliaram a associação de Doença Periodontal e Câncer de Mama

Primeiro Autor	Idade	Variáveis de Ajuste	RR (CI 95%)	Associação*
Hujoel (2003)	25-74	Idade, gênero	DP OR = 1,32 (0,74-2,38) Gengivite OR = 0,62 (0,32-1,12) Edentulismo OR = 0,59 (0,32-1,10)	Não
Arora (2010)	38-77	Idade, educação, emprego, número de irmãos, tabagismo, tabagismo do parceiro, alcoolismo, diabetes, índice de massa corporal	PD HR = 1,12 (0,75-1,68) Menor mobilidade HR = 1,22 (0,92-1,61)	Não
Söder (2011)	30-40	Idade, sexo, educação, renda, status socioeconômico, hábitos de fumar e consultas odontológicas	DP OR = 13,08 (3,09-55,32)	Sim
Anwar (2013)	30-40	Idade, sexo, controles saudáveis correspondentes	DP 79.00 ± 3.00 ; Controle 0.00 ± 0.00 (mean ± SD) P value = 0,001	Sim
Virtanen (2014)	30-40	Idade, sexo, frequência de consultas odontológicas, educação, renda, status socioeconômico, status de trabalho, anos/maço de fumo	DP OR = 2,62 (1,18-5,78) Falta o segundo molar na mandíbula direita e idade OD = 1,91 (1,06-3,43)	Sim
Mai (2015)	53-85	Idade, anos/maço de fumo	DP HR = 1,06 (0,70-1,61) DP moderada PD HR = 1,15 (0,67-1,99) DP severa PD HR = 0,94 (0,49-1,82) Câncer de Mama P value = 0.58	Não
Chung (2015)	<40	Região demográfica, diabetes	DP HR = 1,23 (1,11-1,36) Tratamento Periodontal HR = 1,17 (0,86-1,58)	Sim
Freudenheim (2016)	50-79	Idade, educação, raça / etnia, idade na menarca, menopausa e primeiro nascimento, paridade, história familiar de câncer de mama, álcool, consumo, atividade física, história de tabagismo e exposição ao fumo passivo	DP HR = 1,14 (1,03-1,26)	Sim
Dizdar (2017)	< 35	Idade, gênero	Doença periodontal crônica severa RR = 2,40 (0,88-6,55)	Sim
Nwizu (2017)	50-79	Idade, anos/maço de fumo, índice de massa corporal	DP HR = 1,13 (1,03-1,23)	Sim

Continuação da Tabela 4. Associação de risco dos estudos que avaliaram a associação de Doença Periodontal e Câncer de Mama

Sfreddo (2017)	CASOS 55 (±8,9) CONTROLES 54,6(±8,7)	IDADE, TABAGISMO	DP OR = 2,02 (1,02-4,01)	SIM
Michaud (2018)	44 - 66	Idade, centro de campo, nível de educação, tabagismo, índice de massa corporal, estado de beber, estado de diabetes, termos conjuntos para centro arquivado, raça	CDC-AAP- PD severe HR = 0,84 (0,49 – 1,43) ARIC- PD severe HR = 1,04 (0,67 - 1,63)	Não
Güven (2018)	< 50	Idade, gênero	DP SIR = 2,19 (1,71 – 2,77) P value <0,001	Sim
Jia (2020)	35-74	Idade, educação, raça / etnia, tabagismo, atividade física, índice de massa corporal, uso regular de antibióticos, uso de terapia hormonal na menopausa, uso de tamoxifeno, idade do primeiro nascimento, estado da menopausa	DP IBC and DCIS HR = 1,02 (0,94 – 1,11) DP IBC HR = 1,07 (0,97 – 1,17) DP DCIS HR = 0,86 (0,72 – 1,04) DP IBC versus DCIS HR = 1,24 (1,01 – 1,52)	Não
Vieira (2023)	> 40	Idade, renda, educação, tabagismo	DP OR	

*DP= Doença periodontal. RR= Risco Relativo. IBC= Câncer de Mama Invasivo. DCIS= Carcinoma Ductual *in situ*.

*Associação entre doença periodontal e câncer de mama

Dos artigos incluídos na metanálise, 12 apresentaram metodologia de coorte prospectiva e três caso-controles. Não houve uniformidade quanto ao método de avaliação periodontal, sendo que três estudos apresentaram dados através de autorrelato pelo paciente⁹¹⁻⁹³; outros dois associaram o autorrelato a dados de prontuários clínicos^{76, 94} ou ao diagnóstico clínico⁷⁸; dois estudos foram realizados na população brasileira^{77, 95}.

Nos estudos que realizaram diagnóstico clínico, não houve uniformidade na metodologia proposta de forma clara. Söder (2011) avaliou o índice gengival e índice de placa em um dos grupos, enquanto Anwar (2013) utilizou o *Community Periodontal Index for Treatment Needs* (CPITN). Mai (2015) classificou a doença periodontal através de exames radiográficos. Sfreddo (2017) e Michaud (2018) utilizaram dois parâmetros, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e *American Academy of Periodontology* (AAP).

Diante da heterogeneidade metodológica já descrita previamente em estudos de revisão sistemática, optou-se por separar os estudos selecionados em dois grupos, sendo: (a) estudos com avaliação periodontal clínica, independente da classificação de doença periodontal utilizada; (b) estudos que utilizaram métodos alternativos para avaliação periodontal, como dados auto relatados, dados de prontuários médico ou dados a partir de imagem radiográfica.

No grupo de estudos que classificaram a doença periodontal através de exame clínico, sugeriram que mulheres sem DP tiveram 50% menos chance de desenvolver câncer de mama em comparação a mulheres com DP (OR = 0,50, IC 95% = 0,36 – 0,69, $I^2 = 20\%$, $p < 0,01$; **Figura 3**). Na **Figura 4**, observa-se a distribuição dos dados dos estudos que não realizaram exame clínico odontológico para classificação da doença periodontal. Nesse grupo, observa-se que mulheres sem DP tiveram 15 % menos chance de desenvolver câncer de mama em comparação às mulheres com DP (OR = 0,84, IC 95% = 0,59 – 1,21 ; $I^2 = 99\%$, $p < 0,35$).

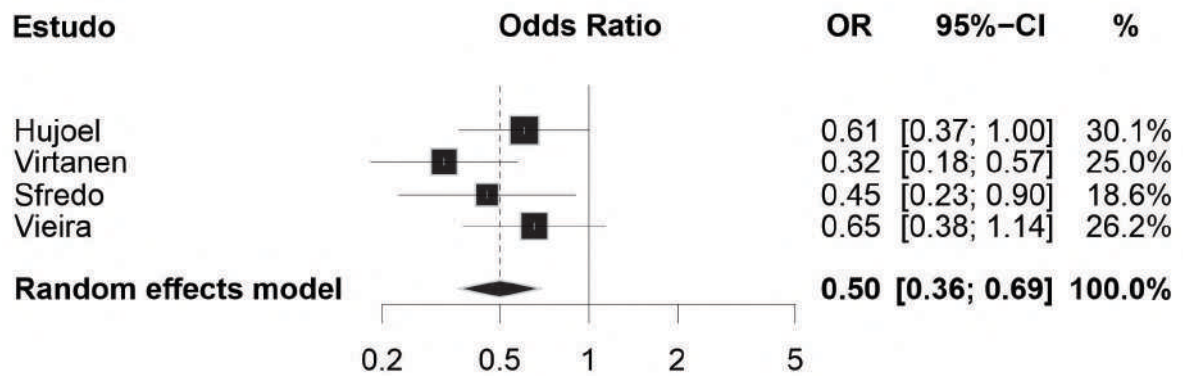


Figura 3 - Resultado geral da metanálise; OR (*Odds Ratio*); IC (Intervalo de Confiança 95%) dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.

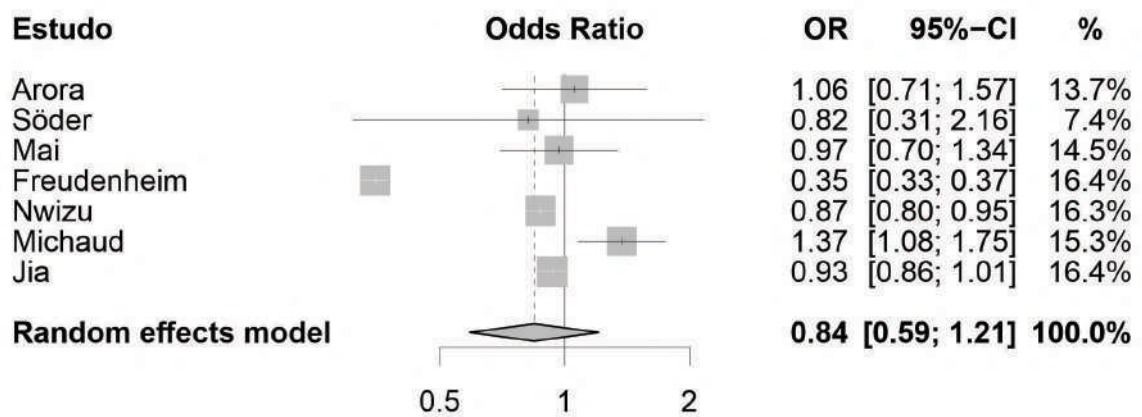


Figura 4 - Resultado geral da metanálise; OR (*Odds Ratio*); IC (Intervalo de Confiança 95%) dos estudos que não avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.

A **Figura 5** apresenta a inspeção visual através do gráfico *funnel plot* dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico ($I^2=20\%$). Observa-se uma menor heterogeneidade quando comparada à **Figura 6**, representada pela inspeção visual através do gráfico *funnel plot* dos estudos que não realizaram avaliação clínica odontológica ($I^2=99\%$).

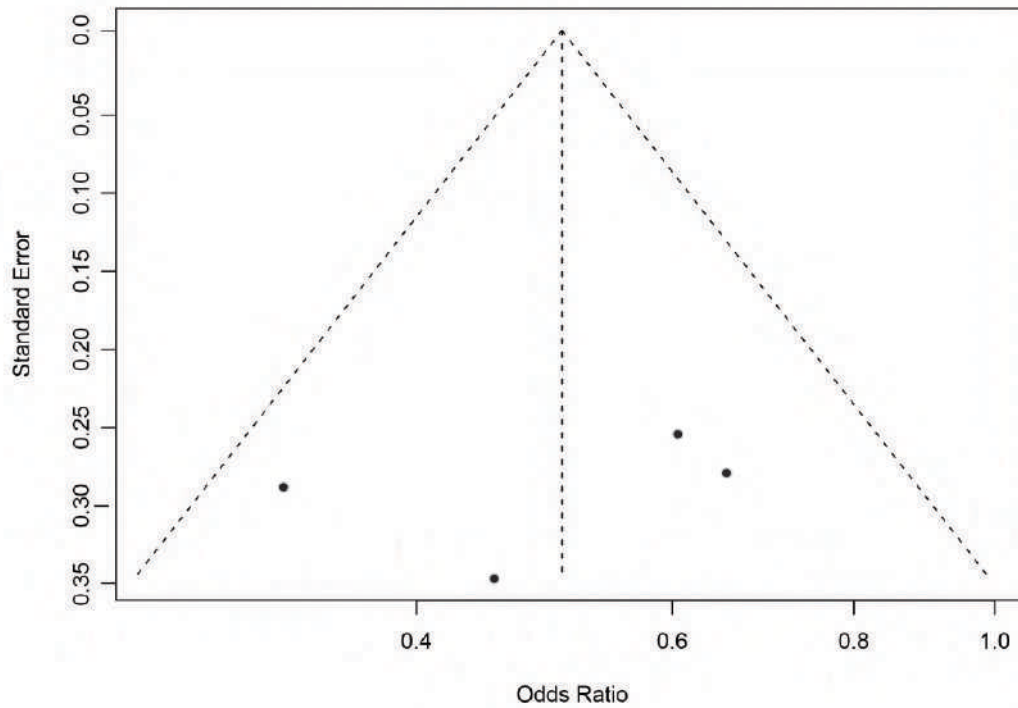


Figura 5 - Inspeção visual em *Funnel Plot* para avaliação do grau de viés entre os artigos selecionados na metanálise dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.

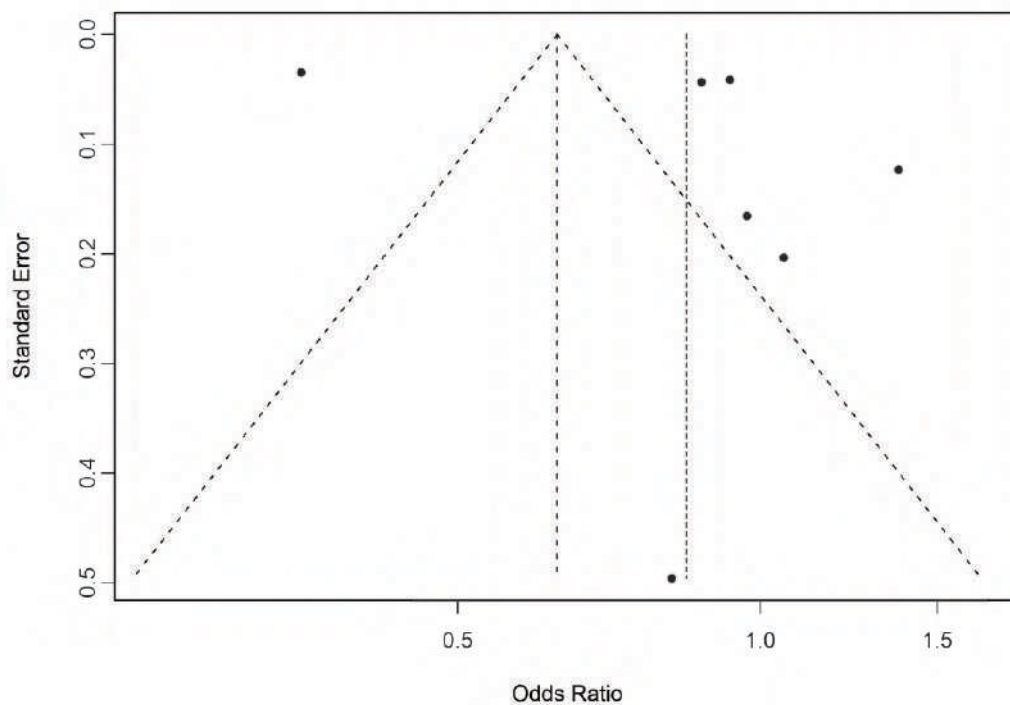


Figura 6 - Inspeção visual em *Funnel Plot* para avaliação do grau de viés entre os artigos selecionados na metanálise dos estudos que avaliaram a doença periodontal através de exame clínico odontológico.

5.2 Estudo Caso-Controle

A primeira etapa do estudo caso-controle trata-se da calibração inter observador. Para os exames, utilizou-se os parâmetros periodontais realizados por dois cirurgiões dentistas, sendo o pesquisador (WEP), cirurgião dentista, com experiência em diagnóstico clínico e mestrado em oncologia; e uma cirurgiã dentista com especialização e mestrado em periodontia e doutorado em oncologia (EMB). Para o cálculo do coeficiente de correlação intraclasse, foi utilizado o parâmetro NIC (Nível de inserção clínico) que se trata da distância entre a junção cimento esmalte e o fundo da bolsa periodontal, medida em milímetros.

Foram incluídos cinco pacientes em atendimento no departamento de prevenção do Hospital de Amor de Barretos – Fundação Pio XII no mês de janeiro de 2020. A média de idade das pacientes foi de 53,8 anos (desvio padrão 8,614), dois pacientes apresentaram diagnóstico oncológico de câncer de mama, sem tratamento prévio, e três pacientes não tinham diagnóstico oncológico. O processo de calibração obteve dados estatisticamente significativos [CCI = 0,874 (IC 95%: 0,854 – 0,891, $p < 0.001$)].

Foram coletados dados de 70 participantes de pesquisa por grupo, sendo um total de 140 participantes. Após a realização da análise estatística e pareamento dos grupos, foi necessário ajuste no número de participantes, resultando em 64 pacientes no grupo caso (pacientes com câncer de mama, sem tratamento prévio) e 64 pacientes no grupo controle (pacientes sem diagnóstico oncológico).

A **Tabela 5** apresenta a caracterização sociodemográfica dos participantes de pesquisa. A faixa acima de 56 anos de idade é representada por 34,4% (n=22) no grupo caso e 31,2% (n=20) no grupo controle. A média de idade foi de 53,6 anos DP=7,6. Quanto à escolaridade, a maior faixa educacional em ambos os grupos é de ensino médio incompleto ou completo.

Utilizou-se as variáveis idade, nível de escolaridade, renda familiar e tabagismo para pareamento entre os grupos. Selecionou-se apenas participantes de pesquisa que não trabalham com turnos variados de horários (ciclo circadiano). Dentre as variáveis de pareamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos mostrando que os grupos estão pareados.

Em ambos os grupos, a maioria das participantes entrevistadas não eram tabagistas ou ex-tabagistas. Na avaliação de categorização de IMC, o grupo controle foi composto por 7,8% (n=5) de participantes com obesidade, enquanto o grupo caso foi composto por 37,5% (n=24). Os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), portanto, essa variável foi selecionada para análise estatística de ajuste.

Tabela 5 – Caracterização sociodemográfica dos participantes de pesquisa

Variáveis	Características	Controle	Caso	Total	p-value
		n (%)	n (%)	N (%)	
Variáveis de pareamento					
Idade	40 a 55 anos	44 (68,8)	42 (65,6)	86 (67,2)	0.851
	≥ 56 anos	20 (31,2)	22 (34,4)	42 (32,8)	
Renda familiar ^A	0 a 2 salários mínimos	23 (35,9)	14 (21,9)	37 (28,9)	0.097
	>2 a 5 salários mínimos	31 (48,4)	43 (67,2)	74 (57,8)	
	>5 salários mínimos	10 (15,6)	7 (10,9)	17 (13,3)	
Educação	Educação primária completa/ incompleta	12 (18,8)	21 (32,8)	33 (25,8)	0.182
	Ensino médio completo/ incompleto	40 (62,5)	32 (50,0)	72 (56,3)	
	Educação superior completo/ incompleto	12 (18,8)	11 (17,2)	23 (18,0)	
Tabagista	Sim ^B	4 (6,2)	9 (14,1)	13 (10,2)	0.241
	Não	60 (93,8)	55 (85,9)	115 (89,8)	
Outras variáveis					
Estado civil	Solteira	13 (20,3)	14 (21,9)	27 (21,1)	0.680
	Casada/ União estável	46 (71,9)	43 (67,2)	89 (69,5)	
	Viúva	4 (6,3)	7 (10,9)	11 (8,6)	
	Divorciada	1 (1,6)	0	1 (0,8)	
Etnia	Branca	32 (50,0)	34 (53,1)	66 (51,6)	0.408
	Parda	17 (26,2)	21 (32,8)	38 (29,7)	
	Negra	15 (23,4)	9 (14,1)	24 (18,8)	
IMC ^C	Baixo peso ou Peso normal	34 (53,1)	20 (31,2)	54 (42,2)	<0.001
	Sobrepeso	25 (39,1)	20 (31,2)	45 (35,2)	
	Obesidade	5 (7,8)	24 (37,5)	29 (22,7)	
Climatério	Presente	12 (18,8)	11 (17,2)	23 (18,0)	>0,99
	Ausente	52 (81,2)	53 (82,8)	105 (82,0)	
Variável contínua					
Idade	Média± DP ^D	53,6±7,6	54,3±9,4	54,0±8,5	0.860
	Mínimo- Máximo	41 - 82	40-81	40-82	

^ARenda em salários mínimos brasileiros no período da coleta de dados.

^BTabagista ou Ex-Tabagista.

^CÍndice de Massa Corporal: Baixo peso ou normal <24,9; sobrepeso 25 a 29,9; Obesidade >30.

^DDP: Desvio Padrão.

Os dados relacionados à higienização bucal dos pacientes estão descritos na **Tabela 6**. A escovação dental diária foi relatada em 100% (n=64) dos pacientes em ambos os grupos, o que variou foi a frequência desta higienização, sendo 4 vezes ou mais apenas no grupo controle por 25% (n=16). Nos dois grupos, a maioria dos participantes relataram não utilizar fio/fita dental diariamente, não havendo diferença estatística entre os grupos (p=0,446).

Tabela 6 – Caracterização da higienização bucal dos participantes de pesquisa

Variáveis		Frequência				p valor
		Grupo Controle		Grupo Caso		
		n	%	n	%	
Escovação dental diária	Sim	64	100	64	100	>0,99
	Não	0	0	0	0	
Número de Escovação diária	1	4	6,3	22	34,4	<0,001
	2 a 3	44	68,7	42	65,6	
	≥ 4	16	25,0	0	0	
Uso de Fio/Fita Dental diária	Sim	11	17,2	7	10,9	0,446
	Não	53	82,8	57	89,1	
Uso de Enxaguante Bucal diário	Sim	21	32,8	8	12,5	0,010
	Não	43	67,2	56	87,5	

A **Tabela 7** apresenta média, mediana, valores mínimo e máximo do IPV, ISS e MPS dos grupos caso e controle. As três variáveis apresentaram dados diferentes estatisticamente significativos (p<0,001). Observa-se uma pior qualidade da saúde bucal dos pacientes do grupo caso; o IPV do grupo caso apresentou média 40,11 (dp=20,53) enquanto o grupo controle foi 22,2 (dp=14,7). A média do ISS do grupo caso foi de 19,87 (dp=6,55), enquanto a do grupo controle foi de 12,61 (dp=8,2). A média MPS do grupo caso apresenta 2,58 (dp=0,46), a do grupo controle apresenta 2,29 (dp=0,311). Na **Figura 6**, pode-se avaliar os dados através dos gráficos, e, assim, observa-se a diferença de média e quartis das variáveis analisadas.

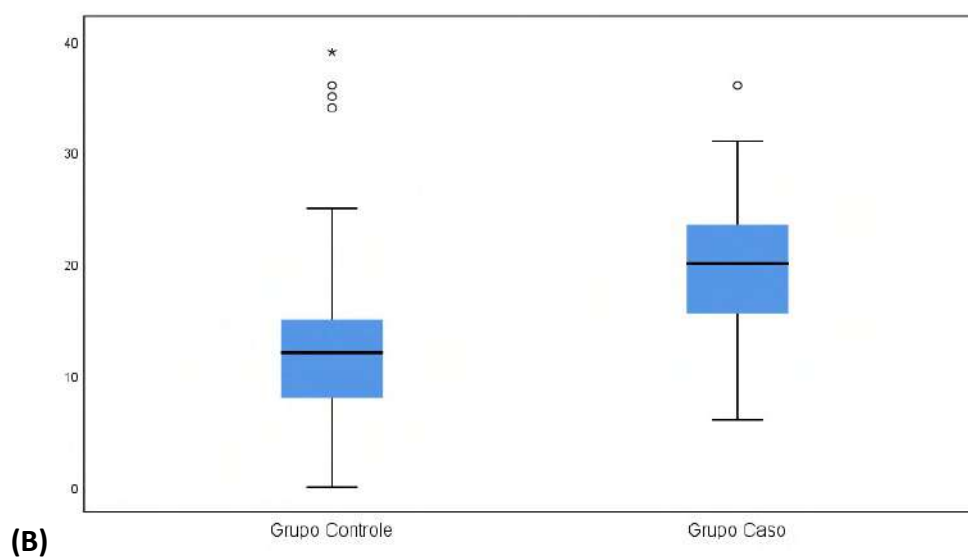
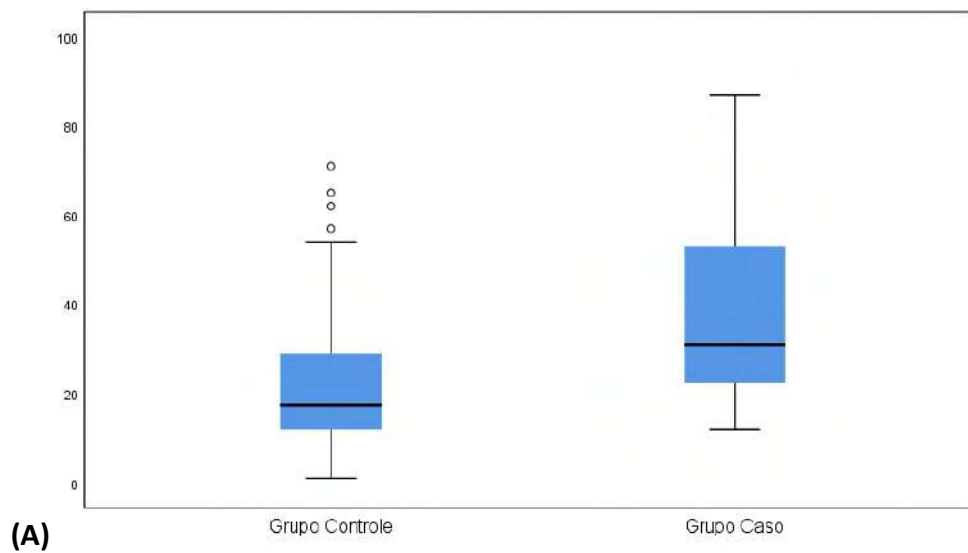
Tabela 7 – Média, mediana, valores mínimo e máximo do IPV, ISS e MPS.

Variáveis	Frequência						p valor
	Grupo Controle			Grupo Caso			
	Média (DP)	Mediana	Mínimo- Máximo	Média (DP)	Mediana	Mínimo- Máximo	
IPV*	22,2 (14,7)	16,0	1-71	40,11 (20,53)	35,0	12-87	<0,001
ISS**	12,61 (8,2)	11,5	0-39	19,87 (6,55)	21,0	6-36	<0,001
MPS***	2,29 (0,311)	2,25	1,8-3,25	2,58 (0,46)	2,49	1,45-3,59	<0,001

* IPV: Índice de placa visível.

** ISS: Índice de sangramento à sondagem.

*** MPS: Média da profundidade de sondagem.



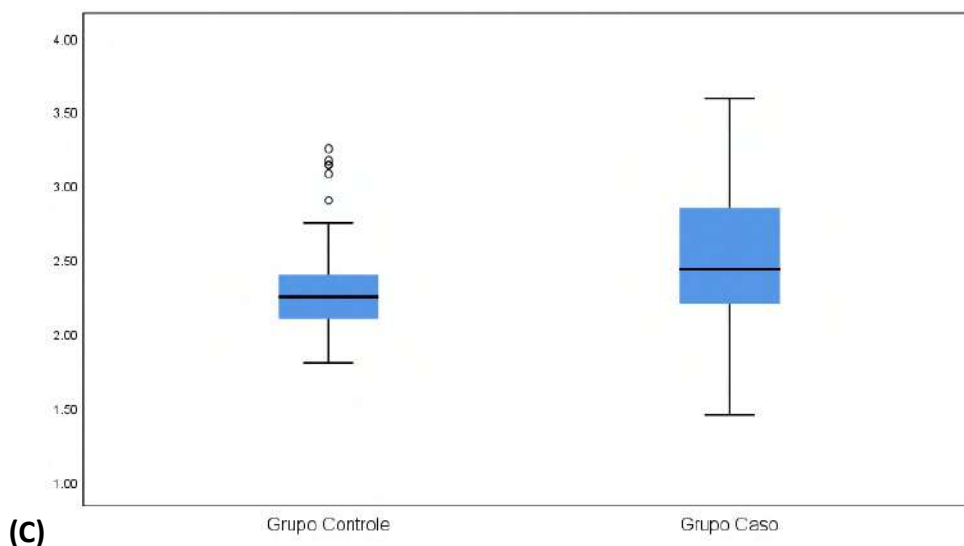


Figura 7 – Valores mínimo e máximo e intervalo interquartis dos índices avaliados, (A) IPV: Índice de placa visível, (B) ISS: Índice de sangramento à sondagem, (C) MPS: Média da profundidade de sondagem.

A **Tabela 8** apresenta a classificação da doença periodontal de acordo com a classificação da Academia Americana de Periodontia^{52, 83}. No grupo caso, 18,8% (n=12) dos participantes não apresentaram periodontite, enquanto 46,9% (n=30) dos participantes sem diagnóstico oncológico não apresentaram diagnóstico de periodontite. Ao avaliarmos a chance de risco de desenvolver doença periodontal, o OR de entre pacientes com periodontite moderada e sem periodontite foi de 4,107 (IC 95%: 1.599-10.548, p=0.003). Considerando os pacientes com periodontite severa e sem periodontite o OR foi de 10,417 (IC 95%: 3.418-31.750; p<0.001). Todos os grupos apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Utilizou-se a variável IMC para ajuste da variável de doença periodontal, os participantes de pesquisa com obesidade apresentaram diferença estatisticamente significativa (p=0,006) quando comparado a paciente com baixo peso ou peso normal (**Tabela 9**).

Tabela 8 – Caracterização da doença periodontal de acordo com a severidade

Variáveis	Categoria	Frequência				P value	OR	CI 95%	P value
		Grupo Controle		Grupo Caso					
		n	%	n	%				
Doença Periodontal	Sem periodontite	30	46.9	12	18.8	<0.001	ref.	-	-
	Periodontite leve	14	21.9	4	6.3		0.667	0.195-2.614	0.714
	Periodontite moderada	14	21.9	23	35.9		4.107	1.599-10.548	0.003
	Periodontite severa	6	9.4	25	39.1		10.417	3.418-31.750	<0.001
Doença Periodontal	Sem periodontite ou	44	68.7	16	25.0	<0.001	ref.	-	-
	Periodontite leve								
	Periodontite moderada ou Periodontite severa	20	31.3	48	75.0		6.600	3.043-14.316	<0.001

Tabela 9 – Caracterização da doença periodontal de acordo com a severidade e com variável de ajuste IMC

Variáveis	Categoria	Frequência				P value	OR	CI 95%	P value
		Grupo Controle		Grupo Caso					
		n	%	n	%				
Doença Periodontal	Sem periodontite	-	-	-	-	ref.	-	-	
	Periodontite leve	-	-	-	-	0.408	0.092-1.808	0.238	
	Periodontite moderada	-	-	-	-	3.516	1.256-9.840	0.017	
	Periodontite severa	-	-	-	-	8.947	2.607-30.705	<0.001	
IMC ^a	Baixo peso ou Normal	34	53.1	20	31.2	<0.001	ref.	-	-
	Sobrepeso	25	39.1	20	31.2		0.727	0.279-1.894	0.514
	Obesidade	5	7.8	24	37.5		6.407	1.716-23.921	0.006

6 DISCUSSÃO

6.1 Revisão Sistemática com Metanálise

A partir das leituras de estudos teóricos, nota-se que a doença periodontal tem sido associada a diversos sítios específicos de câncer, sendo os principais o câncer de pulmão⁶⁸, colorretal, uterino, próstata, pancreático⁶⁹, hematológico, geniturinário e mama⁷⁴.

Em outros estudos, é notável a diferença entre a quantidade e a presença das variáveis de ajuste observadas desde a ausência de ajustes até o uso de 14 variáveis de ajustes, sendo os principais idade, sexo, fumo, educação, raça, álcool, diabetes, localização geográfica, emprego, hipertensão, visita ao dentista, risco ocupacional, estado marital, perda dentária, consumo de vegetais, diabetes, havendo divergências em relação aos estudos e tipo de tumor⁹⁶⁻¹⁰², observando-se ajustes diferentes em função do estudo e tipo de tumor, havendo ajustes diferentes para tumores semelhantes. Muitas variáveis foram utilizadas nos ajustes (Tabela 3), sendo os principais idade, sexo e tabagismo.

Importante avaliar que a DP e o câncer de mama constituem-se de duas doenças complexas e multifatoriais, tornando-se, portanto, indispensável a remoção ou calibração do máximo de fatores de confusão, pois quando avalia-se o câncer de mama, a literatura apresenta uma série de fatores de risco já consolidados, tais como: obesidade, principalmente no período do climatério; exposição à radiação ionizante; aumento da expectativa de vida, patologia mais frequente em mulheres acima de 40 anos; exposição do estrogênio ao longo da vida reprodutiva, caracterizada principalmente por uma menarca precoce e menopausa tardia¹⁷; menor período de amamentação¹⁸; tabagismo¹⁹ e alcoolismo²⁰; utilização de métodos contraceptivos orais; e, por fim, reposição hormonal durante o período da menopausa²¹.

Outras patologias também podem estar associadas à doença periodontal, como já escritas na literatura, como aterosclerose, gravidez adversa, artrite reumatoide, pneumonia⁵³, doenças de Alzheimer⁵⁴, osteoporose, infecções e inflamação sistêmicas⁵⁵, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral isquêmico e doença vascular periférica^{89, 103, 104}.

A literatura apresenta outras metanálises que avaliaram a possível associação entre a DP e o câncer de mama^{55, 105, 106}, contudo, a heterogeneidade metodológica e o número de fatores de confusão descritos nos estudos, assim como o tempo de avaliação para coortes, desempenham fatores determinantes nas limitações dos resultados esperados. Neste sentido, o presente estudo propôs analisar os estudos publicados em dois grupos. Um grupo com estudos que realizaram avaliação clínica odontológica e outro grupo que avaliou a presença de doença periodontal através de dados autorrelatados, prontuários médicos ou exames radiográficos.

Dentre os 742 estudos coletados a priori, foram selecionados 15 estudos para revisão da literatura e 11 estudos para metanálise; apesar da maioria dos estudos apresentarem dados que associam a doença periodontal e o câncer de mama isso porque diversos fatores de confusão podem influenciar nos resultados. Em estudo de 2003, pesquisadores realizaram exame clínico odontológico, mas, não descreveram no estudo quais os exames que foram realizados e quais parâmetros utilizados para classificação da doença periodontal⁶⁷.

Dois pesquisadores apresentaram estudos comparando dados entre irmãos, sendo um estudo com 15.333 participantes, em que avaliou-se pacientes gêmeos a fim de identificar doença periodontal e possíveis causas genéticas, no entanto, diversas variáveis poderiam influenciar nos resultados, como idade, educação, emprego, número de irmãos, tabagismo, tabagismo do parceiro, alcoolismo, diabetes e índice de massa corporal¹⁰⁷. Em uma coorte prospectiva, também com irmãos, avaliaram 49.968 pacientes⁹⁰. Em ambos os estudos, a avaliação da doença periodontal foi através de autorrelato dos pacientes.

Em metanálise na qual pesquisadores avaliaram a associação da doença periodontal e o câncer, assim como avaliaram também a associação com a mortalidade, os achados corroboram com uma possível correlação entre as patologias apresentando um HR=1,26 (CI 1,11-1,43; 95%); entretanto, apontaram uma importante heterogeneidade nos estudos $I^2=75,8\%$. Quando avaliaram a mortalidade, apontaram HR=1,40 (CI 1,24-1,58, 95%, $p=0,718$), porém os estudos mostraram importante homogeneidade $I^2=0,0\%$ ¹⁰⁸.

Destaca-se que em pesquisas que realizaram avaliação clínica odontológica, houve associação positiva entre doença periodontal e câncer de mama^{67,32,109,77},

entretanto, apenas três descreveram a metodologia e os parâmetros clínicos utilizados^{32, 95, 110}.

Através da escala visual *funnel plot*, identificou-se heterogeneidade, com grau de viés entre os estudos selecionados, no grupo que não realizou avaliação clínica odontológica, obteve-se um $I^2=99\%$, enquanto no grupo com avaliação clínica odontológica, o resultado foi $I^2=20\%$. Os dados ainda apresentaram heterogeneidade importante em relação ao processo metodológico quando comparado ao estudo de 2018 que apresentou $I^2=17,6\%$ ¹⁰⁵.

Faz-se necessário mais pesquisas prospectivas e com critérios bem definidos frente à doença periodontal, controlando com potenciais fatores de confusão, visando rever o real impacto da associação entre a doença periodontal e o câncer de mama.

6.2 Estudo Caso-controle

No presente estudo caso-controle, avaliou-se a possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama em uma amostra de mulheres, brasileiras, adultas, antes do tratamento oncológico, comparado com mulheres brasileiras, adultas, sem diagnóstico oncológico, com resultado de mamografia negativa.

Estudos têm apontado que a associação da microbiota oral com a DP pode induzir a inflamação crônica no organismo, fato que faz com que esta inflamação possa ser associada também a diferentes estágios de desenvolvimento do câncer no organismo³⁶.

Por ser uma doença multifatorial, o câncer tem sido associado a patologias crônicas, relacionadas à inflamação e infecção^{51, 77, 111}. Tal processo inflamatório pode apresentar uma das respostas referentes ao desenvolvimento do câncer⁵¹. Entende-se que a disbiose determinada pela DP é fator predisponente para que o microrganismo acesse a corrente sanguínea atingindo órgãos e tecidos a distância, o que contribui para ocorrência de diversas patologias sistêmicas. Nesta linha, a disbiose pode ser responsável também pela produção de carcinógenos¹¹².

Corroborando o fator de que a disbiose está correlacionada às alterações sistêmicas, uma metanálise apontou informações de 10 estudos, na qual identificaram as espécies *Fusobacterium nucleatum* oral como um possível fator de risco no desenvolvimento do câncer de mama (HR 1,78, CI95%: 1,63-1,91; $I^2=41,39\%$; $p=0,02$);

da mesma forma quando avaliaram a DP de forma geral com o câncer de mama, também apontaram uma associação (HR 1,24; CI 1,01-1,30; 95%)¹¹³.

Sabe-se que a DP é uma patologia crônica e progressiva, sua manifestação inicial acontece através de inflamação gengival, que eventualmente pode progredir, afetando outros tecidos adjacentes, o que leva à reabsorção óssea. O processo acontece associado a uma série de microrganismos e processos inflamatórios que podem acometer não apenas a cavidade oral, mas todo o organismo⁷⁸. A padronização do método de diagnóstico da DP, bem como sua classificação, é de suma importância para avaliação entre grupos e entre estudos prévios que avaliaram tal associação. Estudos anteriores utilizam métodos de avaliação, assim como protocolos de classificação da DP, diferentes dos descritos pela *American Academy of Periodontology* (AAP)^{75, 114}.

Entretanto, a odontologia não possui uma única classificação padronizada para determinar a presença de doença periodontal, bem como sua severidade. A falta de padrão demonstra a dificuldade de avaliar e padronizar estudos que utilizam a DP como uma variável base, como vê-se nos casos da *American Dental Association* (ADA) e da AAP que empregam definições e critérios de classificação divergentes para PD⁶⁸. Outro fator importante na dificuldade de avaliação da DP, trata-se do próprio exame de sondagem periodontal, assim como a padronização e calibração dos pesquisadores que realizam o estudo.

Uma série de fatores influenciam na classificação, como a habilidade manual do profissional, material utilizado, dificuldade de visualização, dentre outras questões¹¹⁵, fazendo com que a classificação clínica apresente fatores de subjetividade na mensuração, uma vez que por se tratar de milímetros, a força empregada no instrumental pode alterar o resultado esperado. Como ferramenta para diminuir esta fonte potencial de variabilidade, o presente estudo realizou calibração interobservador durante a fase inicial de investigação com uma cirurgiã-dentista especialista e mestra em periodontia, posteriormente, recrutou um único cirurgião-dentista para conduzir todas as avaliações periodontais.

Várias metodologias foram utilizadas ao longo do tempo em estudos prévios que avaliaram a DP associada ao desenvolvimento e progressão tumoral^{15, 22}. Estudos utilizaram dados de DP autorrelatadas pelos participantes de pesquisa^{28, 29, 31}, dados de prontuários médicos e odontológicos¹¹⁶, exames clínicos e dados autorrelatados

associados⁷⁸, avaliação radiográfica, classificando a doença periodontal através da perda de dentes¹¹⁷, realização de grupos com diagnóstico clínico em um grupo e dados autorrelatados em outro grupo³², dados de repositórios nacionais com informações de prontuários médicos que mesclam dados de exames clínicos e dados autorrelatados¹¹⁸ e diagnóstico clínico com exame periodontal^{67, 109, 110, 119}.

Estudos prévios avaliaram tal associação por diversos anos, podendo ser elencado o estudo de Sodër et al (2011) que avaliou 1676 mulheres por 18 anos. Nesse trabalho, foi apresentado um OR 2,3 (IC 95%: 1,07-5,21), mostrando uma possível associação entre a DP e o câncer de mama, contudo, a classificação de doença periodontal foi através da perda de dentes molares inferiores. Em outro estudo, pesquisadores acompanharam as pacientes em média por 12,2 anos com o auxílio de tomadas radiográficas para avaliação da perda óssea alveolar, e não foi encontrada associação com o diagnóstico de câncer, seja geral ou câncer de mama¹²⁰.

Estudo europeu recentemente publicado utilizou dados de pacientes através de bases de dados governamentais categorizadas. Apesar de as análises serem substanciais quanto ao número de pacientes, com mais de 195mil casos-controle e 76mil pacientes com câncer de mama; contudo, os pesquisadores utilizaram dados públicos que continham informações de prontuários com exames clínicos periodontais, e dados autorrelatados, o que poderia comprometer a confiabilidade dos dados. Como resultado, os achados não apontaram associação entre a DP e o câncer de mama¹¹⁸.

No presente estudo, destaca-se, a realização do exame periodontal completo de todos os pacientes em ambos os grupos, permitindo caracterizar a presença e a severidade da DP. Além da realização do exame periodontal completo, a classificação da DP seguiu as diretrizes da AAP. Em todos os exames foram utilizados materiais padronizados, com auxílio de uma sonda periodontal modelo da Universidade da Carolina do Norte (Hu-Friedy®, Chicago, Estados Unidos).

Objetivou-se determinar as variáveis de pareamento para controle levando em consideração que estudos anteriores usaram esses dados como variáveis de ajuste^{32, 109, 114}. Em metanálise anterior, a presença de múltiplas variáveis de ajuste, incluindo idade, tabagismo, renda e entre outras, foi discutida. Embora as variáveis de ajuste sejam necessárias para controlar possíveis fatores de confusão, o aumento do número de variáveis usadas para ajuste pode levar a vários problemas na análise de dados¹⁰⁵. É

importante observar que embora estudos anteriores tenham usado essas variáveis como fatores de ajuste, a sua eficácia no controle de fatores de confusão pode variar dependendo da população estudada. Portanto, a presente pesquisa enfatiza a importância de avaliar a efetividade dessas variáveis em grupos com maior similaridade com a população estudada. Foram usadas variáveis previamente associadas à DP, como por exemplo, idade, renda, escolaridade e tabagismo.

Uma série de variáveis de ajuste foram empregadas em estudos prévios^{55, 121}, sendo a presença de até 14 variáveis de ajuste em suas metodologias^{28, 29, 36}. Sabe-se que em estudos de caso-controle, existem fatores de complicações para avaliação dos grupos e uma das grandes dificuldades é alcançar a correspondência máxima com características em ambos os grupos. Enquanto os demais trabalhos apresentam ampla gama de análises com variáveis de ajuste, este se diferencia pelo fato de igualar o máximo possível e usar apenas o IMC como variável de ajuste.

Uma das variáveis de pareamento utilizada no presente estudo foi o tabagismo; quando avaliado o estudo de Mai et al.¹¹⁷, foi detectado relação entre DP e risco de câncer de mama em mulheres tabagistas, mas em pacientes não fumantes não houve relação entre DP e aumento do risco do câncer. A correspondência em estudos de caso-controle é essencial para controlar os fatores de confusão e aumentar a validade dos resultados. No entanto, alcançar a correspondência máxima pode ser um desafio, especialmente ao lidar com um grande número de possíveis fatores de confusão. Em nosso estudo, busca-se, na presente tese, alcançar a correspondência máxima selecionando cuidadosamente casos e controles com base em várias características-chave, como idade, sexo e tabagismo, também emprega-se o IMC como única variável de ajuste.

Em uma coorte de 18 anos, foram avaliados mais de 1600 pacientes, na qual observaram que mulheres com perda de molar inferior e DP apresentavam 2,3 (IC 95% 1,07-5,21) chances maiores de câncer de mama³². Em outro estudo, com dados autorrelatados, pesquisadores avaliaram que mulheres com diagnóstico de periodontite tinham chances duas a três vezes maiores de câncer de mama do que mulheres sem periodontite, esses dados usaram o ajuste para variáveis^{119, 116}. Em estudo com a realização de exame periodontal, também houve resultado positivo de associação entre ambas as patologias¹¹⁰, assim como os dados deste estudo.

Em uma coorte de 7,2 anos com mais de 5mil participantes de pesquisa, avaliou-se que a DP está associada a um aumento do desenvolvimento do câncer de mama em torno de 17% em mulheres, quando avaliou-se os dados em homens, a associação não foi identificada¹²².

Como método de avaliar a associação entre a DP e o câncer de mama, um estudo caso-controle foi desenhado com a utilização de múltiplas variáveis, bem como a realização de exame clínico periodontal. Contudo, a correspondência completa de todas as variáveis não foi viável e observou-se que o grupo de câncer de mama no estudo exibiu um IMC mais alto, variável importante a ser considerada ao examinar a relação do paciente com DP¹²³.

Os dois grupos, casos e controles, foram selecionados no Hospital de Amor de Barretos, Fundação Pio XII, sendo os pacientes do grupo caso, diagnosticadas com câncer de mama, sem tratamento prévio, e as participantes do grupo controle sem doença oncológica, com a presença de mamografia negativa. Optou-se pelo recrutamento de ambos no hospital para que os pacientes do grupo controle tivessem o resultado da mamografia negativa, confirmado ausência de câncer de mama.

A realização de um estudo de caso-controle pareado de múltiplas variáveis de DP em mulheres diagnosticadas com câncer de mama antes do tratamento médico apresenta vários desafios. Neste estudo, foi realizado um exame periodontal clínico abrangente de toda a cavidade oral nos grupos caso e controle e empregada uma metodologia de correspondência no grupo controle. No entanto, mais estudos com tamanhos de amostra maiores e populações diversas são necessários para validar e melhorar a qualidade das análises aqui propostas. Esta tese tem algumas limitações relacionadas aos desafios de combinar múltiplas variáveis no desenho do estudo, o que requer alto grau de homogeneidade entre os grupos. Embora um único examinador tenha realizado o exame clínico de todos os participantes, o que aumenta a validade interna do estudo, reconhece-se o potencial de viés de memória diferencial entre os grupos.

6.3 Limitações do estudo

O presente estudo apresentou algumas limitações, como o potencial de confusão residual e a incapacidade de estabelecer causalidade devido à natureza dos estudos de

caso-controle. Em estudos posteriores, recomenda-se aumentar o tamanho da amostra de pacientes, bem como expandir as variáveis de pareamento. Para aumentar o tamanho da amostra e reduzir a duração do estudo, o exame periodontal pode ser realizado e apenas a variável presença ou ausência de doença periodontal e a gravidade da doença quando presente podem ser utilizadas nas análises estatísticas. Expandir as variáveis de correspondência em estudos de caso-controle pode ser um desafio devido ao grande número de potenciais fatores de confusão. No entanto, incluir o exame clínico periodontal como uma variável de correspondência pode controlar potenciais fatores de confusão e aumentar a validade dos resultados.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, nossos achados demonstram na revisão da literatura, em estudos que avaliou-se a doença periodontal de forma clínica, houve uma possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama; contudo, esta associação se mostrou mais fraca no grupo de estudos que não realizaram exame clínico odontológico. A heterogeneidade dos estudos apontam a necessidade da realização de uma pesquisa clínica com padronização metodológica, bem como, avaliação clínica abrangente.

No estudo clínico caso-controle, identificou-se um maior número de pacientes com DP ativa em pacientes com câncer de mama, sem tratamento prévio; quando comparada a mulheres com DP ativa sem diagnóstico oncológico.

REFERÊNCIAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of cancer: the next generation*. **Cell**. 2011;144(5):646-74.
2. INCA. *Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil*. [Internet] <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>2019; Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
3. Santos MdO, Lima FCdSd, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LMd, Cancela MdC. *Estimated Cancer Incidence in Brazil, 2023-2025*. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2023;69(1):e-213700.
4. WHO. *World Health Organization - Cancer Tomorrow*. [Internet]: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>; 2021 [cited Janeiro]; Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. **CA Cancer J Clin**. 2018;68(6):394-424.
6. Stewart WB, Kleihues P. *International Agency for Research on Cancer - IARC, W. World Cancer Report*. 2014.
7. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global cancer observatory: cancer today*. **Lyon, France: international agency for research on cancer**. 2018:1-6.
8. Tiezzi DG, Orlandini LF, Carrara HHA, Reis FJcd, Andrade JMd. *Current breast cancer screening scenario in Brazil*. **SciELO Brasil**; 2019. p. 633-5.
9. de Lourdes Oshiro M, Bergmann A, da Silva RG, da Costa KC, Travaim IEB, da Silva GB, Thuler LCS. *Câncer de mama avançado como evento sentinela para avaliação do programa de detecção precoce do câncer de mama no centro-oeste do Brasil*. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2014;60(1):15-23.
10. Ohl ICB, Ohl RIB, Chavaglia SRR, Goldman RE. *Public actions for control of breast cancer in Brazil: integrative review*. **Revista brasileira de enfermagem**. 2016;69:793-803.
11. Abeytunge S, Larson B, Peterson G, Morrow M, Rajadhyaksha M, Murray MP. *Evaluation of breast tissue with confocal strip-mosaicking microscopy: a test approach emulating pathology-like examination*. **J Biomed Opt**. 2017;22(3):34002.

12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. *Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy*. **Clin Cancer Res**. 2005;11(16):5678-85.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. *Molecular portraits of human breast tumours*. **Nature**. 2000;406(6797):747-52.
14. Cirqueira MB, Moreira MAR, Soares LR, Freitas-Júnior R. *Molecular subtypes of breast cancer*. **Feminina**. 2011;39(10).
15. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, Sofronis A, Gillett CE, Lakhani SR, Hanby A. *Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast*. **Histopathology**. 2006;49(1):22-34.
16. INCA. *Instituto Nacional do Câncer - Ações e Programas no Brasil - Controle do Câncer de Mama*. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_a_controle_cancer_mama. Acesso em: 14 jun. 2019. [Internet] 2014.
17. Ministério da Saúde (Br). *Instituto Nacional de Câncer (INCA). Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama*. Ministério da Saúde: INCA; 2010.
18. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. *Risk determination and prevention of breast cancer*. **Breast Cancer Res**. 2014;16(5):446.
19. Boyle P, Boffetta P. *Alcohol consumption and breast cancer risk*. **Breast Cancer Res**. 2009;11 Suppl 3:S3.
20. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, et al. *Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study*. **BMJ**. 2011;342:d1016.
21. Dall GV, Britt KL. *Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk*. **Front Oncol**. 2017;7:110.
22. López ARS, Hernández-Valero MA, Flores-Meza E, Campuzano-González M, Cárdenas-López A, Dolores-Velázquez R, et al. *Cáncer de mama y asociación trabajo nocturno: un estudio exploratorio entre mujeres mexicanas*. **Red de Posgrados en Salud en el Trabajo**. 2018.
23. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. *Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention*. **CA Cancer J Clin**. 2017;67(5):378-97.

24. Jian W, Shao K, Qin Q, Wang X, Song S, Wang X. *Clinical and genetic characterization of hereditary breast cancer in a Chinese population*. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**. 2017;15(19).
25. Wang H, Altemus J, Niazi F, Green H, Calhoun BC, Sturgis C, et al. *Breast tissue, oral and urinary microbiomes in breast cancer*. **Oncotarget**. 2017;8(50):88122-38.
26. Atsumi T, Singh R, Sabharwal L, Bando H, Meng J, Arima Y, et al. *Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology*. **Cancer Res**. 2014;74(1):8-14.
27. Coussens LM, Werb Z. *Inflammation and cancer*. **Nature**. 2002;420(6917):860-7.
28. Mishra P, Ambs S. *Metabolic Signatures of Human Breast Cancer*. **Mol Cell Oncol**. 2015;2(3).
29. Crosswell AD, Bower JE, Ganz PA. *Childhood adversity and inflammation in breast cancer survivors*. **Psychosom Med**. 2014;76(3):208-14.
30. Maccio A, Madeddu C. *The role of interleukin-6 in the evolution of ovarian cancer: clinical and prognostic implications--a review*. **J Mol Med (Berl)**. 2013;91(12):1355-68.
31. Suarez-Carmona M, Lesage J, Cataldo D, Gilles C. *EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression*. **Mol Oncol**. 2017;11(7):805-23.
32. Soder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Soder PO. *Periodontal disease may associate with breast cancer*. **Breast Cancer Res Treat**. 2011;127(2):497-502.
33. Vazquez FDL, Silva TB, Vieira RAdC, Da Costa AM, Scapulatempo C, Fregnani JHTG, et al. *Retrospective analysis of breast cancer prognosis among young and older women in a Brazilian cohort of 738 patients, 1985-2002*. **Oncology Letters**. 2016;12(6):4911-24.
34. Kornman KS. *Diagnostic and prognostic tests for oral diseases: practical applications*. **J Dent Educ**. 2005;69(5):498-508.
35. Tietze K, Dalpke A, Morath S, Mutters R, Heeg K, Nonnenmacher C. *Differences in innate immune responses upon stimulation with gram-positive and gram-negative bacteria*. **J Periodontal Res**. 2006;41(5):447-54.
36. Cheng R, Liu W, Zhang R, Feng Y, Bhowmick NA, Hu T. *Porphyromonas gingivalis-Derived Lipopolysaccharide Combines Hypoxia to Induce Caspase-1 Activation in Periodontitis*. **Front Cell Infect Microbiol**. 2017;7:474.

37. Tazawa PS, Bastos VEM, Dias RB, Naves RC, unes UdR, Ribeiro EDP. *Obesidade, um possível indicador de risco para a doença periodontal? [Obesity, a possible risk indicator for periodontal disease?]*. **Archives of Oral Research**. 2011;7(3):311-20.
38. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, et al. *Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease*. **J Intern Med**. 2008;263(6):644-52.
39. Moutsopoulos NM, Madianos PN. *Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections*. **Ann N Y Acad Sci**. 2006;1088:251-64.
40. Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, et al. *Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer*. **Infect Agent Cancer**. 2016;11:3.
41. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesin*. **Cell Host Microbe**. 2013;14(2):195-206.
42. Medline. Zuza EP, Barroso EM, Carrareto AL, Pires JR, Carlos IZ, Theodoro LH, Toledo BE. *The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy*. **J Periodontol**. 2011;82(5):676-82.
43. Kruger M, Hansen T, Kasaj A, Moergel M. *The Correlation between Chronic Periodontitis and Oral Cancer*. **Case Rep Dent**. 2013;2013:262410.
44. Fitzpatrick SG, Katz J. *The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature*. **J Dent**. 2010;38(2):83-95.
45. PubMed-not-MEDLINE. Pignatelli P, Nuccio F, Piattelli A, Curia MC. *The Role of Fusobacterium nucleatum in Oral and Colorectal Carcinogenesis*. **Microorganisms**. 2023;11(9).
46. PubMed-not-MEDLINE. Reitano E, de'Angelis N, Gavriilidis P, Gaiani F, Memeo R, Inchingolo R, et al. *Oral Bacterial Microbiota in Digestive Cancer Patients: A Systematic Review*. **Microorganisms**. 2021;9(12).
47. Medline. Nieminen MT, Listyarifah D, Hagstrom J, Haglund C, Grenier D, Nordstrom D, et al. *Treponema denticola chymotrypsin-like proteinase may contribute to orodigestive carcinogenesis through immunomodulation*. **Br J Cancer**. 2018;118(3):428-34.
48. Medline. Heikkila P, But A, Sorsa T, Haukka J. *Periodontitis and cancer mortality: Register-based cohort study of 68,273 adults in 10-year follow-up*. **Int J Cancer**. 2018;142(11):2244-53.

49. Loos BG. *Systemic markers of inflammation in periodontitis*. **J Periodontol**. 2005;76(11 Suppl):2106-15.
50. Hart TC, Atkinson JC. *Mendelian forms of periodontitis*. **Periodontol 2000**. 2007;45:95-112.
51. Sahingur SE, Yeudall WA. *Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer*. **Front Immunol**. 2015;6:214.
52. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. *Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012*. **J Periodontol**. 2015;86(5):611-22.
53. Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. *Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer*. **Adv Dent Res**. 2014;26(1):47-55.
54. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors*. **Sci Adv**. 2019;5(1):eaau3333.
55. Shao J, Wu L, Leng WD, Fang C, Zhu YJ, Jin YH, Zeng XT. *Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants*. **Front Oncol**. 2018;8:601.
56. PubMed-not-MEDLINE. Silva DNA, Casarin M, Monajemzadeh S, Bezerra BB, Lux R, Pirih FQ. *The Microbiome in Periodontitis and Diabetes*. **Front Oral Health**. 2022;3:859209.
57. Şçder B, Jin LJ, Klinge B, Şçder P. *Periodontitis and premature death: a 16-year longitudinal study in a Swedish urban population*. **J Periodont Res**. 2007;42:361–6.
58. Armitage GC, Research S, Therapy Committee of the American Academy of P. *Diagnosis of periodontal diseases*. **J Periodontol**. 2003;74(8):1237-47.
59. Castro ML, Trevisan GL, Junior MT. *O estado atual e os avanços no diagnóstico da doença periodontal e da cárie dentária [The current status and advances in the diagnosis of periodontal disease and dental caries]*. **Rev Assoc Paul Cir Dent**. 2016;70(4):358-62.
60. Botero JE, Bedoya E. *Determinants of periodontal diagnosis*. **Rev Clin Periodontia Implantol Rehabil Oral**. 2010;3(2):94-9.
61. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. *Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice*. **J Can Dent Assoc**. 2006;72(1):75-80.

62. Epstein JB, Murphy BA. *Late effects of cancer and cancer therapy on oral health and quality of life.* **J Mass Dent Soc.** 2010;59(3):22-7.
63. Taichman LS, Van Poznak CH, Inglehart MR. *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.** 2016;24(11):4815-24.
64. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. *Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment.* **CA Cancer J Clin.** 2001;51(5):290-315.
65. Mealey BL. *Periodontal implications: medically compromised patients.* **Ann Periodontol.** 1996;1(1):256-321.
66. Vargas-Villafuerte KR, Dantas FT, Messoria MR, Novaes AB, Jr., Grisi MF, Taba M, Jr., et al. *Preliminary Results of Non-Surgical Periodontal Treatment in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy.* **J Periodontol.** 2016;87(11):1268-77.
67. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. *An exploration of the periodontitis-cancer association.* **Ann Epidemiol.** 2003;13(5):312-6.
68. Tu YK, Galobardes B, Smith GD, McCarron P, Jeffreys M, Gilthorpe MS. *Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort.* **Heart.** 2007;93(9):1098-103.
69. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersenand NL, Mucci LA. *An Exploration of Shared Genetic Risk Factors Between Periodontal Disease and Cancers: A Prospective Co-Twin Study.* **Am J Epidemiol.** 2009;171:253-9.
70. Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Freudenheim JL, Andrews CA, Genco RJ, Wactawski-Wende J. *Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study.* **Cancer Causes Control.** 2016;27(2):217-28.
71. de Melo Beltrão L, Reis LR, Neto DFL. *Iatrogenias ortodônticas: revisão de literatura/Orthodontic iatrogeny: literature review.* **Brazilian Journal of Health Review.** 2019;2(6):5633-53.
72. Janson D, Caldas W, Janson G, Garib DG. *Comparação da alteração da altura da crista óssea entre adolescentes e adultos tratados ortodonticamente com extrações.* **Journal of Applied Oral Science.** 2017;25:s issue.
73. Pinto ERC. *ASSOCIAÇÃO ENTRE DISLIPIDEMIA, FUMO E PERDA ÓSSEA ALVEOLAR RADIOGRÁFICA EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA.* **PerioNews, São Paulo.** 2007;1(1):64-9.

74. Chung SD, Tsai MC, Huang CC, Kao LT, Chen CH. *A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer.* **Int J Clin Oncol.** 2016;21(2):219-23.
75. Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X, et al. *Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women.* **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2016;25(1):43-50.
76. Nwizu NN, Marshall JR, Moysich K, Genco RJ, Hovey KM, Mai X, et al. *Periodontal Disease and Incident Cancer Risk among Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Cohort.* **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2017;26(8):1255-65.
77. Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C, Moreira CHC. *Periodontitis and breast cancer: A case-control study.* **Community Dent Oral Epidemiol.** 2017;45(6):545-51.
78. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshi CE, Prizment AE, et al. *Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study.* **J Natl Cancer Inst.** 2018;110(8):843-54.
79. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* **J Clin Epidemiol.** 2009;62(10):1006-12.
80. Schlesselman JJ. *Case-Control Studies.* Hardcover, editor1982. 368 p.
81. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. *Prevention of Infective Endocarditis.* **Circulation.** 2007;116(15):1736-54.
82. *Periograma do Departamento de Periodonti - Universidade de Berna, Suíça.* [Internet] 2010; Available from: <http://www.periodontalchart-online.com/pt/#>.
83. Mascarenhas AK, Okunseri C, Dye B. *Burt and Eklund's Dentistry, Dental Practice, and the Community-E-Book: Elsevier Health Sciences;* 2020.
84. Ainamo J, Bay I. *Problems and proposals for recording gingivitis and plaque.* **International Dental Journal.** 1975; 25: 229-35.
85. Muhlemann HR, Son S. *Gingival sulcus bleeding--a leading symptom in initial gingivitis.* **Helv Odontol Acta.** 1971;15(2):107-13.

86. Armitage CG. *The complete periodontal examination*. **Periodontol** **2000**. 2004;34:22-33.
87. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO consultation on obesity*. Geneva: World Health Organization. 1998.
88. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. *Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument*. **ANZ J Surg**. 2003;73(9):712-6.
89. Gonzalez Navarro B, Pinto Sala X, Jane Salas E. *Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review*. **Med Clin (Barc)**. 2017;149(5):211-6.
90. Jia M, Wu Z, Vogtmann E, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP, Gierach GL. *The association between periodontal disease and breast cancer in a prospective cohort study*. **Cancer Prev Res (Phila)**. 2020.
91. Freudenheim JL, Millen AE, Wactawski-Wende J. *Periodontal Disease and Breast Cancer-Response*. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**. 2016;25(5):862-.
92. Jia M, Wu Z, Vogtmann E, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP, Gierach GL. *The association between periodontal disease and breast cancer in a prospective cohort study*. **Cancer Prevention Research**. 2020;13(12):1007-16.
93. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. *An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study*. **American journal of epidemiology**. 2010;171(2):253-9.
94. Babich H, Tipton DA. *In vitro cytotoxicity of bisphenol A to human gingival epithelial S-G cells*. **In Vitro & Molecular Toxicology-a Journal of Basic and Applied Research**. 1999;12(4):233-44.
95. da Costa Vieira RA, Pirola WE, Barroso EM, Gama RR, dos Santos Neto MF, de Lima MA, de Oliveira-Junior I. *ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND BREAST CANCER: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*. **Mastology**. 2021;31:12-.
96. Zeng XT, Xia LY, Zhang YG, Li S, Leng WD, Kwong JS. *Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies*. **J Periodontol**. 2016;87(10):1158-64.
97. Wang J, Yang X, Zou X, Zhang Y, Wang J, Wang Y. *Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. **J Periodontal Res**. 2020.

98. Ye L, Jiang Y, Liu W, Tao H. *Correlation between periodontal disease and oral cancer risk: A meta-analysis*. **J Cancer Res Ther**. 2016;12(Supplement):C237-C40.
99. Yao QW, Zhou DS, Peng HJ, Ji P, Liu DS. *Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis*. **Tumour Biol**. 2014;35(7):7073-7.
100. Zeng XT, Deng AP, Li C, Xia LY, Niu YM, Leng WD. *Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies*. **PLoS One**. 2013;8(10):e79017.
101. Maisonneuve P, Amar S, Lowenfels AB. *Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis*. **Ann Oncol**. 2017;28(5):985-95.
102. Yin XH, Wang YD, Luo H, Zhao K, Huang GL, Luo SY, et al. *Association between Tooth Loss and Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies*. **PLoS One**. 2016;11(3):e0149653.
103. Wang J, Geng X, Sun J, Zhang S, Yu W, Zhang X, Liu H. *The risk of periodontitis for peripheral vascular disease: a systematic review*. **Rev Cardiovasc Med**. 2019;20(2):81-9.
104. Leira Y, Seoane J, Blanco M, Rodriguez-Yanez M, Takkouche B, Blanco J, Castillo J. *Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis*. **Eur J Epidemiol**. 2017;32(1):43-53.
105. Shi T, Min M, Sun C, Zhang Y, Liang M, Sun Y. *Periodontal disease and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis of observational studies*. **Journal of clinical periodontology**. 2018;45(9):1025-33.
106. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Del Fabbro M, Francetti L. *Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis*. **PLoS One**. 2018;13(4):e0195683.
107. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. *An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study*. **Am J Epidemiol**. 2010;171(2):253-9.
108. Medline. Wang K, Zhang Z, Wang Z. *Assessment of the association between periodontal disease and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis*. **PeerJ**. 2022;10:e14320.
109. Virtanen E, Soder B, Andersson LC, Meurman JH, Soder PO. *History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden*. **Journal of Cancer**. 2014;5(2):79-85.
110. Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C, Moreira CHC. *Periodontitis and breast cancer: A case-control study*. **Community dentistry and oral epidemiology**. 2017;45(6):545-51.

111. Medline. Balkwill FR, Mantovani A. *Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities*. **Semin Cancer Biol**. 2012;22(1):33-40.
112. Medline. Vogtmann E, Goedert JJ. *Epidemiologic studies of the human microbiome and cancer*. **Br J Cancer**. 2016;114(3):237-42.
113. PubMed-not-MEDLINE. Gaba FI, Gonzalez RC, Martinez RG. *The Role of Oral Fusobacterium nucleatum in Female Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. **Int J Dent**. 2022;2022:1876275.
114. Jia M, Wu Z, Vogtmann E, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP, Gierach GL. *The Association Between Periodontal Disease and Breast Cancer in a Prospective Cohort Study* *Periodontal Disease and Breast Cancer*. **Cancer Prevention Research**. 2020;13(12):1007-16.
115. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. *Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis*. **Journal of periodontology**. 2012;83(12):1449-54.
116. Nwizu NN, Marshall JR, Moysich K, Genco RJ, Hovey KM, Mai X, et al. *Periodontal disease and incident cancer risk among postmenopausal women: results from the women's health initiative observational cohort*. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. 2017;26(8):1255-65.
117. Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Freudenheim JL, Andrews CA, Genco RJ, Wactawski-Wende J. *Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study*. **Cancer Causes & Control**. 2016;27:217-28.
118. Medline. Ding M, Zhang Z, Chen Z, Song J, Wang B, Jin F. *Association between periodontitis and breast cancer: two-sample Mendelian randomization study*. **Clin Oral Investig**. 2023;27(6):2843-9.
119. Chung S-D, Tsai M-C, Huang C-C, Kao L-T, Chen C-H. *A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer*. **International journal of clinical oncology**. 2016;21:219-23.
120. Embase Medline. Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Freudenheim JL, Andrews CA, Genco RJ, Wactawski-Wende J. *Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study*. **Cancer Causes and Control**. 2015;27(2):217-28.
121. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. *Periodontal diseases*. **Nat Rev Dis Primers**. 2017;3:17038.

122. Guven DC, Dizdar O, Akman AC, Berker E, Yekeduz E, Ceylan F, et al. *Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases*. **Turkish Journal of Medical Sciences**. 2019;49(3):826-31.

123. Zuza EC, Pires JR, de Almeida AA, Toledo BE, Guimaraes-Stabili MR, Junior CR, Barroso EM. *Evaluation of recurrence of periodontal disease after treatment in obese and normal weight patients: Two-year follow-up*. **Journal of Periodontology**. 2020;91(9):1123-31.

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO:

Doença periodontal como fator de risco para o câncer de mama. Estudo caso-controle.

PESQUISADORES:

William Eduardo Pirola; Dra Eliane Marçon Barroso; Dr Helio Massaiochi Tanimoto; Dr René Aloisio da Costa Vieira

O QUE É ESTE DOCUMENTO?

Você está sendo convidado(a) a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este documento é chamado de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir. Se for preciso, leve para a casa e leia este documento com os seus familiares ou outras pessoas que são de sua confiança.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

A realização deste estudo é muito importante, porque algumas pesquisas anteriores, de outros hospitais tem demonstrado que a saúde da boca pode interferir no aparecimento do câncer de mama. Portanto, precisamos realizar uma pesquisa para avaliar como está a saúde bucal dos pacientes antes de iniciar o tratamento oncológico. Também queremos avaliar a saúde bucal de um grupo de pessoas que não foram diagnosticadas com câncer, assim poderemos realizar uma comparação entre os grupos.

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?

Este estudo tem como objetivo avaliar a saúde bucal de pacientes que iniciarão o tratamento no hospital, e de pacientes que não foram diagnosticados com câncer. Faremos perguntas sobre fatores de risco para o câncer de mama e saúde bucal. Também realizaremos uma avaliação odontológica completa, para saber se você tem alguma inflamação na gengiva, se já teve alguma doença na gengiva no passado, qual a condição dos dentes. Associado a isto realizaremos um exame de imagem da boca, para avaliar a saúde dos ossos que suportam os dentes. Queremos analisar como está a saúde de toda a boca, gengiva, e dentes.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Durante esta pesquisa será realizado uma entrevista com preenchimento de um questionário com perguntas relacionadas a sua vida, como data de nascimento, cidade onde mora atualmente, renda familiar, fatores de risco para o câncer de mama, e fatores relacionados a saúde bucal. Depois realizaremos um exame bucal, sobre a higiene e saúde de seus dentes, gengiva e dos ossos da boca. Serão contados quantos dentes você possui, se algum deles tem alguma inflamação, se estão bem limpos e higienizados. Também vamos avaliar a saúde do osso que segura o dente. Para estes exames você será levado até o consultório odontológico, e todos os exames serão realizados sem a presença de outras pessoas, para que tenha privacidade. Depois vamos realizar um exame de radiografia bucal, que é um exame que podemos ver o osso que segura os dentes, e você será pesada e sua altura será medida. Estes exames são diagnósticos, e no caso de anormalidade que

necessite de tratamento, emitiremos um laudo para que você seja tratada por um dentista em sua cidade. A consulta odontológica que acontecerá durante esta pesquisa deverá demorar aproximadamente 30 minutos.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Os questionários não implicam em riscos, e as perguntas aplicadas, potencialmente não lhe trarão constrangimento, visto serem questões gerais. Todos os exames que iremos realizar, são exames de consultas odontológicas de rotina, portanto os riscos são pequenos, é possível que você sinta um desconforto enquanto estaremos avaliando a saúde de seus dentes, e depois precisará ficar sem se mexer durante a tomografia. Nós tomaremos todos os cuidados para que seus dados não sejam vistos por pessoas que não fazem parte do estudo, mas existe um risco baixo de que outras pessoas possam ver também.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Todas as pessoas que participarem deste estudo, receberão instrução de higiene oral de acordo com a necessidade. Caso você tenha a necessidade de algum procedimento odontológico de rotina, iremos te encaminhar ao serviço de saúde público odontológico. Caso você tenha alguma necessidade odontológica de urgência, nós iremos te encaminhar ao departamento de odontologia do hospital.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?

Este é um convite para que você participe do estudo. Mas caso você não queira participar, não tem problemas, seu tratamento continuará o mesmo, e não terá nenhuma modificação.

A PESQUISA PODE SER SUSPENSA?

O estudo somente poderá ser suspenso após a anuência do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP) e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se for o caso, que aprovou a realização da pesquisa, a menos que o encerramento se dê por razões de segurança. Nesse caso, o estudo poderá ser descontinuado sem prévia análise do CEP. Contudo, o pesquisador deve notificar o CEP e/ou a CONEP sobre a suspensão definitiva do estudo.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Você tem direito a:

- 1) Receber as informações do estudo de forma clara;
- 2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
- 3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
- 4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer problema para você;
- 5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
- 6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano decorrente do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
- 7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano decorrente do estudo;
- 8) Ser ressarcido pelos gastos que você e seu acompanhante tiverem por causa da participação na pesquisa, como por exemplo, transporte e alimentação, se for o caso;
- 9) Ter acesso aos resultados dos exames realizados durante o estudo, se for o caso;
- 10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
- 11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
- 12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;

- 13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (tel: (17) 3321-0347 ou (17) 3321-6600 - ramal 6647), email (cep@hcancerbarretos.com.br) carta (Rua Antenor Duarte Vilela, 1331, Instituto de Ensino e Pesquisa, 14784-057) ou pessoalmente. O horário de atendimento é de 2ª a 5ª feira, das 8h00 às 17h00, e 6ª feira, da 8h00 às 16h00. O horário de almoço é de 12h00 às 13h00.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?

Fale diretamente com o pesquisador responsável. As formas de contato estão abaixo:

Nome do pesquisador: William Eduardo Pirola; Dr René Aloisio da Costa Vieira; Dra Eliane Marçom Barroso.

Formas de contato:

- Telefone 17 3231 6600, ramal 6760, horário de atendimento de segunda a sexta feira das 8h as 18h

- E-mail wepirola@gmail.com

CAMPO DE ASSINATURAS

Nome por extenso do participante de pesquisa
ou do representante legal

Data

Assinatura

Nome por extenso do pesquisador

Data

Assinatura

Nome por extenso da testemunha imparcial
(para casos de analfabetos, semi-analfabetos
ou portadores de deficiência visual)

Data

Assinatura

ANEXO B – Questionário de Coleta de Dados Socioeconômicos, demográficos e clínicos

DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA. ESTUDO CASO-CONTROLE			
Dados sociodemográficos			
1	ID	1	
2	Grupo 0- Sem neoplasia; 1- Câncer de mama 2- câncer de pulmão	2	
3	Data de coleta DD/MM/AAAA	3	
4	Nome	4	
5	RH _____	5	
6	Data de nascimento DD/MM/AAAA	6	
7	Etnia 1 – Branco; 2 – Pardo; 3 – Negro; 4 – Indígena; 99 - Ignorado	7	
8	Estado civil 1- Solteiro(a); 2- Casado(a)/União estável; 3- Viúvo(a); 4- Divorciado(a); 99- Ignorado	8	
9	Escolaridade 0- Analfabeto; 1- Sabe ler e escrever; 2- Ensino fundamental incompleto; 3- Ensino fundamental completo; 4- Ensino médio incompleto; 5- Ensino médio completo; 6- Superior incompleto; 7- Superior completo; 8- Pós-graduação; 99- Ignorado	9	
10	Renda total 99- Ignorado	10	
11	Número de pessoas no domicílio 99- Ignorado	11	
12	Número de pessoas que contribuem para a renda 99- Ignorado	12	
13	Cidade Descrever; 99- Ignorado	13	
14	Estado Descrever; 99- Ignorado	14	
Dados Clínicos			
15	Data da consulta DD/MM/AAAA	15	
16	Tipo de câncer 0 - sem neoplasia; 1 - Mama CDI; 2 - Mama CDIS ; 3 - Mama CLI; 4 - mama-outro _____;	16	

	5 - Pulmão CEC; 6 - Pulmão adenocarcinoma; 7 - Pulmão oat-cell; 8 - Pulmão outro: _____		
17	Glicose Descrever	17	
18	Peso Kg	18	
19	Altura cm	19	
20	IMC 1- Até 18,4; 2- 18,5 a 24,9; 3- 25 a 29,9 4- 30 a 34,9; 5- 35 a 39,9; 6 – Acima de 40	20	
21	Circunferência Abdominal cm	21	
22	Circunferência Quadril cm	22	
23	História Prévia de CDI (Carcinoma Ductal Invasivo) 0- Não; 1- Sim; 88 – Não se aplica	23	
24	História Prévia de CDI (Carcinoma Ductal i situ) 0- Não; 1- Sim; 88 – Não se aplica	24	
25	História Prévia de CLIS (Carcinoma Lobular in situ) 0- Não; 1- Sim; 88 – Não se aplica	25	
26	História Prévia de Radioterapia por Hodgkin 0- Não; 1- Sim; 88 – Não se aplica	26	
27	Alteração genética BRCA1 ou BRCA2 Não; 1- Sim; 88 – Não se aplica	27	
28	Alteração genética que pode estar associada ao risco elevado de câncer de mama Não; 1- Sim; 88 – Não se aplica	28	
Fatores de Risco para Câncer de Mama			
29	Idade da Menarca Descrever	29	
30	Nulípara 0- Não; 1- Sim	30	
31	Idade do 1º filho nascido vivo Descrever; 88 – Não se aplica	31	
32	Menopausa 0 – Ausente; 1 - Presente	32	
33	Idade da Menopausa Descrever; 88 – Não se aplica	33	
34	Antecedente familiar 1º Grau com histórico de câncer 0 – Não; 1- Sim	34	
35	Número de familiares de 1º Grau com histórico de câncer Descrever; 888 – Não se aplica	35	
36	Mãe com histórico de câncer 0 – Não; 1- Sim	36	
37	Mãe com histórico de câncer – idade do diagnóstico Descrever; 888 – Não se aplica	37	
38	Irmã com histórico de câncer 0 – Não; 1- Sim	38	

39	Irmã com histórico de câncer – idade do diagnóstico Descrever; 888 – Não se aplica	39	
40	Filha com histórico de câncer 0 – Não; 1- Sim	40	
41	Filha com histórico de câncer – idade do diagnóstico Descrever; 888 – Não se aplica	41	
42	Avó Paterna com histórico de câncer 0 – Não; 1- Sim	42	
43	Avó Paterna com histórico de câncer – idade do diagnóstico Descrever; 888 – Não se aplica	43	
44	Avó Materna com histórico de câncer 0 – Não; 1- Sim	44	
45	Avó Materna com histórico de câncer – idade do diagnóstico Descrever; 888 – Não se aplica	45	
46	Tia Paterna com histórico de câncer (1) 0 – Não; 1- Sim	46	
47	Tia Paterna com histórico de câncer – idade do diagnóstico (1) Descrever; 888 – Não se aplica	47	
48	Tia Paterna com histórico de câncer (2) 0 – Não; 1- Sim	48	
49	Tia Paterna com histórico de câncer – idade do diagnóstico (2) Descrever; 888 – Não se aplica	49	
50	Tia Materna com histórico de câncer (1) 0 – Não; 1- Sim	50	
51	Tia Materna com histórico de câncer – idade do diagnóstico (1) Descrever; 888 – Não se aplica	51	
52	Tia Materna com histórico de câncer (2) 0 – Não; 1- Sim	52	
53	Tia Materna com histórico de câncer – idade do diagnóstico (2) Descrever; 888 – Não se aplica	53	
54	Antecedente familiar 1º Grau com histórico de Câncer de Mama 0 – Não; 1- Sim	54	
55	Antecedente familiar 2º Grau com histórico de Câncer de Mama 0 – Não; 1- Sim	55	
56	Menor idade do antecedente de 1º Grau com Câncer de Mama Descrever	56	
57	Biopsia prévia 0 – Não; 1- Sim	57	
58	Número de Biopsia(s) Prévia(s) Descrever; 888 – Não se aplica	58	
59	Resultado do Anatopatológico	59	

	<p>1- Hiperplasia sem atipia; 2- Hiperplasia atípica</p> <p>2- CLIS (Carcinoma Lobular in situ);</p> <p>88- Não se aplica</p>		
60	<p>Mamografia Prévia</p> <p>0 – Não; 1- Sim</p>	60	
61	<p>Mamografia Atual – Densidade Mamária Breast Imaging-Reporting and Data System (BIRADS)</p> <p>1 – Quase inteiramente adiposa; 2 – Densidade Fibrogranular dispersa; 3 – Heterogeneamente densa; 4 – Extremamente Densa; 5 – Desconhecido; 88 – Não se aplica; 99 - Ignorado</p>	61	
62	<p>Uso de TRH (Terapia de Reposição Hormonal)</p> <p>0 – Não; 1- Sim</p>	62	
63	<p>Tempo do uso de TRH</p> <p>Tempo em Meses; 8888 – Não se aplica</p>	63	
64	<p>Câncer de Mama Bilateral</p> <p>0 – Não; 1- Sim</p>	64	
65	<p>Câncer de ovário familiar</p> <p>0 – Não; 1- Sim</p>	65	
66	<p>Câncer de ovário familiar</p> <p>Grau de Parentesco; 88 – Não se aplica</p>	66	
67	<p>Câncer de ovário familiar</p> <p>Idade do parente no diagnóstico; 888 – Não se aplica</p>	67	
Breast Cancer Risk Assessment Tool - https://bcrisktool.cancer.gov/calculator.html			
68	<p>5 anos de risco de desenvolvimento de câncer – Risco Paciente</p> <p>Descrever %</p>	68	
69	<p>5 anos de risco de desenvolvimento de câncer – Risco Médio</p> <p>Descrever %</p>	69	
70	<p>Risco Vitalício de desenvolvimento de câncer – Risco Paciente</p> <p>Descrever %</p>	70	
71	<p>Risco Vitalício de desenvolvimento de câncer – Risco Médio</p> <p>Descrever %</p>	71	
IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool - http://www.ems-trials.org/riskevaluator/			
72	<p>Risco de Câncer em 10 anos – Pessoal</p> <p>Descrever %</p>	72	
73	<p>Risco de Câncer em 10 anos – População Geral</p> <p>Descrever %</p>	73	
74	<p>Risco Vitalício de Câncer – Pessoal</p> <p>Descrever %</p>	74	
75	<p>Risco Vitalício de Câncer – População Geral</p> <p>Descrever %</p>	75	

Fatores de Risco para Câncer de Pulmão			
76	Tabagista Atual 0 – Não; 1- Sim	76	
77	Tabagista Atual – Há quanto tempo Descrever (Anos e Meses)	77	
78	Tabagista (Ex-Fumante – Tempo maior que 6 meses) 0 – Não; 1- Sim; 88- Não se Aplica	78	
79	Se Tabagista, Quantos cigarros fuma por dia Descrever	79	
80	Tipo de Cigarro 1 – Industrializado com Filtro Tradicional; 3- Industrializado com Filtro e com Sabor; 4- Fumo/Palha – Sem filtro; 5- Fumo de Mascas; 5- Outro (Descrever); 88 – Não se aplica	80	
81	Fumante Passivo (Cônjuge é Fumante?) 0 – Não; 1- Sim	81	
82	Exposição contínua a Asbescos 0 – Não; 1- Sim	82	
83	Exposição contínua a Asbescos (Tempo) Descrever (Anos e Meses)	83	
Dados Clínicos Oraís			
84	Uso de Prótese Oral (Removível) 0-Não; 1-Sim	84	
85	Quando foi a última consulta odontológica Descrever	85	
86	Escovação dental diária 0-Não; 1-Sim	86	
87	Quantas vezes escova os dentes por dia Descrever	87	
88	Usa fio dental diariamente? 0-Não; 1-Sim	88	
89	Utiliza enxaguante bucal diariamente? 0-Não; 1-Sim	89	
90	Índice de Placa Visível (IPV) Descrever (%)	90	
91	Índice de Sangramento Gengival (ISG) Descrever (%)	91	
92	Sangramento a Sondagem Descrever (%)	92	
93	Índice CPO-D Descrever	93	
94	Quando foi a última consulta odontológica Descrever	94	
95	Motivo da Consulta Odontológica Descrever	95	
96	Finalizou o último tratamento odontológico? 0-Não; 1-Sim	96	
97	Número de Consultas Odontológicas nos últimos 5 anos Descrever	97	

Medicações Psiquiátricas			
98	Você tem depressão que necessite o uso de medicações? 0-Não; 1-Sim	98	
99	Qual medicação você faz uso - Em relação a Depressão Descrever	99	
100	Você tem algum problema psiquiátrico? 0-Não; 1-Sim	100	
101	Qual problema psiquiátrico você já foi diagnosticado? 0-Nenhum; 1-Distúrbio Bipolar; 2-Esquizofrenia 3-Transtorno do pânico; 4-Transtorno de ansiedade 5-Depressão Nervosa; 6-Outro	101	
102	Se foi diagnosticado com outro distúrbio psiquiátrico Descrever	102	
103	Você faz uso de alguma medicação relacionado ao problema psiquiátrico? 0-Não; 1-Sim	103	
104	Se faz uso de medicações relacionado ao problema psiquiátrico, qual medicação? 0-Nenhum; 1-Tranquilizantes maiores 2-Tranquilizantes menores; 3-Antidepressivos; 4-Sedativos e Hipnóticos; 5-Antiepiléticos	104	

Anexo C – Periograma - <http://www.periodontalchart-online.com/pt/>

zmk bern
Zahnmedizinische Kliniken
der Universität Bern



Departamento de Periodontia

PERIOGRAMA

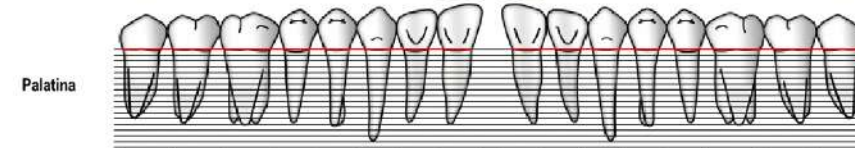
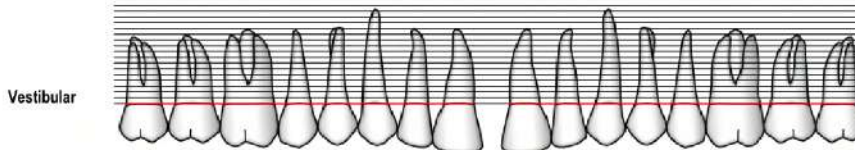
Data

UNIVERSITÄT
BERN

Paciente Sobrenome Nome Data de Nascimento

Exame Inicial Reavaliação Profissional

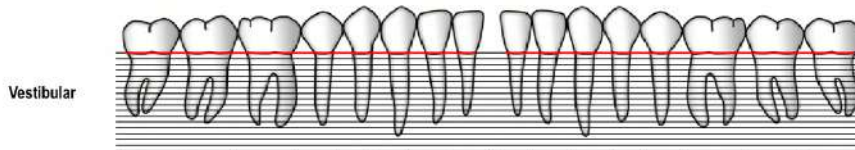
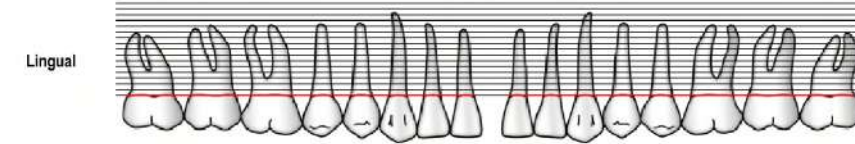
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Mobilidade	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Implante																
Furca																
Sangramento à sondagem																
Placa																
Margem gengival	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profundidade de sondagem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Margem gengival	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profundidade de sondagem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placa																
Sangramento à sondagem																
Furca																
Nota																

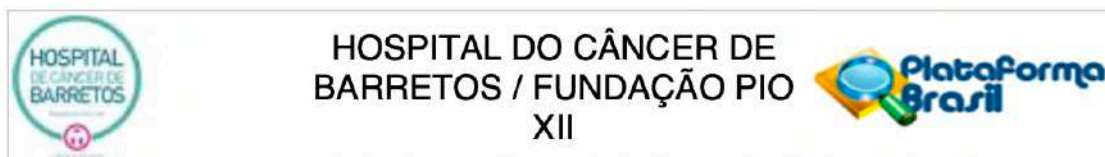
Média da profund. de sondagem = 0 mm Média do nível de inserção = 0 mm 0% Placa 0% Sangramento à sondagem

Nota																
Furca																
Sangramento à sondagem																
Placa																
Margem gengival	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profundidade de sondagem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



Margem gengival	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profundidade de sondagem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placa																
Sangramento à sondagem																
Furca																
Implante																
Mobilidade	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ANEXO E – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE

Pesquisador: René Aloisio da Costa Vieira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 08989019.9.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.462.635

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos denominados "apresentação do projeto", "objetivos" e "avaliação dos riscos e benefícios" foram retirados do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1389855_E1.pdf" (submetido na Plataforma Brasil em 01/07/2019):

RESUMO:

Introdução: Cada vez mais, câncer tem se tornado um problema de saúde pública, sendo previstos 15 milhões de novos casos até 2020, merecendo destaque no Brasil, o câncer de mama e pulmão, por representarem as duas principais causas de mortalidade por câncer. Suas causas são multifatoriais, havendo discussões frente a resposta imunológica e inflamatória. A doença periodontal é caracterizada como uma inflamação crônica associada a infecção, que está associada à inflamação crônica do organismo, havendo relatos de uma potencial correlação entre doença periodontal e câncer de mama. **Objetivo:** avaliar uma possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de um estudo caso-controle onde serão incluídos 483 pacientes divididos em três grupos, sendo 161 mulheres com, e 161 mulheres sem o diagnóstico de câncer de mama; e 161 mulheres com diagnóstico de câncer de pulmão. Serão avaliados dados socioeconômicos, clínicos e demográficos, e realizados exame orais, sendo Índice de Placa Visível, Índice de sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e índice de sangramento à sondagem. As participantes de pesquisa serão submetidas ao

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331		CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata		
UF: SP	Município: BARRETOS	
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600	E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

exame de a Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico e exames de parâmetros corporais. Deseja-se aprimorar o conhecimento sobre a possível associação entre doença periodontal e o câncer de mama.

INTRODUÇÃO:

1.1 Câncer de Mama O câncer é um problema de saúde pública, sendo que está atualmente ligado a mais de cem tipos de doenças conhecidas pela literatura, onde o processo de carcinogênese, consiste em uma série de fatores, como sustentação da proliferação celular, bloqueio dos supressores de crescimento, ativação de células metastáticas e invasoras, inativação do processo de morte celular, indução à angiogênese e resistência a morte celular¹. Excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre mulheres em todo o mundo, correspondendo a cerca de 28% de novos casos anualmente. Em 2018, são esperados mais de 59 mil novos casos da doença no Brasil². Mundialmente a incidência do câncer de mama chegou a mais de 2 milhões de novos casos³, espera-se ainda um aumento até 2020, chegando a 15 milhões de novos casos⁴. Existe uma grande heterogeneidade em relação a comportamentos e apresentações clínicas e morfológicas, respostas terapêuticas e assinaturas genéticas⁵. A grande variedade de subtipos moleculares do câncer de mama justifica esta grande variação da patologia⁶. Os tumores mamários podem iniciar sua proliferação celular através de diversas áreas, como lóbulos, ductos e tecidos intermediários⁷. O carcinoma ductal invasivo compreende entre 70 a 80% dos casos de pacientes com câncer de mama. Consiste em um tipo histológico de origem nos ductos lactíferos; sendo que sua maioria apresenta fenótipo luminal. Tais células tumorais rompem a membrana basal e conseguem infiltrar nos tecidos adjacentes. Em um segundo momento, as células tumorais possuem poder de metastização através do sistema linfático e sanguíneo⁸.

1.2 Fatores de Risco para o Câncer de Mama O câncer de mama apresenta relacionado à uma série de fatores de risco, tais como: obesidade, principalmente no período do climatério; exposição à radiação ionizante; aumento da expectativa de vida, sendo uma patologia mais frequente em mulheres acima de 40 anos; menarca precoce e menopausa tardia⁹; menor período de amamentação¹⁰; tabagismo¹¹ e alcoolismo¹². Além disso, existe associação com mutações genéticas como alterações nos genes do eixo BRCA1- BRCA2-p53-PALB2¹³. Contudo, mais da metade das mulheres diagnosticadas não apresentam fatores de risco conhecidos e descritos na literatura¹⁴. Um dos métodos de avaliação de risco para o desenvolvimento de câncer de mama mais utilizado trata-se do modelo de GAIL, desenvolvido a partir de um estudo da década de 70 através do BCDDP (Breast Cancer Detection anf demonstration Project); o modelo estatístico utiliza

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

dados como a idade da mulher no nascimento do primeiro filho vivo, idade da menarca, número de parentes de primeiro grau com câncer, biopsias prévias, dentre outros. A partir das respostas, é possível predizer o risco cumulativo percentual de desenvolver câncer de mama¹⁵. Outro estudo capaz de calcular a predisposição do desenvolvimento de câncer de mama é o IBIS (International Breast Cancer Intervention Study), são utilizados dados como critérios epidemiológicos, histórico familiar e hiperplasia atípica.

16.1.2 Câncer de Pulmão Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, em 2012, o câncer de pulmão passou a ocupar a segunda posição em mortalidade entre mulheres, e a primeira em homens decorrentes de alterações no estilo de vida populacional e aumento da expectativa de vida, com as recentes modificação demográfica, por consequência, aumento da poluição nas cidades, o câncer de pulmão apresentou um aumento no número de novos casos de quase 70% nos últimos anos². A Organização Mundial de Saúde, aponta que em 2020 o número de mortes por câncer de pulmão pode chegar a 10% de todas as mortes, ou 7,5 milhões de pessoas¹⁷. Pode-se considerar uma doença de idosos, uma vez que a maioria da população com a neoplasia possui 50 anos ou mais; e dados recentes apontam que tem sido cada vez mais frequente em mulheres, o que antes era considerado uma doença predominantemente masculina¹⁸. O câncer de pulmão possui diversos fatores de risco associados descritos na literatura, entre eles, a inalação de poluição, asbestos, arsênico, além de histórico familiar, exposição à radiação ionizante, depressão do sistema imunológico, lúpus eritematoso, e o fator com maior importância para o desenvolvimento da doença, o tabagismo¹⁹; uma vez que o câncer de pulmão possui uma associação com o aumento e o tempo prolongado de exposição aos diferentes fatores de risco, o envelhecimento populacional se torna um fator importante a ser considerado²⁰.

1.3 Inflamação e Câncer O desenvolvimento, progressão e prognóstico do câncer possui interação com o processo de inflamação crônica do organismo²¹. A região peritumoral é acometida por uma série de alterações estruturais e funcionais, proteínas essenciais do controle do ciclo celular são modificados, assim como pode haver uma alteração metabólica. Tais modificações além de darem suporte à proliferação de células tumorais, ainda alteram células vizinhas com maior vascularização, inibição de resposta imune local e inflamação²². Em estudo com pacientes com câncer de mama em atividade, ou pós tratamento, associaram uma pior resposta prognóstica em pacientes com elevação dos níveis de Interleucina-6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR), ligados também a uma redução da expectativa de vida, elevação de recidiva e sintomas como fadiga²³. Diversas neoplasias malignas apresentam algum processo inflamatório, como por exemplo: colite ulcerativa, infecção pelo vírus da hepatite B ou C, cirrose alcoólica, dentre outras. Contudo, mesmo tumores que não possuem base inflamatória, como os tumores de

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

ovário e mama, possuem algum mecanismo inflamatórios relacionados; sendo que tais mecanismos podem estar correlacionados a diversas fases dos tumores, como desenvolvimento, crescimento e invasão tumoral²⁴. A obesidade tem crescido substancialmente desde a década de 90²⁵. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, caracteriza-se obesidade o acúmulo excessivo de gordura no organismo, o que pode ser aferido através do Índice de Massa Corporal (IMC); sendo classificados em abaixo do peso pacientes com IMC abaixo de 18,5 kg/m²; peso normal em pacientes entre 18,5 a 24,9kg/m²; acima do peso em pacientes com 25 a 29,9kg/m² e obesos em pacientes com IMC acima de 30kg/m²²⁶. 1.4 Doença periodontal A doença periodontal é caracterizada como uma inflamação crônica associada a infecção, o que acarreta destruição do osso de suporte do elemento dental, podendo, em casos mais graves levar a perda do dente²⁷. Apesar da doença periodontal estar fortemente associada a microbiota oral, outros microrganismos como Porphyromonas gengival, Bacteroides forsythus, Actinobacillus, Actinomycetemcomitans, e algumas cepas de espiroquetas, fazem parte do processo patológico em pacientes adultos²⁸. Comumente os processos inflamatórios do organismo apresentam um microrganismo causador; contudo, a doença periodontal possui uma série de bactérias associadas²⁹. A doença periodontal é caracterizada etiológicamente por dois fatores muito importantes, sendo o hospedeiro susceptível e a presença de bactérias patogênicas com disponibilidade de substrato. Quando se inicia o processo de destruição dos tecidos gengivais e periodontais, acontece a liberação de enzimas líticas e produtos citotóxicos. Conseqüentemente, é desencadeado uma série de reações imunes do organismo o que libera a migração de leucócitos para a área afetada. Deve-se levar em consideração que o prognóstico da doença periodontal pode ter grande interferência de fatores locais, sistêmicos e genéticos ³⁰. Os processos inflamatórios que envolvem o a doença periodontal associados à inflamação crônica do organismo, tem despertado a ciência para estudos relacionados às associações de infecção crônica e inflamação com o câncer³¹. Outros autores acreditam que este processo inflamatório crônico é um grande fator de risco para ambas doenças³². Após medidas preventivas de higiene oral, o quadro inflamatório e infeccioso da doença gengival (gingivite) se torna reversível. Contudo, quando gengivite se agrava e acomete os tecidos periodontais de suporte dental, caracteriza-se "periodontite", nestes casos, acontece uma ruptura de tais ligamentos de suporte entre osso e dente. Com a ruptura desta junção, cria-se um espaço biológico com ulceração e migração do epitélio, lesionando a interface tecido-dente, denominado "Bolsa periodontal". Quando a bolsa periodontal se agrava, existe um processo de reabsorção óssea associado, o que leva a perda da estabilidade dental³³. A doença periodontal é uma patologia de evolução lenta e progressiva; uma vez instalada na cavidade oral, se torna ativa

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

através da presença de substrato, microrganismos e seus produtos. Em associação a evolução inflamatória da gengivite, e posteriormente da periodontite, existe uma capacidade de promover a destruição dos tecidos locais, ou ainda, acometerem alterações a distância através de mediadores químicos envolvidos³⁴. Dados recentes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dos Estados Unidos revelaram que 46% da população adulta americana (67 milhões) são portadores de periodontite³⁵. Em linhas gerais, a cárie dental e a DP são infecções com grande carga bacteriana, portanto, pacientes com perda dental podem ter sofrido em algum momento uma importante infecção local e sistêmica²⁷. No início do ano 2000, estudo epidemiológico relatou uma associação de morte prematura por doenças cardiovasculares, neoplasias malignas e doenças do sistema digestivo, em pacientes jovens com DP em atividade e/ou molares perdidos³⁶. Posteriormente, outro estudo, relatou uma possível associação da DP crônica em pacientes com câncer de mama.

1.5 Diagnóstico da Doença Periodontal

O diagnóstico da doença periodontal pode ser realizado através de alguns procedimentos de exames clínicos como a presença de sinais inflamatórios, como o sangramento após a sondagem; profundidade de sondagem com perda de inserção clínica; história clínica de perda dental após mobilidade dental severa; presença de mobilidade dental; dor associada a sangramento durante escovação e presença de biofilme dental³⁷. Portanto, o diagnóstico clínico compreende análise da condição de higiene oral através da presença de placa bacteriana, parâmetros de profundidade de sondagem, índice gengival através da presença de sangramento espontâneo e/ou sangramento à sondagem com perda de inserção clínica³⁸. Exames de imagem também auxiliam no diagnóstico, planejamento e prognóstico da doença, as radiografias periapicais tem sido amplamente utilizadas para análise da perda óssea, onde são analisadas imagens com radiopacidade principalmente em regiões de corticais e cristas ósseas. Quando se analisa imagens radiográficas, pode-se classificar a perda óssea em três estágios, a perda óssea em até 1/3 da raiz como leve, 2/3 moderada e quando a imagem se aproxima do ápice, severa³⁹. A literatura aponta que o diagnóstico da doença periodontal se completa com a realização das tomadas radiográficas periapicais, e panorâmica, contudo, com o advento da tomografia computadorizada (TC), as imagens se tornaram muito mais precisas⁴⁰.

1.6 Câncer e Saúde Oral

O quimio e/ou radioterapia são modalidades que não distinguem células normais do organismos das células tumorais, e podem acarretar uma série de fatores e complicações. Sabe-se que a condição de saúde oral do paciente está intimamente ligada a condição de saúde sistêmica⁴¹. Os efeitos secundários do tratamento oncológico na cavidade oral são diversos, por exemplo: xerostomia, cárie de radiação, hipersalivação, mucosite oral quimio e radioinduzida, osteonecrose associado a bisfosfonato, osteorradionecros; tais alterações

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

podem ainda estar associadas ao sangramento gengival, bem como gengivite e periodontite⁴². Quando se trata exclusivamente de quimioterapia antineoplásica existe uma associação a uma série de fatores inflamatórios dos tecidos, bem como os periodontais, e mucosa oral. A droga possui efeitos celulares específicos, e podem estar ligado a estomatotoxicidade indireta nas células⁴³, principalmente nas células da mucosa oral ⁴⁴. O efeito da quimioterapia pode ainda agravar infecções periodontais pré-existentes, uma vez que ocorre a diminuição da renovação celular⁴⁵. Desde o início dos anos 2000, diversos estudos epidemiológicos tem traçado metodologias de associação entre a doença periodontal e o câncer, como é o caso de pesquisas da National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES), em estudo retrospectivo de 2003, foi encontrada associação positiva entre pior qualidade da higiene oral, e aumento do câncer (OR=1,55; IC95%), neste estudo, avaliou-se a condição de saúde oral de 11.328 pacientes entre os anos de 1971 a 1975; sendo classificados em quatro grupos: desdentados (2.671 pacientes); sem doença periodontal (3.962 pacientes); gengivite (2.603 pacientes) e periodontite (2.092 pacientes); os participantes diagnosticados com periodontite, apresentam maior associação de morte por câncer, sendo a topografia pulmonar a predominante ⁴⁶. Em estudo de 2007, observou-se uma associação significativa entre a perda de elementos dentais e câncer de pulmão em um estudo de coorte com 12.223 participantes, contudo, o estudo analisou dados de pacientes até 30 anos de idade ⁴⁷. Em recente estudo de metanálise, relacionando o câncer e a doença periodontal, foram analisados estudos de coorte envolvendo mais de 321mil participantes de pesquisa, onde concluiu-se que pode haver uma associação entre ambas doenças, com maior predisposição ao câncer de pulmão, sendo uma maior predisposição para o sexo feminino⁴⁸. Em um estudo de coorte americano também foi encontrado uma possível relação de aumento do câncer de pulmão e colorretal em pacientes diagnosticados com doença periodontal⁴⁹. Em 2011, outro estudo avaliou 3.273 pacientes com idade entre 30 a 40 anos em tratamento de câncer de mama; identificou-se uma associação significativa entre a doença periodontal crônica através da perda dos dentes molares e o câncer de mama; o estudo apresentou ainda um aumento na porcentagem de pacientes com doença periodontal de acordo com o aumento da idade dos participantes, sendo uma média de 9,8% de doença periodontal em pacientes com 31 anos, e 25,6% em pacientes com 40 anos. No mesmo estudo, identificou-se um odds ratio de 2,36 como fator de risco para câncer de mama em indivíduos com perda dental. Relatou-se ainda que tanto a perda dental, quanto a doença periodontal associou-se à predisposição ao câncer de mama ²⁷. Posteriormente, em 2016, em um estudo autorrelatado sobre o diagnóstico de doença periodontal, foi identificado uma associação positiva. Apesar da limitação do estudo em obter dados sobre a saúde oral dos

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

pacientes, o estudo contou com mais de 73mil participantes⁵⁰. Há de ser destacar que muitos pacientes portadores de câncer também são portadores de doença periodontal (Periodontite) o que requer a atenção mundial dos pesquisadores e clínicos. Desta forma a relação doença periodontal e câncer é ainda muito pouco explorada, os estudos encontrados não são conclusivos e, por esta razão, estudos devem ser continuamente apresentados para contribuir com o tema proporcionando sustentação científica para a criação novas condutas de prevenção e tratamento do câncer. Observa-se uma possível associação em relação ao câncer de uma maneira geral, sendo maior os relatos em relação ao câncer de pulmão, em relação ao câncer de mama. Fato é que geralmente o câncer de pulmão encontra-se associado ao tabagismo e diversos fatores de risco podem confundir os resultados. Considerando que os fatores de risco para o câncer de mama e pulmão são diversos, e deseja-se aprimorar o conhecimento sobre a possível associação entre doença periodontal e o câncer de mama, a realização de um estudo caso-controle avaliando pacientes com câncer de mama e pacientes normais nos permitiria melhor entender esta questão. Porém, visto a associação de doença periodontal e o câncer de pulmão, nos permitiria melhor entender se a associação é com o câncer, câncer de mama e pulmão ou ambos, sendo que a utilização de um segundo controle com pacientes do sexo feminino portadoras de câncer de pulmão, representaria um bom modelo de segundo grupo controle.

HIPÓTESE:

Estudos recente tem apresentado uma possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama. Acredita-se que exista essa associação, sendo a doença periodontal como um fator de risco para o câncer de mama.

METODOLOGIA:

4.5 Coleta de dados Os pacientes serão selecionados por conveniência pelo pesquisador, e convidados a participar do estudo, após aceite e assinatura do TCLE (Anexo 1) em duas vias, os participantes de pesquisa serão encaminhados ao departamento de Odontologia da instituição para coleta de dados. Será aplicado um questionário epidemiológico, avaliando fatores de risco associados ao câncer de mama e pulmão (Anexo 2). Será realizado exame intrabucal para avaliação dos índices mencionados utilizando o instrumento Periodontalchart-online.com/pt da Universidade de Berna, Suíça⁵⁴ (Anexo 3) para coleta de dados e armazenamento. Os dados coletados dos 5 primeiros participantes de pesquisa incluídos no estudo serão avaliados para realização da calibração inter avaliador em relação aos parâmetros clínicos periodontais. Serão

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

utilizados os dados coletados pelo pesquisador, e por um profissional da saúde com experiência e titulação em periodontia; espera-se um grau de concordância acima de 80%. A avaliação oral dos pacientes será realizada por um único pesquisador, cirurgião dentista, com domínio da aplicação dos índices periodontais; bem como experiência no tratamento de pacientes oncológicos. Após coleta de dados os pacientes receberão instrução de higiene oral de acordo com sua necessidade. Em casos de identificação de necessidade de tratamento odontológico de urgência/emergência (dor, abscesso periodontal, abscesso periapical, colagem de fragmentos, alveolite e hemorragia) o paciente será encaminhado ao departamento de odontologia do Hospital de Câncer de Barretos para tratamento. Os pacientes que apresentarem necessidade de tratamento que não caracterize urgência/emergência descritos anteriormente, serão encaminhados, por escrito, à Secretaria de Saúde do município, para agendamento e tratamento. Será realizado medição de peso e altura do paciente para índice IMC. Serão realizadas também coleta de dados socioeconômicos, clínicos e demográficos do paciente, através de entrevista e/ou consulta em prontuário médico.

4.5.1 Parâmetros Periodontais Os índices periodontais serão mensurados com auxílio de uma sonda periodontal modelo da Universidade da Carolina do Norte (Hu-Friedy, Chicago, Estados Unidos) graduada em 2-4-6-8-10-15mm, e deverá ser posicionada paralela ao longo eixo do dente em cada sítio a ser mensurado. As medidas deverão ser arredondadas para o milímetro inferior, de acordo com diretrizes da Academia Americana de Periodontia (AAP)³⁵. Os dados serão descritos no Anexo 3. Serão considerados os graus de doença periodontal de acordo com os parâmetros descritos pela AAP³⁵.

4.5.1.1 Índice de Placa Visível (IPV) Será realizado secagem dos elementos dentais com jatos de ar e posteriormente poderá ser feita a avaliação de presença de placa bacteriana visível⁵⁵. Será avaliada a presença de placa a olho nú no terço cervical dos dentes presentes em 6 pontos do elemento dental, sendo: mesiovestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual/palatina, médio-lingual/palatina e disto-palatina/lingual. Será descrito no Anexo 3 a presença ou ausência de placa bacteriana visível em cada ponto. Os valores serão mensurados em porcentagem de sítios com presença de placa visível através da equação: $IPV = 100 \times \frac{\text{Número de Sítios com Placa Visível}}{\text{Número de dentes}}$

4.5.1.2 Índice de Sangramento gengival (ISG) A sonda milimetrada será inserida levemente no sulco gengival com uma inclinação média de 45°, devendo ser movida contornando toda a superfície dental de distal a mesial, tanto na face vestibular, quanto na face palatina/lingual⁵⁵. Será descrito a presença ou ausência de sangramento a sondagem de margem gengival no Anexo 4. A presença de sangramento em margem gengival pode ser considerado sinal patognomônico da doença gengivite⁵⁶. O escore relacionado ao ISG será dado em porcentagem de pontos sangrantes, levando em consideração 4

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

pontos por dente, de acordo com a equação: ISG = 100 x Número de pontos sangrantes / Número de

CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

4.4 Critérios de elegibilidade 4.4.1 Critérios de inclusão (Câncer de Mama) 4.4.1.1 Grupo Caso Possuir mais de 40 anos de idade; Sexo feminino; Diagnóstico de câncer de mama, a partir do estadio I, sem tratamento oncológico prévio; Ciente do diagnóstico oncológico; Possuir mais de 17 dentes; Ausência de história de câncer mamário familiar. 4.4.1.2 Grupo Controle Possuir mais de 40 anos de idade; Sexo feminino; Paciente sem diagnóstico oncológico; Exame mamográfico normal, ou caso alteração, o achado final, mostrar ausência de neoplasia ou risco para o câncer de mama; Possuir mais de 17 dentes; Ausência de história de câncer mamário familiar. 4.4.2 Critérios de inclusão (Câncer de Pulmão) Possuir mais de 40 anos de idade; Sexo feminino; Diagnóstico de câncer de pulmão, a partir do estadio I, sem tratamento oncológico prévio; Ciente do diagnóstico oncológico; Possuir mais de 17 dentes

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

4.4.3 Critérios de exclusão (Todos os Grupos) Paciente com dificuldade neuropsíquica e/ou motora que dificulte a realização da higiene oral sozinha; Tratamento periodontal básico há menos de 6 meses; Utilização de aparelho ortodôntico fixo; Necessidade de antibioticoterapia profilática de acordo com o guideline da American Dental Association⁵³, Utilização de medicamentos associados a crescimento gengival (fenitoína, bloqueador de canal de cálcio, ciclosporina).

METODOLOGIA DE ANÁLISE DE DADOS:

5 Análise estatística Serão calculadas as descritivas segundo cada tipo de variável. Para as variáveis categóricas, serão calculadas frequência e porcentagem. Para as variáveis numéricas, serão calculadas média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo. A calibração interobservador será calculada através de correlação intra-classe (CCI), que varia de 0 a 1, onde 0 significa que não existe concordância entre os grupos de respostas, e 1 indica uma perfeita concordância. Os valores adequados para o CCI devem ser iguais ou superior a 0,70. Será considerado valores adequados acima de 0,763. Para as variáveis quantitativas dicotômicas, será utilizado o teste de Mann Whitney, e o teste de Kruskal Wallis para comparações de variáveis com três ou mais categorias. Variáveis que obtiverem p valor < 0,2 será realizado regressão linear múltipla. E será realizado regressão logística múltipla para variáveis dicotômicas, as variáveis que obtiverem p

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.835

valor $< 0,2$ será submetido ao teste Qui-quadrado (ou teste exato de Fisher). Será considerado nível de significância de 0,05.

Tamanho da Amostra no Brasil: 483.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a possível associação entre doença periodontal e o câncer de mama, em mulheres brasileiras sem tratamento oncológico prévio, através de rígidos parâmetros clínicos e questionários de risco.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- Avaliar as alterações periodontais em pacientes portadores de câncer, através de parâmetros rígidos de avaliação (clínicos e perda óssea)
- Avaliar se a associação da doença periodontal e neoplasia, ocorre de maneira geral ou se é sitio específico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

O presente estudo apresenta riscos mínimos, uma vez que todos os procedimentos odontológicos utilizados são práticas de rotina em consulta clínica. Os pesquisadores se comprometem em resguardar as informações dos participantes de pesquisa para que não haja quebra dos sigilos dos dados, sendo este um risco iminente.

BENEFÍCIOS:

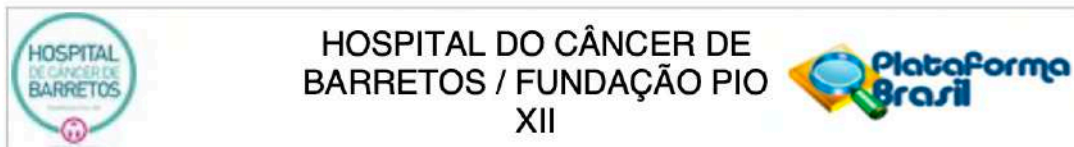
É possível que os participantes de pesquisa não tenham nenhum benefício direto durante o estudo; contudo, o outros pacientes no futuro poderão ser beneficiados através dos dados obtidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A presente submissão trata-se de E1 ao projeto para aprovação dos seguintes documentos:

- TCLE_v03.doc

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br	



Continuação do Parecer: 3.462.635

- TCLE_v03.pdf
- projeto_v03_CEP.docx
- projeto_v03_CEP.pdf
- Emenda_CEP.docx
- emenda_CEP.pdf
- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1389855_E1.pdf

JUSTIFICATIVA DA EMENDA:

Solicita-se alteração do item 4.2.2 do Projeto de Pesquisa

4.2.2 Grupo de Pacientes diagnosticados com Câncer de Pulmão

Serão incluídos 161 participantes de pesquisa, também sendo considerado significância de 0,05, poder de teste de 0,90 e diferença clinicamente relevante de 15%. Em relação às análises de avaliação dos parâmetros periodontais dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, sem tratamento oncológico prévio^{49,52}.

4.2.2 Grupo de Pacientes diagnosticados com Câncer de Pulmão

Serão incluídos 161 participantes de pesquisa, também sendo considerado significância de 0,05, poder de teste de 0,90 e diferença clinicamente relevante de 15%. Em relação às análises de avaliação dos parâmetros periodontais dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, sem tratamento oncológico prévio^{60,61}, levou-se em consideração também, o fluxo de pacientes mulheres admitidas no Hospital com diagnóstico de Câncer de Pulmão.

Solicita-se alteração do item 4.3 do Projeto de Pesquisa

4.3 Local do Estudo

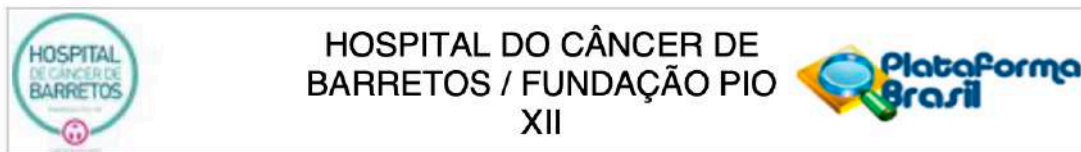
De acordo com os critérios de elegibilidade, e diante do aceite para participar do estudo, os pacientes serão encaminhados ao departamento de Odontologia da instituição, para realização das avaliações e coleta de dados.

Texto com Alterações

4.3 Local do Estudo

De acordo com os critérios de elegibilidade, e diante do aceite para participar do estudo, os

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331	CEP: 14.784-400
Bairro: Dr. Paulo Prata	
UF: SP	Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347	Fax: (17)3321-6600
	E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.462.635

pacientes serão encaminhados ao departamento de Odontologia da instituição, para realização de todos os exames odontológicos (Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico e Exame Periodontal). No mesmo departamento será previamente realizada a leitura e assinatura do TCLE, e coleta de dados clínicos e socioeconômicos e demográficos.

Solicita-se Alteração do item 4.5 do Projeto de Pesquisa

4.5 Coleta de dados

Os pacientes serão selecionados por conveniência pelo pesquisador, e convidados a participar do estudo, após aceite e assinatura do TCLE (Anexo 1) em duas vias, os participantes de pesquisa serão encaminhados ao departamento de Odontologia da instituição para coleta de dados.

Será aplicado um questionário epidemiológico, avaliando fatores de risco associados ao câncer de mama e pulmão (Anexo 2).

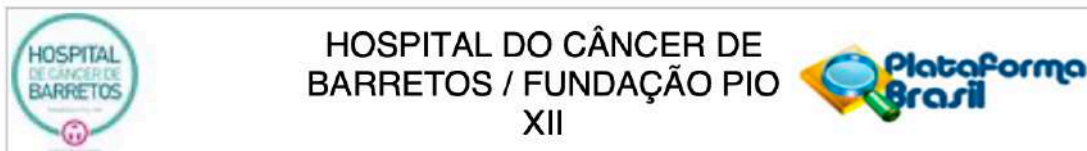
Será realizado exame intrabucal para avaliação dos índices mencionados utilizando o instrumento Periodontalchart-online.com/pt da Universidade de Berna, Suíça54 (Anexo 3) para coleta de dados e armazenamento.

Os dados coletados dos 5 primeiros participantes de pesquisa incluídos no estudo serão avaliados para realização da calibração inter avaliador em relação aos parâmetros clínicos periodontais. Serão utilizados os dados coletados pelo pesquisador, e por um profissional da saúde com experiência e titulação em periodontia; espera-se um grau de concordância acima de 80%.

A avaliação oral dos pacientes será realizada por um único pesquisador, cirurgião dentista, com domínio da aplicação dos índices periodontais; bem como experiência no tratamento de pacientes oncológicos. Após coleta de dados os pacientes receberão instrução de higiene oral de acordo com sua necessidade. Em casos de identificação de necessidade de tratamento odontológico de urgência/emergência (dor, abscesso periodontal, abscesso periapical, colagem de fragmentos, alveolite e hemorragia) o paciente será encaminhado ao departamento de odontologia do Hospital de Câncer de Barretos para tratamento. Os pacientes que apresentarem necessidade de tratamento que não caracterize urgência/emergência descritos anteriormente, serão encaminhados, por escrito, à Secretaria de Saúde do município, para agendamento e tratamento.

Será realizado medição de peso e altura do paciente para índice IMC. Serão realizadas também coleta de dados socioeconômicos, clínicos e demográficos do paciente, através de entrevista e/ou consulta em prontuário médico.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 3.462.635

4.5 Coleta de dados

Os pacientes serão selecionados por conveniência pelo pesquisador; sendo que os participantes do Grupo Controle (sem diagnóstico Oncológico) será selecionado no departamento de Prevenção; participantes do Grupo Controle (com diagnóstico de Câncer de Pulmão) serão selecionados no departamento de Oncologia Clínica – Torax; e os participantes do Grupo Caso (com diagnóstico de Câncer de Mama) serão selecionados no departamento de Oncologia Clínica – Mastologia.

Os pacientes serão encaminhados ao Departamento de Odontologia para que seja realizada a leitura, sanadas as possíveis dúvidas, e assinatura do TCLE (Anexo 1) em duas vias. Esta etapa, bem como todas as demais serão realizadas em consultório odontológico individual para que haja maior confidencialidade dos dados. A Figura 1 apresenta um organograma das etapas desde a seleção dos participantes, convite a participar do estudo, até a finalização da coleta de dados. Os dados referentes ao processo estão descritos a seguir.

Figura 1 – Representação esquemática –organograma- do processo de coleta de dados.

Inicialmente será aplicado um questionário socioeconômico, clínico e demográfico; serão preenchidas também informações relacionadas à critérios epidemiológicos, avaliando fatores de risco associados ao câncer de mama e pulmão (Anexo 2).

Para coleta de dados dos parâmetros periodontais (exame intrabucal) será utilizado o instrumento disponível na versão online através do website Periodontalchart-online.com/pt desenvolvido pela Universidade de Berna, Suíça63 (Anexo 3); após preenchimento, dos dados, é possível salvar o arquivo em formato digital (Portable Document Format-pdf) sem a necessidade de realizar a impressão do documento.

Os dados coletados dos 5 primeiros participantes de pesquisa incluídos no estudo serão avaliados para realização da calibração inter avaliador em relação aos parâmetros clínicos periodontais. Serão utilizados os dados coletados pelo pesquisador, e por um profissional da saúde com experiência e titulação em periodontia; espera-se um grau de concordância acima de 80%.

A avaliação oral dos pacientes será realizada por um único pesquisador, cirurgião dentista, com domínio da aplicação dos índices periodontais; bem como experiência no tratamento de pacientes oncológicos. Após coleta de dados os pacientes receberão instrução de higiene oral de acordo com

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

sua necessidade. Em casos de identificação de necessidade de tratamento odontológico de urgência/emergência (dor, abscesso periodontal, abscesso periapical, colagem de fragmentos, alveolite e hemorragia) o paciente será encaminhado ao departamento de odontologia do Hospital de Câncer de Barretos para tratamento. Os pacientes que apresentarem necessidade de tratamento que não caracterize urgência/emergência descritos anteriormente, serão encaminhados, por escrito, à Secretaria de Saúde do município, para agendamento e tratamento.

Será realizado medição de peso e altura do paciente para índice IMC, que também serão descritos no Anexo 2. Espera-se que para todo o exame odontológico seja utilizado em média de 25 a 30 minutos por paciente.

Solicita-se alteração do item 4.5.2.1 do Projeto de Pesquisa

4.5.2.1 Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico - CTFC

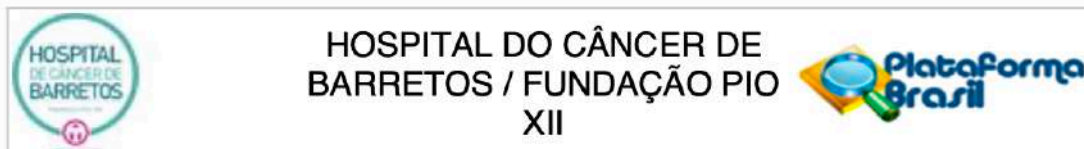
O paciente será submetido ao exame de imagem para finalização do diagnóstico periodontal, sendo a Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CTFC), sendo um exame utilizado em aplicações odontológicas para detecção de alterações dentoaveolares, bem como detecção de reabsorção óssea⁵⁸.

4.5.2.1 Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico - CTFC

O paciente será submetido ao exame de imagem para finalização do diagnóstico periodontal, sendo a Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico (CTFC), sendo um exame utilizado em aplicações odontológicas para detecção de alterações dentoaveolares, bem como detecção de reabsorção óssea⁶⁷. O exame tomográfico será realizado no departamento de odontologia da instituição, não sendo necessário o deslocamento do paciente para outro centro.

O exame de CTFC apresenta índices de radiação significativamente inferior quando comparamos o exame com a tomografia computadorizada tradicional; contudo, os índices de radiação são semelhantes quando a comparação se a realização de tomadas radiográficas periapicais de boca toda⁶⁸.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 3.462.635

Solicita-se Alteração do Item "O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO" do TCLE

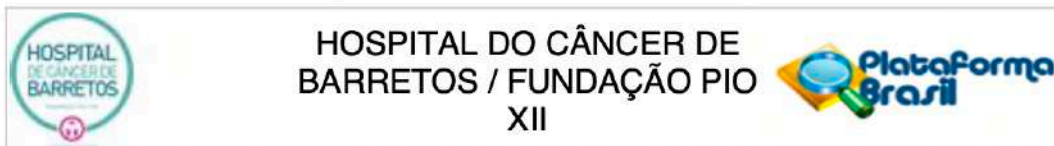
O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Durante esta pesquisa será realizado uma entrevista com preenchimento de um questionário com perguntas relacionadas a sua vida, como data de nascimento, cidade onde mora atualmente, renda familiar, fatores de risco para o câncer de mama, e fatores relacionados a saúde bucal, ao todo são 97 perguntas, esta entrevista dura em média 20 minutos. Depois realizaremos um exame bucal, sobre a higiene e saúde de seus dentes, gengiva e dos ossos da boca. Serão contados quantos dentes você possui, se algum deles tem alguma inflamação, se estão bem limpos e higienizados. Também vamos avaliar a saúde do osso que segura o dente. Para estes exames você será levado até o consultório odontológico, e todos os exames serão realizados sem a presença de outras pessoas, para que tenha privacidade. Depois vamos realizar um exame de radiografia bucal, que é um exame que podemos ver o osso que segura os dentes, e você será pesada e sua altura será medida. Estes exames são diagnósticos, e no caso de anormalidade que necessite de tratamento, emitiremos um laudo para que você seja tratada por um dentista em sua cidade. A consulta odontológica que acontecerá durante esta pesquisa deverá demorar aproximadamente 30 minutos.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?

Durante esta pesquisa será realizado uma entrevista com preenchimento de um questionário com perguntas relacionadas a sua vida, como data de nascimento, cidade onde mora atualmente, renda familiar, fatores de risco para o câncer de mama, e fatores relacionados a saúde bucal, ao todo são 97 perguntas, esta entrevista dura em média 20 minutos. Depois realizaremos um exame bucal, sobre a higiene e saúde de seus dentes, gengiva e dos ossos da boca. Serão contados quantos dentes você possui, se algum deles tem alguma inflamação, se estão bem limpos e higienizados. Também vamos avaliar a saúde do osso que segura o dente. Para estes exames você será levado até o consultório odontológico, e todos os exames serão realizados sem a presença de outras pessoas, para que tenha privacidade. Depois vamos realizar um exame de tomografia da boca, que é um exame que podemos ver o osso que segura os dentes, e você será pesada e sua altura será medida, este exame é parecido com os exames de Raio-X. Estes exames são diagnósticos, e no caso de anormalidade que necessite de tratamento, emitiremos um laudo para que você seja

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.462.635

tratada por um dentista em sua cidade, ou no posto de saúde de Barretos. A consulta odontológica que acontecerá durante esta pesquisa deverá demorar aproximadamente 30 minutos.

Solicita-se alteração do item "HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?"

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Os questionários não implicam em riscos, e as perguntas aplicadas, potencialmente não lhe trarão constrangimento, visto serem questões gerais. Todos os exames que iremos realizar, são exames de consultas odontológicas de rotina, portanto os riscos são pequenos, é possível que você sinta um desconforto enquanto estaremos avaliando a saúde de seus dentes, e depois precisará ficar sem se mexer durante a tomografia. Nós tomaremos todos os cuidados para que seus dados não sejam vistos por pessoas que não fazem parte do estudo.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?

Os questionários não implicam em riscos, e as perguntas aplicadas, potencialmente não lhe trarão constrangimento, visto serem questões gerais. Todos os exames que iremos realizar, são exames de consultas odontológicas de rotina, portanto os riscos são pequenos, é possível que você sinta um desconforto enquanto estaremos avaliando a saúde de seus dentes, e depois precisará ficar sem se mexer durante a tomografia. O exame de tomografia é semelhante ao de radiografia odontológica, e você irá receber a radiação do aparelho durante o exame. Nós tomaremos todos os cuidados para que seus dados não sejam vistos por pessoas que não fazem parte do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram adequadamente apresentados.

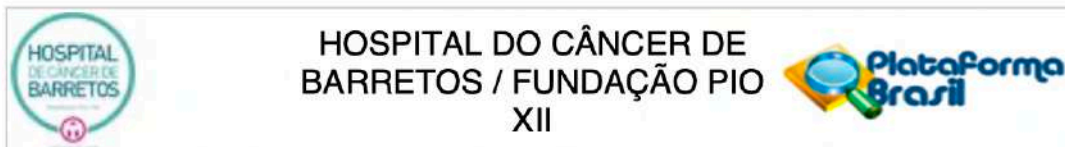
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos analisou o(s) seguinte(s) documento(s) do projeto 1749/2019, e:

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 3.462.635

- Aprovou a emenda ao estudo, submetida em 01/07/2019;

Após análise do(s) documento(s) supracitado(s), o Comitê faz a seguinte recomendação:

- O Estudo deve Continuar;
- O Estudo dever ser Interrompido;
- O Estudo está Finalizado;
- Solicita-se Esclarecimento;

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_138985_5_E1.pdf	01/07/2019 12:22:38		Aceito
Outros	emenda_CEP.pdf	01/07/2019 12:20:11	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Emenda_CEP.docx	01/07/2019 12:20:00	William Eduardo Pirola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v03_CEP.pdf	01/07/2019 12:19:38	William Eduardo Pirola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v03_CEP.docx	01/07/2019 12:19:27	William Eduardo Pirola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v03.pdf	01/07/2019 12:18:28	William Eduardo Pirola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v03.doc	01/07/2019 12:18:17	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	resposta_pendencias.docx	14/04/2019 23:16:51	William Eduardo Pirola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_v02.docx	05/04/2019 17:49:33	William Eduardo Pirola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_v02.doc	05/04/2019 17:49:14	William Eduardo Pirola	Aceito

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

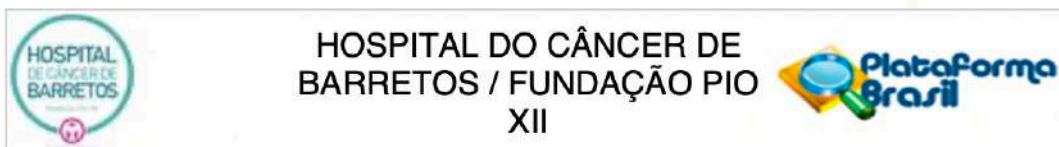
CEP: 14.784-400

UF: SP **Município:** BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO XII

Continuação do Parecer: 3.462.635

Justificativa de Ausência	TCLE_v02.doc	05/04/2019 17:49:14	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Resp_Pend_William.pdf	05/04/2019 17:43:20	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Dec_Odonto_William.pdf	05/04/2019 17:42:51	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	declaracoes_cep.pdf	27/02/2019 02:52:54	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Cadastro_projetos.pdf	27/02/2019 02:50:21	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Mabin.pdf	27/02/2019 02:50:05	William Eduardo Pirola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_brochura.pdf	26/02/2019 15:35:01	William Eduardo Pirola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final_brochura.docx	26/02/2019 15:34:54	William Eduardo Pirola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v01.pdf	26/02/2019 15:32:29	William Eduardo Pirola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v01.doc	26/02/2019 15:32:21	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Assinaturas.pdf	20/02/2019 09:52:29	William Eduardo Pirola	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	20/02/2019 09:52:04	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta.pdf	06/02/2019 19:12:14	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Ficha_de_coleta.docx	06/02/2019 19:11:56	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Periograma.pdf	06/02/2019 19:11:02	William Eduardo Pirola	Aceito
Outros	Periograma.docx	06/02/2019 19:10:30	William Eduardo Pirola	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331

Bairro: Dr. Paulo Prata

CEP: 14.784-400

UF: SP

Município: BARRETOS

Telefone: (17)3321-0347

Fax: (17)3321-6600

E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



HOSPITAL DO CÂNCER DE
BARRETOS / FUNDAÇÃO PIO
XII



Continuação do Parecer: 3.462.635

BARRETOS, 19 de Julho de 2019

Assinado por:
Maicon Fernando Zanon da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-0347 **Fax:** (17)3321-6600 **E-mail:** cep@hcancerbarretos.com.br

ANEXO F – Cadastro da revisão sistemática no PROSPERO

Association and standardization between periodontal disease as a risk factor for breast cancer: systematic review and meta-analysis

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

William Pirola, Eliane Barroso, Ricardo Gama, Martins dos Santos Neto, Marcos Lima, René Vieira. Association and standardization between periodontal disease as a risk factor for breast cancer: systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2023 CRD42023388722 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023388722

Review question

What is the importance of standardization on the diagnosis of periodontal disease to assess whether periodontal disease is a potential risk factor for the development of breast cancer? The aim of the meta-analysis is to explore different methods for diagnosing periodontal disease associated with breast cancer.

Searches

Studies in English on the subject will be searched for electronically in the MEDLINE databases, via PubMed, LILACS, Embase, Cochrane Library, and Web of Science. Also, hand search was sought.

No limit was imposed on the date of publication.

Types of study to be included

We will include observational prospective and retrospective studies (1) Cohort study, (2) Case control study.

Condition or domain being studied

Periodontal disease is characterized by chronic inflammation of the protective and supporting tooth tissues. Is slow and progressive with inflammatory processes in the body, that is associated with a variety of systemic diseases such as premature birth, cardiovascular disease and stroke, diabetes, obesity, alzheimer, and respiratory infections. It is still necessary to determine whether the inflammation related to tumor factors is also associated with periodontal disease. Breast cancer is one of the most common cancers among women. Two similar meta-analysis by Shi et al and Shao et al were published recently to provide evidence of the association between periodontal disease and breast cancer, there are some limitations, such as small number of studies and the confounding factors varied across studies, like as with no standardization about periodontal disease classification, there are studies with information about periodontal disease self-report. Which is due to a more comprehensive search period and study selection approach with periodontal disease classified with odontological exam.

Participants/population

Papers with criteria for inclusion in the study: (1) adopting a cohort or case-control design; (2) study participants with periodontal diseases as an exposure; (3) relative risks (RRs), HRs or odds ratios (ORs), standardized incidence ratios and

corresponding 95% CIs were provided; and (4) full-text publication in an English reviewed journal.

Intervention(s), exposure(s)

Women with breast cancer and periodontal disease (1) standardization periodontal disease (2) periodontal disease self-report

Comparator(s)/control

The controls will be women with no periodontal disease or with no breast cancer.

Context

Papers with criteria for inclusion in the study: (1) adopting a cohort or case-control design; (2) study participants with periodontal diseases as an exposure; (3) relative risks (RRs), HRs or odds ratios (ORs), standardized incidence ratios and corresponding 95% CIs were provided; and (4) full-text publication in an English reviewed journal.

Main outcome(s)

The main outcome is the incidence of breast cancer in women with periodontal disease with odontological exam and periodontal disease with self-report information.

Measures of effect

Relative risks (RRs), hazard ratio (HRs) or odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence interval (CIs), or data for their calculation.

Additional outcome(s)

Evaluate of odontological exam or self-report about periodontal disease

Data extraction (selection and coding)

Two authors will independently extract data. Will be read the titles and abstracts of all studies independently, and the full text if necessary. Any disagreement will be resolved by discussion until consensus is reached or by consulting a third author. The following data will be extracted: the first author's name, year of publication, country, study design, follow up period, age, sample size, periodontal disease, and breast cancer ascertainment, reference of control, smoking status, risk estimates with corresponding 95% CIs, and corresponding adjustments. Will be classified about how periodontal disease was classified and discussed.

Risk of bias (quality) assessment

The quality of the final studies will be assessed after eliminating irrelevant studies. To assess the risk of bias, the Methodological Index for Nonrandomized Studies (MINORS) will be used.

Strategy for data synthesis

The potential association between periodontal disease and breast cancer was evaluated by using the combined OR presented in the studies, with the corresponding 95% CIs. Additionally, ORs will be recalculated for studies that presented with RR or HR. An I^2 index $\geq 50\%$ means that considerable heterogeneity is present. According to heterogeneity results, random or fixed model was used for estimation. Heterogeneity concerning the publication bias was visually examined by using funnel plots. Comprehensive Meta-Analysis (CMA) software version 2 will be used to perform the meta-analysis.

Analysis of subgroups or subsets

Periodontal disease and breast cancer risk in different confounding factors; Periodontal disease reported with dental examination and self-report data. Associated periodontal disease and breast cancer risk in different types of study.

Contact details for further information

William Eduardo Pirola
wepirola@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Barretos Cancer Center
<https://hospitaldeamor.com.br/>

Review team members and their organisational affiliations

Professor William Pirola. Barretos Cancer Center
Dr Eliane Barroso. Educational Foundation of Barretos
Dr Ricardo Gama. Barretos Cancer Center
Dr Martins dos Santos Neto. Barretos Cancer Center
Mr Marcos Lima. Butantan Institute
Dr René Vieira. Barretos Cancer Center

Type and method of review

Epidemiologic, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

20 March 2023

Anticipated completion date

31 May 2023

Funding sources/sponsors

None.

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Breast Neoplasms; Female; Humans; Periodontal Diseases; Reference Standards; Risk Factors

Date of registration in PROSPERO

29 March 2023

Date of first submission

18 March 2023

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

29 March 2023

29 March 2023

ANEXO G – Carta de aceite do artigo “Association between periodontal disease and breast cancer: systematic review and meta-analysis”

CARTA DE ACEITE DE MANUSCRITO

REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde (ISSN 2178-2091)

Informamos que o artigo abaixo foi considerado para publicação na revista.

Título do artigo:

Associação entre doença periodontal e câncer de mama:
revisão sistemática e metanálise

Autor/Coautores:

William Eduardo Pirola
Eliane Marçon Barroso
Ricardo Ribeiro Gama
Martins Fideles dos Santos Neto
Valiana Alves Teodoro
Fabiola Cristina Brandini da Silva Tozzo
René Aloísio da Costa Vieira

terça-feira, novembro 21, 2023



Dr. Andreazzi Duarte
Editor-líder da Revista

NOTA:

* O aceite do artigo está sujeito a confirmação do pagamento e documentação conforme as normas da revista.

** O aceite não extingue a possibilidade de correções ou adequações no conteúdo do trabalho.

ANEXO H - Artigo: “Association between periodontal disease and breast cancer: systematic review and meta-analysis”

Revista Eletrônica Acervo Saúde | ISSN 2178-2091

Association between periodontal disease and breast cancer: systematic review and meta-analysis

Associação entre doença periodontal e câncer de mama: revisão sistemática e metanálise

Asociación entre enfermedad periodontal y cáncer de mama: revisión sistemática y metanálisis

William Eduardo Pirola^{1,2}, Eliane Marçon Barroso³, Ricardo Ribeiro Gama^{1,4}, Martins Fideles dos Santos Neto¹, Valiana Alves Teodoro⁵, Fabíola Cristina Brandini da Silva Tozzo¹, René Aloísio da Costa Vieira^{1,6}.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the possible association between periodontal disease and breast cancer in women. **Methods:** This is a systematic literature review combined with a meta-analysis. Five databases were searched, relevant published studies were retrieved and selected. The articles were evaluated and subsequently synthesized using the PRISMA methodology. Odds Ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated to evaluate the association between PD and the risk of breast cancer. The articles selected for meta-analysis were separated into two groups, as follows: (a) studies that did not present a clinical dental examination; (b) studies that presented a clinical dental examination. **Results:** In studies that did not include a clinical dental examination, it was found that women without periodontal disease had a 0.85-fold reduced risk of developing breast cancer, while studies that included a clinical dental assessment suggested that women without PD have a 0.50-fold reduced risk of developing breast cancer. **Final considerations:** Studies that clinically evaluated PD through dental parameters showed a greater decrease in the number of patients with breast cancer and periodontal disease.

Keywords: Breast Cancer, Periodontal Disease, Epidemiology.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a possível associação entre a doença periodontal e o câncer de mama em mulheres. **Métodos:** Esta é uma revisão sistemática da literatura combinada com uma meta-análise. Cinco bases de dados foram pesquisadas, estudos relevantes publicados foram recuperados e selecionados. Os artigos foram avaliados e posteriormente sintetizados utilizando a metodologia PRISMA. Foram calculados *Odds Ratios* (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95% para avaliar a associação entre DP e o risco de câncer de

¹ Programa de Pós-Graduação, Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, Barretos - SP.

² Departamento de Odontologia, Centro Universitário de Goiatuba, Goiatuba - GO.

³ Departamento de Odontologia, Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos, Barretos – SP.

⁴ Departamento de Cabeça e Pescoço, Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, Barretos-SP, Brasil

⁵ Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, Barretos-SP, Brasil

⁶ Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, UNESP, Botucatu-SP, Brasil

mama. Os artigos selecionados para metanálise foram separados em dois grupos, sendo: (a) estudos que não apresentaram exame clínico odontológico; (b) estudos que apresentaram exame clínico odontológico. **Resultados:** Nos estudos que não incluíram exame clínico odontológico avaliou-se que mulheres sem doença periodontal têm um risco reduzido em 0,85 vezes de desenvolver câncer de mama, enquanto, estudos que incluíram avaliação odontológica clínica sugeriram que mulheres sem PD têm um risco reduzido em 0,50 vezes de desenvolver câncer de mama. **Considerações finais:** Estudos que avaliaram clinicamente a DP por meio de parâmetros odontológicos mostraram maior diminuição no número de pacientes com câncer de mama e doença periodontal.

Palavras-chave: Câncer de Mama, Doença Periodontal, Epidemiologia.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la posible asociación entre enfermedad periodontal y cáncer de mama en mujeres. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática de la literatura combinada con un metanálisis. Se realizaron búsquedas en cinco bases de datos, se recuperaron y seleccionaron estudios publicados relevantes. Los estudios fueron evaluados y posteriormente sintetizados mediante la metodología PRISMA. Se calcularon los odds ratios con intervalos de confianza (IC) del 95% para evaluar la asociación entre la EP y el riesgo de cáncer de mama. Los estudios seleccionados para el metanálisis se separaron en dos grupos, de la siguiente manera: (a) estudios que no presentaron un examen clínico odontológico; (b) estudios que presentaron un examen clínico dental. **Resultados:** En los estudios que no incluyeron un examen clínico dental, se encontró que las mujeres sin enfermedad periodontal tenían un riesgo 0,85 veces menor de desarrollar cáncer de mama, mientras que los estudios que incluyeron un examen clínico dental. La evaluación sugirió que las mujeres sin EP tienen un riesgo 0,50 veces menor de desarrollar cáncer de mama. **Consideraciones finales:** Estudios que evaluaron clinicamente la EP a través de parámetros dentales mostraron una mayor disminución en el número de pacientes con cáncer de mama y enfermedad periodontal.

Palabras clave: Cáncer de mama, Enfermedad periodontal, Epidemiología.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most prevalent cancer among women worldwide, accounting for approximately 11.6% of cancers when non-melanoma skin cancers are excluded (BRAY; FERLAY; SOERJOMATARAM; SIEGEL *et al.*, 2018). In Brazil, 28% of cancer cases in women are breast cancer, and 66,000 new cases are estimated per year until 2022 (INCA, 2019). When studying the increased incidence of breast cancer, we must also evaluate the continuous increase in the number of women exposed to risk factors already established in the literature, such as obesity, alcohol consumption, inactivity and hormone replacement therapy (HOWELL; ANDERSON; CLARKE; DUFFY *et al.*, 2014), the decreased number of pregnancies, the decreased breastfeeding duration, and exposure to estrogen throughout reproductive life, characterized mainly by early menarche and late menopause (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST, 2002). In addition to environmental risk factors, some patients may also have genetic risk factors, including hereditary risk factors such as alterations in the BRCA1 and BRCA2 genes, in addition to alterations in other genes, such as PALB2, ATM, BRIP1, CHEK and BARD1, to a lesser extent (JIAN; SHAO; QIN; WANG *et al.*, 2017). Nevertheless, more than half of diagnosed women do not have any of the known risk factors described in the literature (WANG; ALTEMUS; NIAZI; GREEN *et al.*, 2017).

It is important to know risk factors associated with breast cancer. Identifying these factors it is possible to perform primary prevention of cancer. Previous studies observed a modest association with Periodontal

Disease (PD) and breast cancer, but multiple factors may be involved, and we do not now if this risk is real, or if PD is a confounding factor (SHAO; WU; LENG; FANG *et al.*, 2018; SHI; MIN; SUN; ZHANG *et al.*, 2018).

Periodontal disease (PD) is characterized by chronic inflammation of the protective and supporting tooth tissues. Periodontal disease begins with gingivitis, a localized inflammation in the gums, which may progress to loss of bone structure and periodontal ligaments and the development of periodontal pockets (KINANE; STATHOPOULOU; PAPAPANOU, 2017)(TAZAWA; BASTOS; DIAS; NAVES *et al.*, 2011). PD is slow and progressive, and once it is established in the oral cavity, it becomes active through the presence of substrate, microorganisms and their products. However, despite the association of periodontal disease with inflammatory processes in the body, it is still necessary to determine whether inflammation related to tumor factors is also associated with PD (SAHINGUR; YEUDALL, 2015) (GAO; LI; MA; LIANG *et al.*, 2016). Several cancers have an associated inflammatory process (MACCIO; MADEDDU, 2013).

The literature describes an association between PD and cardiovascular disease, ischemic stroke and peripheral vascular disease, among others (GONZALEZ NAVARRO; PINTO SALA; JANE SALAS, 2017; LEIRA; SEOANE; BLANCO; RODRIGUEZ-YANEZ *et al.*, 2017; WANG; GENG; SUN; ZHANG *et al.*, 2019). There is also a potential association between PD and several types of cancer, including digestive, pancreatic, prostate, breast, uterine, lung, esophagus/oropharynx and non-Hodgkin lymphoma, but there is a lack of standardization in the evaluation of periodontal disease, requiring further studies on the subject (CORBELLA; VERONESI; GALIMBERTI; WEINSTEIN *et al.*, 2018).

Multiple criteria was used to evaluate PD, and multiple factors are used for variables adjusts, making necessary review the studies reporting PD and breast cancer. Based on this condition we performed a systematic review and meta-analysis, evaluating the quality of the studies, the criteria used to consider PD and variables used to adjust, with the objective to evaluate this potential association.

MATERIALS AND METHODS

The present study is a systematic literature review combined with a meta-analysis of data to determine whether PD is a possible risk factor for the development of breast cancer.

To guide the elaboration of the questions related to this literature review, the PICO method was used, where P = breast cancer; I = periodontal disease; C = comparison between groups, in any study type; and O = the risk of developing breast cancer.

A comprehensive search of the literature was performed by 2 researchers independently (WEP and MFdSN) to identify all studies published until May 2023 in 5 databases: PubMed, Lilacs, Embase, Cochrane Library and Web of Science. This study is registered with PROSPERO CRD42023388722.

The titles and abstracts of the collected articles were evaluated according to the inclusion criteria, which were studies conducted with humans, cohort studies, case-control studies, literature reviews, and studies with evaluations related to the presence of periodontal disease and breast cancer. Articles classified as letters to the editor and meeting and congress abstracts were excluded. The articles were evaluated individually. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review And Meta-Analyses) method was used to synthesize the articles (MOHER; LIBERATI; TETZLAFF; ALTMAN *et al.*, 2009) as described in **Figure 1**.

After the articles were selected, data were systematically selected for the meta-analysis and were evaluated according to the quality of the studies. In studies with lack of data, the authors were contacted and the data were included in the analyses (JIA; WU; VOGTMANN; O'BRIEN *et al.*, 2020). To assess the risk of bias, the Methodological Index for Nonrandomized Studies (MINORS) was used. This index is a scale composed of 12 items with a maximum score of 16 points for non-comparative studies and 24 points for comparative studies. The index classifies studies according to their scores as poor (≤ 5), reliable (6-10) or good (≥ 11) (SLIM; NINI; FORESTIER; KWIATKOWSKI *et al.*, 2003). A description of the studies according to MINORS is presented in **Table 1**.

The investigations were categorized into two distinct groups: (a) investigations involving odontological evaluation executed by a qualified dental practitioner; and (b) investigations reliant upon data sourced from medical archives, self-reported information, or data derived from diagnostic imaging procedures.

Statistical analysis

The potential association between periodontal disease and breast cancer was evaluated using the combined odds ratio (OR) presented in the studies, with the corresponding 95% confidence interval (CI). The OR parameters were recalculated after studies that did not present all data regarding the total patient sample, number of women with periodontal disease and number of women with breast cancer and periodontal disease were excluded. Comprehensive Meta-Analysis software version 2 was used to perform the meta-analysis.

RESULTS

According to the search strategy, 745 articles were selected, and another 2 articles that were not identified in the initial strategy were added. After the identification of duplicate articles, 127 studies were excluded. The titles and abstracts were read, and studies were subsequently excluded. Thus, 28 studies were selected for full reading and qualitative evaluation.

Of the 28 previously selected articles, 13 were excluded, of which 5 did not meet the inclusion criteria, 3 were systematic reviews, 3 were letters to the editor, 1 was in Chinese, and 1 was not available in full. Of the 15 articles selected for qualitative evaluation, 3 that did not have enough data to calculate OR and thus were excluded. Therefore, 11 studies presented complete data for the meta-analysis (Figure 1), and 233,215 women were evaluated.

Table 2 and **Table 3** summarize the main findings. Of the 15 studies, all performed adjustments with a median of 3 variables, a range from 2 to 13 variables, and a mean of 5.13 variables; the main adjusted variables were age, sex and smoking.

The included studies were published between 2003 and 2023. In terms of study designs, 11 were prospective cohort studies, for group with methodology that includes clinical dental examination, 5 studies were included (HUJOEL; DRANGSHOLT; SPIEKERMAN; WEISS, 2003; VIRTANEN; SODER; ANDERSSON; MEURMAN *et al.*, 2014), 25, 47. Among the studies that performed clinical examinations, not all described the proposed method clearly. The periodontal evaluations of patients were not uniform among the studies, and 3 studies collected data only through patient self-reports (ARORA; WEUVE; FALL; PEDERSEN *et al.*, 2010; FREUDENHEIM; GENCO; LAMONTE; MILLEN *et al.*, 2016; JIA; WU; VOGTMANN; O'BRIEN *et al.*, 2020).

Two others combined self-reporting with data from medical records (NWIZU; MARSHALL; MOYSICH; GENCO *et al.*, 2017) or clinical examinations (MICHAUD; LU; PEACOCK-VILLADA; BARBER *et al.*, 2018).

The method used to classify PD was described in 6 studies, which presented differences. Söder *et al.* (2011) evaluated the gingival index and plaque index in 1 group, whereas Anwar *et al.* (2013) used the Community Periodontal Index for Treatment Needs (CPITN), and Mai *et al.* (2015) classified patients according to bone loss assessed by radiographic examinations. In case-control studies Sfreddo *et al.* (2017) and Michaud *et al.* (2018) used 2 parameters: those of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and American Academy of Periodontology (AAP). In a recent Brazilian study, researchers used classification of periodontal disease according to the AAP (VIEIRA; PIROLA; BARROSO; GAMA *et al.*, 2023).

The data from the meta-analysis with seven studies that did not present clinical dental examination suggested that women without PD have a 0.85-fold decreased risk of developing breast cancer compared to women with PD (OR = 0.84, 95% CI = 0.59 – 1.21; $I^2 = 99%$, $p < 0.35$; **Figure 2**). Data from four studies that presented clinical dental evaluation, suggested that women without PD have a 0.50-fold decreased risk of developing breast cancer compared to women with PD (OR = 0.50, 95% CI = 0.36 – 0.69, $I^2 = 20%$, $p < 0.01$; **Figure 2**). Visual inspection of the funnel plot shows the degree of publication bias (**Figure 3**).

Based on the quality of the studies described in Table 1 using MINORS, 2 studies presented a comparative methodology (JIA; WU; VOGTMANN; O'BRIEN *et al.*, 2020; SFREDDO; MAIER; DE DAVID; SUSIN *et al.*, 2017). The other studies did not present a comparative methodology and had a mean score of 11.623 (ARORA; WEUVE; FALL; PEDERSEN *et al.*, 2010; FREUDENHEIM; GENCO; LAMONTE; MILLEN *et al.*, 2016; HUJOEL; DRANGSHOLT; SPIEKERMAN; WEISS, 2003; MAI; LAMONTE; HOVEY; FREUDENHEIM *et al.*, 2015; MICHAUD; LU; PEACOCK-VILLADA; BARBER *et al.*, 2018; NWIZU; MARSHALL; MOYSICH; GENCO *et al.*, 2017; SODER; YAKOB; MEURMAN; ANDERSSON *et al.*, 2011; VIRTANEN; SODER; ANDERSSON; MEURMAN *et al.*, 2014). There was not any study classified as having poor quality.

Table 1. Evaluation of methodological quality of studies by the MINORS instrument

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	SCORE
STUDIES													
	Non-comparative Studies												
Hujoel, 2003	2	1	2	1	0	2	0	0	#	#	#	#	8
Arora, 2010	2	2	2	2	1	2	0	0	#	#	#	#	11
Söder, 2011	1	1	1	1	1	2	2	0	#	#	#	#	9
Virtanen, 2014	2	2	1	1	1	2	2	1	#	#	#	#	12
Mai, 2015	2	2	2	2	1	1	2	0	#	#	#	#	12
Freudenheim, 2016	2	2	2	2	2	1	1	1	#	#	#	#	13
Nwizu, 2017	2	2	2	2	2	2	2	1	#	#	#	#	15
Michaud, 2018	2	2	2	1	2	2	1	1	#	#	#	#	13
	Comparative Studies												
Chung, 2015	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24

Sfreddo, 2017	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	23
Jia, 2020	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24
Vieira, 2023	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	24

Note: MINORS criteria

- 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate)

- A: a clearly stated aim; B: inclusion of consecutive patients; C: prospective collection of data; D: endpoints appropriate to the aim of the study; E: unbiased assessment; F: follow-up period appropriate to the aim of the study; G: loss to follow up less than 5%; H: prospective calculation of the study size; I: an adequate control group; J: contemporary groups; K: baseline equivalence of groups; L: adequate statistical analyses.

The index classifies studies according to their scores as poor (≤ 5), reliable (6-10) or good (≥ 11).

Source:

Table 2 - Summary of the results evaluated in meta-analysis.

Study	Control		Cases - Periodontal Disease	
	Patients	Breast Cancer	Patients	Breast Cancer
Hujoel, 2003	6,862	79	1,006	19
Arora, 2010	8,433	531	451	27
Söder, 2011	1,676	24	286	5
Anwar, 2013*	200	-	200	-
Virtanen, 2014	838	46	125	19
Mai, 2015	1,337	89	1,022	70
Chung, 2015	20,206	367	-	203
Freudenheim, 2016	73,737	2,124	19,262	1,508
Dizdar, 2017*	151	-	-	5
Nwizu, 2017	65,869	2,416	17,103	714
Sfreddo, 2017	201	67	40	21
Michaud, 2018	4,088	202	2,850	104
Güven, 2018*	3,048	67	-	-
Jia, 2020	49,968	3,339	10,830	772
Vieira, 2023	128	64	86	52
Total**	233,215	8,981	53,061	3,311

Note: * Studies used only in literature review.

**Sum excluded studies that were not analyzed in the meta-analysis

Table 3 – Studies evaluating the association of breast cancer and periodontal disease – Main characteristics.

First Author,	Design	Country	Control	Periodontal Ascertainment
Hujoel, 2003	Prospective cohort	USA	No PD	Clinical diagnosis. Index not described
Arora, 2010	Prospective cohort	Swedish	No PD	Self-report
Söder, 2011	Prospective cohort	Finnish and Swedish	No PD	Group A – (n = 1597): number of remaining teeth excluding third molars; gingival index; dental plaque index Group B – (n = 1676): Not have a clinical examination
Anwar, 2013	Case-control	Pakistani	No PD	(CPITN) Community Periodontal Index of Treatment Needs
Virtanen, 2014	Prospective cohort	Sweden	No PD	Clinical diagnosis
Mai, 2015	Prospective cohort	USA	No PD	Medical records - Bone loss and periodontal disease
Chung, 2015	Retrospect cohort	Chine	No PD	Clinical diagnosis
Freudenheim, 2016	Prospective cohort	USA	No PD	Self-report
Dizdar, 2017	Retrospect cohort	Turkey	No control, use national cancer registry data	Medical records
Nwizu, 2017	Prospective cohort	USA	No PD	Medical records ; Self-report
Sfreddo, 2017	Case-control	Brazil	No PD	Clinical diagnosis; (CDC) Centers for Disease Control and Prevention; and (AAP) American Academy of Periodontology
Michaud, 2018	Prospective cohort	USA	No PD	Self-report ; Clinical diagnosis (CDC-AAP)
Güven, 2018	Prospective cohort	Turkey	No PD	Clinical diagnosis
Jia, 2020	Prospective cohort	USA	Patients who had a sister diagnosed with breast cancer	Self-report
Vieira, 2023	Case-control	Brazil	No PD	Clinical diagnosis

Note: *PD= Periodontal Disease. CP= Chronic periodontitis. RR= Risk Ratio. VA= Variables of adjustment. *Association between

Figure 1 - Study selection process.

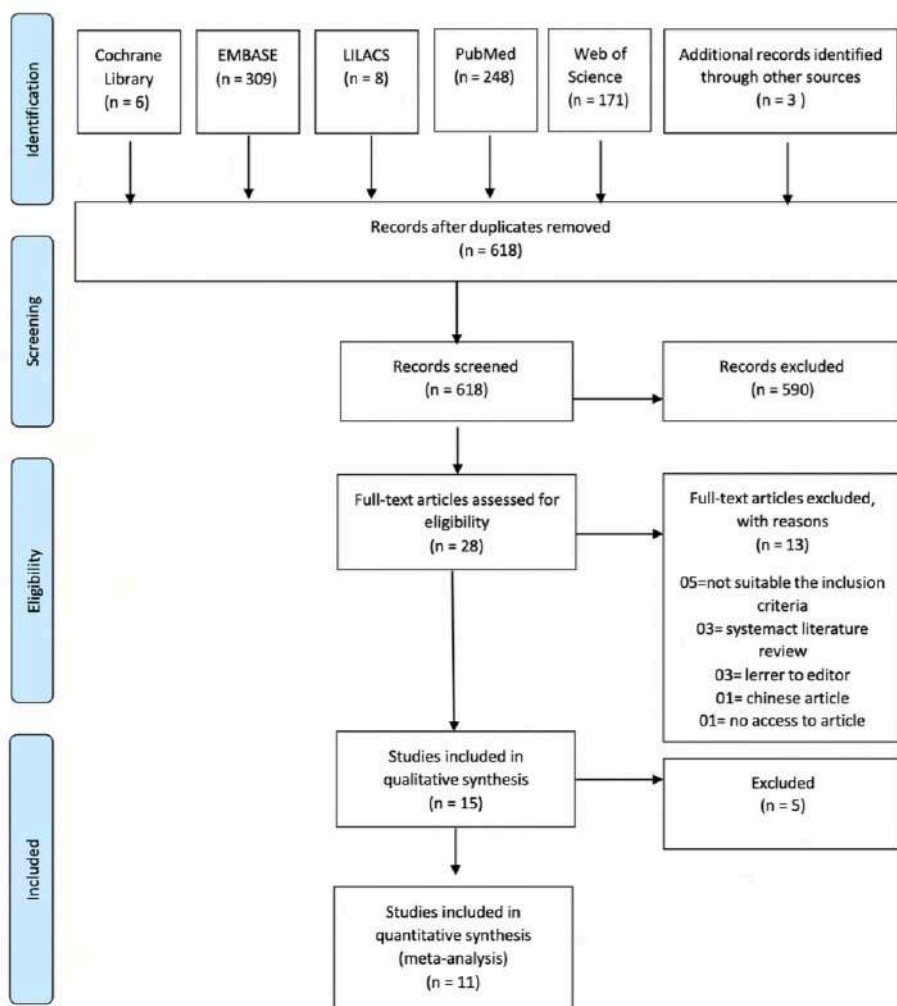


Figure 2 - Overall result of meta-analysis. OR and CI.

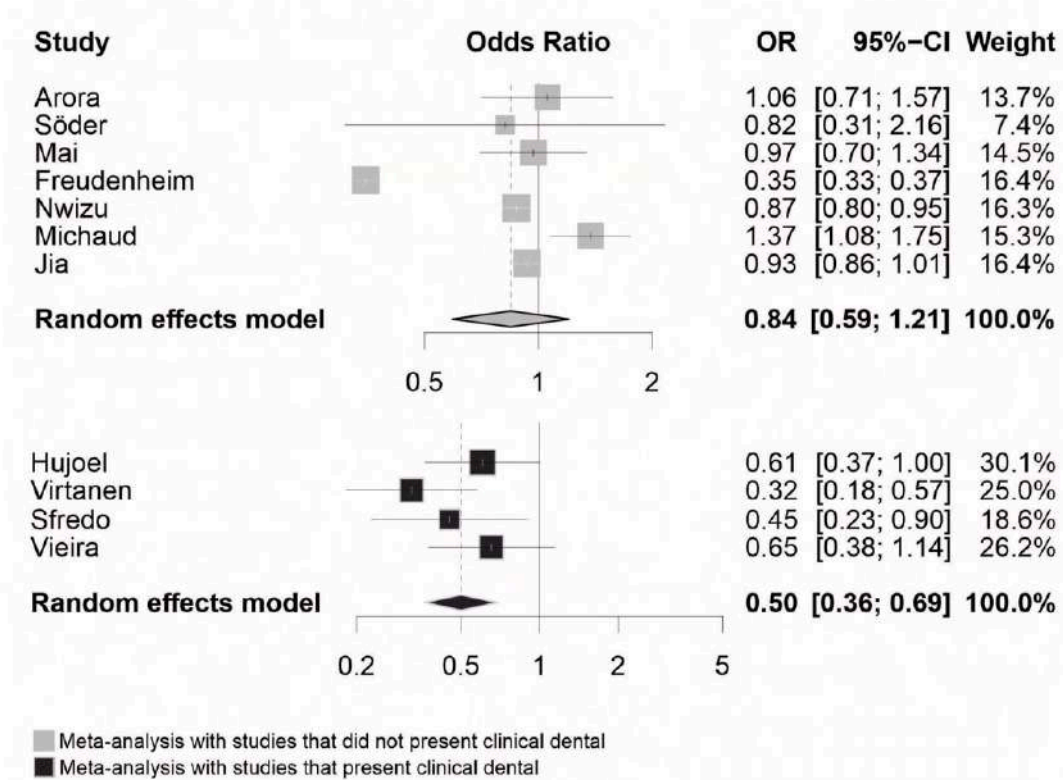
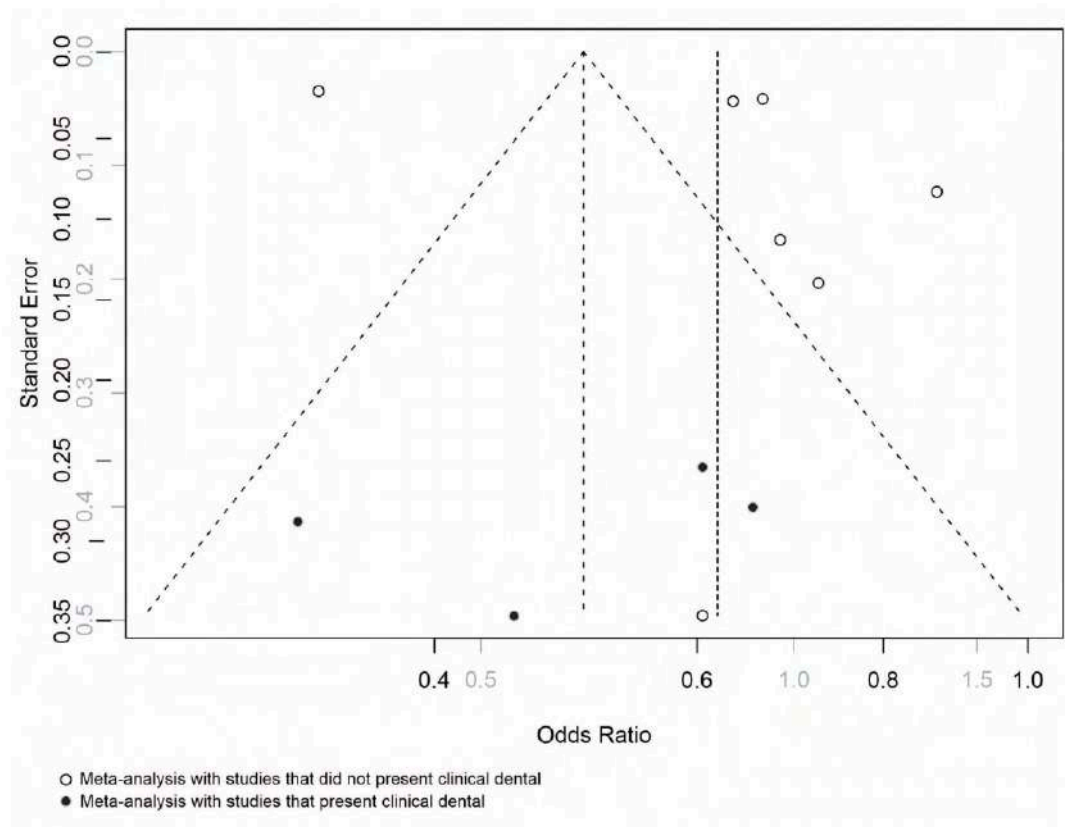


Figure 3 - Funnel plot for publication bias.

DISCUSSION

When PD is independently evaluated, it is characterized by chronic inflammation associated with infection, which causes destruction of the supporting bone of the tooth and, in more severe cases, can lead to tooth loss (SODER; YAKOB; MEURMAN; ANDERSSON *et al.*, 2011). Inflammatory processes have a causative microorganism, and PD in particular is associated with a number of bacterias (TIETZE; DALPKE; MORATH; MUTTERS *et al.*, 2006). Although PD is a local inflammatory disease, studies have indicated that patients with active PD have systemically elevated inflammatory marker levels (AMABILE; SUSINI; PETTENATI-SOUBAYROUX; BONELLO *et al.*, 2008).

PD has been shown to be a broad term that may be subjectively or objectively assessed and can range from self-assessed issues to tooth loss (CORBELLA; VERONESI; GALIMBERTI; WEINSTEIN *et al.*, 2018; MICHAUD; FU; SHI; CHUNG, 2017). The prevalence of PD increases is greater with increased age, lower income (SEERIG; NASCIMENTO; PERES; HORTA *et al.*, 2015) and smoking, and many confounding factors have been observed. This lack of standardization may lead to potential differences among studies and results, a factor that should be considered when evaluating study results.

Several other benign diseases are associated with PD, including atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, rheumatoid arthritis, pneumonia (HAN; HOUCKEN; LOOS; SCHENKEIN *et al.*, 2014), Alzheimer's disease (DOMINY; LYNCH; ERMINI; BENEDYK *et al.*, 2019), osteoporosis, systemic infections and inflammation (SHAO; WU; LENG; FANG *et al.*, 2018), cardiovascular disease, ischemic stroke and peripheral vascular disease, among others (GONZALEZ NAVARRO; PINTO SALA; JANE SALAS, 2017; LEIRA; SEOANE; BLANCO; RODRIGUEZ-YANEZ *et al.*, 2017; WANG; GENG; SUN; ZHANG *et al.*, 2019), in many of these pathologies, age and smoking are confounding factors. Cancer has been shown to be associated with PD; however, the present review included studies in which several adjustment factors were used, the main ones being sex, age, race and smoking or alcohol use (CORBELLA; VERONESI; GALIMBERTI; WEINSTEIN *et al.*, 2018). The differences in the number and the presence of adjustment variables were remarkable; they ranged from the absence of adjustments to the use of 14 adjustment variables, the main ones being age, sex, smoking, education, race/ethnicity, alcohol, diabetes, geographic location, employment, hypertension, visits to the dentist, occupational risk, marital status, tooth loss and consumption of vegetables (MAISONNEUVE; AMAR; LOWENFELS, 2017; WANG; YANG; ZOU; ZHANG *et al.*, 2020; YAO; ZHOU; PENG; JI *et al.*, 2014; YE; JIANG; LIU; TAO, 2016; YIN; WANG; LUO; ZHAO *et al.*, 2016; ZENG; DENG; LI; XIA *et al.*, 2013; ZENG; XIA; ZHANG; LI *et al.*, 2016), furthermore, different adjustments were observed depending on the study and tumor type, and different adjustments were used for similar tumor types. The type of adjustment can influence the results, a factor that should be noted when evaluating a study.

PD has been associated with several cancer sites, and the main associated cancer types are lung, oral, head and neck, gastric, pancreatic and breast cancer. No association has been observed with bladder cancer (XIE; JIN; LENG; WANG *et al.*, 2018). However, no studies have evaluated a potential relationship between PD and thyroid, kidney or brain cancer, tumors in which potential external factors may be minimized.

Regarding breast cancer, a number of factors are already well-established as associated with risk. Such factors include obesity, especially in the climacteric period; exposure to ionizing radiation; increased life expectancy, as breast cancer is more common in women over 40 years of age; exposure to estrogen throughout reproductive life, characterized mainly by early menarche and late menopause (Wang *et al.*, 2019); shorter breastfeeding duration (HOWELL; ANDERSON; CLARKE; DUFFY *et al.*, 2014); smoking (BOYLE; BOFFETTA, 2009) e and drinking (LUO; MARGOLIS; WACTAWSKI-WENDE; HORN *et al.*, 2011), and the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy during menopause (DALL; BRITT, 2017). PD is another factor, but we must take into account that both PD and breast cancer are complex and multifactorial, making it essential to remove or calibrate the maximum number of confounding factors; studies must be evaluated carefully, and adjustments and associated risk factors must be considered.

Three meta-analyses in the literature have evaluated the association of PD/tooth loss with breast cancer. Michaud *et al.* (2017) evaluated 5 studies and observed a possible association between PD and/or tooth loss with tumor development (relative risk [RR] = 1.33, 95% CI: 1.19-1.49, I² = 0.0%) (MICHAUD; FU; SHI; CHUNG, 2017), but of these studies, only 2 indicated an association between PD and breast cancer (FREUDENHEIM; GENCO; LAMONTE; MILLEN *et al.*, 2016). Shi *et al.* (2018) evaluated 8 studies and observed a modest association (RR = 1.18, 95% CI: 1.11–1.26, I² = 17.6%). Different adjustments were performed in each study; the main adjustment factors were age, body mass index, sex, education, income,

socioeconomic status, employment, smoking and diabetes (CHUNG; TSAI; HUANG; KAO *et al.*, 2016; SHI; MIN; SUN; ZHANG *et al.*, 2018), and each study adjusted for at least 1 variable; however, that review also included 2 studies that did not present enough data to allow OR calculations to be performed (CHUNG; TSAI; HUANG; KAO *et al.*, 2016; DIZDAR; HAYRAN; GUVEN; YILMAZ *et al.*, 2017). Shao *et al.* (2018) evaluated 11 studies and observed an association (RR = 1.22, 95% CI: 1.06-1.90, I² = 51.40%) (SHAO; WU; LENG; FANG *et al.*, 2018), however, that meta-analysis also included 2 studies without sufficient data to allow OR to be calculated (CHUNG; TSAI; HUANG; KAO *et al.*, 2016; DIZDAR; HAYRAN; GUVEN; YILMAZ *et al.*, 2017), a study involving data from cancer survivors (HAN, 2018) and a study that evaluated the mortality of patients with cancer associated with PD (HEIKKILA; TERONEN; HIRN; SORSA *et al.*, 2003). Two years have passed since the last review; because the lack of standardization in periodontal examinations and the use of self-reported data are biases that should be considered when evaluating the results, the performance of a new evaluation using more rigid criteria is justified.

The present systematic review included 15 studies, 11 of which were included in the meta-analysis and most of which presented data that supported the association between breast cancer and PD. Nevertheless, the investigations exhibit considerable methodological heterogeneity. Consequently, our proposed methodology entails segregating the outcomes into two distinct categories: one comprising exclusively of studies involving clinical dental assessments and the other encompassing alternative research methodologies. Among the studies that present clinical dental assessment methodology, it was possible to observe that patients without active periodontal disease had a lower risk of developing breast cancer.

Among the studies that showed a possible positive association, Hujuel (2003) performed a clinical examination but did not report which indices were measured during data collection; the authors showed this association when classifying PD, gingival disease and edentulism, and the cohort groups were classified according to age and sex.

Two studies evaluated a potential association with genetic causes. In a study of 15,333 participants, potential genetic causes were adjusted for twinship, and the authors noted several factors that could impact the results, such as age, education, employment, number of siblings, smoking, partner smoking, drinking, diabetes and body mass index (ARORA; WEUVE; FALL; PEDERSEN *et al.*, 2010). In the second study, 49,968 participants with a prior diagnosis of breast cancer were evaluated and paired with their siblings, and no association was observed between PD and breast cancer (JIA; WU; VOGTMANN; O'BRIEN *et al.*, 2020). However, in both sibling studies, data regarding PD were self-reported, which may represent another source of bias.

Therefore, a meta-analysis was necessary to examine the results of studies that performed evaluations related to such risk factors. In our study, grouping articles that clinically evaluated patients, a mean 0.5-fold decrease in the development of breast cancer was identified in women without PD, compared to women with active PD. We must consider 5 studies (Arora *et al.*, 2010; Hujuel *et al.*, 2003; Mai *et al.*, 2015; Michaud *et al.*, 2018; Jia *et al.*, 2020) that did not come to the conclusion of a relationship between breast cancer and PD. Mai *et al.* (2005) conducted a prospective cohort study that evaluated data from medical records; no evaluations were performed directly on patients. Michaud *et al.* (2018) used clinical data and self-reported information.

When we evaluated the studies that performed clinical evaluations of patients (HUJOEL; DRANGSHOLT; SPIEKERMAN; WEISS, 2003; SFREDDO; MAIER; DE DAVID; SUSIN *et al.*, 2017; SODER; YAKOB; MEURMAN; ANDERSSON *et al.*, 2011; VIRTANEN; SODER; ANDERSSON; MEURMAN *et al.*, 2014), we determined that all of them found a positive association between PD and breast cancer. However, only 2 studies described the method used for periodontal evaluation (SFREDDO; MAIER; DE DAVID; SUSIN *et al.*, 2017; SODER; YAKOB; MEURMAN; ANDERSSON *et al.*, 2011).

Limitations related to the criteria for defining PD and the variables used for adjustment may have influenced the results, as demonstrated by the funnel plot visual scale, which indicates that heterogeneity and bias were present among the selected studies. This indicates the need for further prospective studies with well-defined criteria for PD and to control for potential confounding factors to determine the real impact of the association between PD and breast cancer.

CONCLUSION

A meta-analysis of current studies showed an association between PD and breast cancer. Studies that evaluated PD clinically through dental parameters showed a greater decrease in the number of patients with breast cancer and periodontal disease, compared to studies that obtained results from evaluating PD using other methods. As the quality of the studies was heterogeneous, more studies with improved methods are needed to better quantify this risk.

REFERENCES

- 1 - AMABILE, N.; SUSINI, G.; PETTENATI-SOUBAYROUX, I.; BONELLO, L. *et al.* Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. **J Intern Med**, 263, n. 6, p. 644-652, Jun 2008.
- 2 - ARORA, M.; WEUVE, J.; FALL, K.; PEDERSEN, N. L. *et al.* An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. **Am J Epidemiol**, 171, n. 2, p. 253-259, Jan 15 2010.
- 3 - BOYLE, P.; BOFFETTA, P. Alcohol consumption and breast cancer risk. **Breast Cancer Res**, 11 Suppl 3, p. S3, 2009.
- 4 - BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 6, p. 394-424, Nov 2018.
- 5 - CHUNG, S. D.; TSAI, M. C.; HUANG, C. C.; KAO, L. T. *et al.* A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. **Int J Clin Oncol**, 21, n. 2, p. 219-223, Apr 2016.

6 - COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST, C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. **Lancet**, 360, n. 9328, p. 187-195, Jul 20 2002.

7 - CORBELLA, S.; VERONESI, P.; GALIMBERTI, V.; WEINSTEIN, R. *et al.* Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. **PLoS One**, 13, n. 4, p. e0195683, 2018.

8 - DALL, G. V.; BRITT, K. L. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. **Front Oncol**, 7, p. 110, 2017.

9 - DIZDAR, O.; HAYRAN, M.; GUVEN, D. C.; YILMAZ, T. B. *et al.* Increased cancer risk in patients with periodontitis. **Mol Cancer**, 33, n. 12, p. 2195-2200, Dec 2017.

10 - DOMINY, S. S.; LYNCH, C.; ERMINI, F.; BENEDYK, M. *et al.* Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Sci Adv**, 5, n. 1, p. eaau3333, Jan 2019.

11 - FREUDENHEIM, J. L.; GENCO, R. J.; LAMONTE, M. J.; MILLEN, A. E. *et al.* Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 25, n. 1, p. 43-50, Jan 2016.

12 - GAO, S.; LI, S.; MA, Z.; LIANG, S. *et al.* Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. **Infect Agent Cancer**, 11, p. 3, 2016.

13 - GONZALEZ NAVARRO, B.; PINTO SALA, X.; JANE SALAS, E. Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. **Med Clin (Barc)**, 149, n. 5, p. 211-216, Sep 8 2017.

14 - HAN, M. A. Oral Health Status and Behavior among Cancer Survivors in Korea Using Nationwide Survey. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, 15, n. 1, Jan 2018.

15 - HAN, Y. W.; HOUCKEN, W.; LOOS, B. G.; SCHENKEIN, H. A. *et al.* Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. **Adv Dent Res**, 26, n. 1, p. 47-55, May 2014.

- 16 - HEIKKILA, P.; TERONEN, O.; HIRN, M. Y.; SORSA, T. *et al.* Inhibition of matrix metalloproteinase-14 in osteosarcoma cells by clodronate. **Journal of Surgical Research**, 111, n. 1, p. 45-52, May 2003.
- 17 - HOWELL, A.; ANDERSON, A. S.; CLARKE, R. B.; DUFFY, S. W. *et al.* Risk determination and prevention of breast cancer. **Breast Cancer Res**, 16, n. 5, p. 446, Sep 28 2014.
- 18 - HUJOEL, P. P.; DRANGSHOLT, M.; SPIEKERMAN, C.; WEISS, N. S. An exploration of the periodontitis-cancer association. **Ann Epidemiol**, 13, n. 5, p. 312-316, May 2003.
- 19 - INCA. **Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
- 20 - JIA, M.; WU, Z.; VOGTMANN, E.; O'BRIEN, K. M. *et al.* The association between periodontal disease and breast cancer in a prospective cohort study. **Cancer Prev Res (Phila)**, Jul 29 2020.
- 21 - JIAN, W.; SHAO, K.; QIN, Q.; WANG, X. *et al.* Clinical and genetic characterization of hereditary breast cancer in a Chinese population. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, 15, n. 19, 2017.
- 22 - KINANE, D. F.; STATHOPOULOU, P. G.; PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. **Nat Rev Dis Primers**, 3, p. 17038, Jun 22 2017.
- 23 - LEIRA, Y.; SEOANE, J.; BLANCO, M.; RODRIGUEZ-YANEZ, M. *et al.* Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Epidemiol**, 32, n. 1, p. 43-53, Jan 2017.
- 24 - LUO, J.; MARGOLIS, K. L.; WACTAWSKI-WENDE, J.; HORN, K. *et al.* Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. **BMJ**, 342, p. d1016, Mar 1 2011.
- 25 - MACCIO, A.; MADEDDU, C. The role of interleukin-6 in the evolution of ovarian cancer: clinical and prognostic implications--a review. **J Mol Med (Berl)**, 91, n. 12, p. 1355-1368, Dec 2013.
- 26 - MAI, X.; LAMONTE, M. J.; HOVEY, K. M.; FREUDENHEIM, J. L. *et al.* Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study. **Cancer Causes and Control**, 27, n. 2, p. 217-228, 2015. Article.

- 27 - MAISONNEUVE, P.; AMAR, S.; LOWENFELS, A. B. Periodontal disease, edentulism, and pancreatic cancer: a meta-analysis. **Ann Oncol**, 28, n. 5, p. 985-995, May 1 2017.
- 28 - MICHAUD, D. S.; FU, Z.; SHI, J.; CHUNG, M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. **Epidemiol Rev**, 39, n. 1, p. 49-58, Jan 1 2017.
- 29 - MICHAUD, D. S.; LU, J.; PEACOCK-VILLADA, A. Y.; BARBER, J. R. *et al.* Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study. **J Natl Cancer Inst**, 110, n. 8, p. 843-854, Aug 1 2018.
- 30 - MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **J Clin Epidemiol**, 62, n. 10, p. 1006-1012, Oct 2009.
- 31 - NWIZU, N. N.; MARSHALL, J. R.; MOYSICH, K.; GENCO, R. J. *et al.* Periodontal Disease and Incident Cancer Risk among Postmenopausal Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Cohort. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 26, n. 8, p. 1255-1265, Aug 2017.
- 32 - SAHINGUR, S. E.; YEUDALL, W. A. Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer. **Front Immunol**, 6, p. 214, 2015.
- 33 - SEERIG, L. M.; NASCIMENTO, G. G.; PERES, M. A.; HORTA, B. L. *et al.* Tooth loss in adults and income: Systematic review and meta-analysis. **J Dent**, 43, n. 9, p. 1051-1059, Sep 2015.
- 34 - SFREDDO, C. S.; MAIER, J.; DE DAVID, S. C.; SUSIN, C. *et al.* Periodontitis and breast cancer: A case-control study. **Community Dent Oral Epidemiol**, 45, n. 6, p. 545-551, Dec 2017.
- 35 - SHAO, J.; WU, L.; LENG, W. D.; FANG, C. *et al.* Periodontal disease and breast cancer: A meta-analysis of 1,73,162 participants. **Frontiers in Oncology**, 8, n. DEC, 2018. Review.
- 36 - SHI, T.; MIN, M.; SUN, C.; ZHANG, Y. *et al.* Periodontal disease and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis of observational studies. **J Clin Periodontol**, 45, n. 9, p. 1025-1033, Sep 2018.
- 37 - SLIM, K.; NINI, E.; FORESTIER, D.; KWIATKOWSKI, F. *et al.* Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. **ANZ J Surg**, 73, n. 9, p. 712-716, Sep 2003.

38 - SODER, B.; YAKOB, M.; MEURMAN, J. H.; ANDERSSON, L. C. *et al.* Periodontal disease may associate with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, 127, n. 2, p. 497-502, Jun 2011.

39 - TAZAWA, P. S.; BASTOS, V. E. M.; DIAS, R. B.; NAVES, R. C. *et al.* Obesidade, um possível indicador de risco para a doença periodontal? [Obesity, a possible risk indicator for periodontal disease?]. **Archives of Oral Research**, 7, n. 3, p. 311-320, 2011.

40 - TIETZE, K.; DALPKE, A.; MORATH, S.; MUTTERS, R. *et al.* Differences in innate immune responses upon stimulation with gram-positive and gram-negative bacteria. **J Periodontal Res**, 41, n. 5, p. 447-454, Oct 2006.

41 - VIEIRA, R. A. D. C.; PIROLA, W. E.; BARROSO, E. M. O.; GAMA, R. R. *et al.* Periodontal disease as a risk factor for breast cancer: A case-control study based on a comprehensive clinical periodontal evaluation **Mastology 33, Supplement 1, 2023; BBCS Brazilian Breast Cancer Symposium 2023. in Press**, 2023.

42 - VIRTANEN, E.; SODER, B.; ANDERSSON, L. C.; MEURMAN, J. H. *et al.* History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden. **Journal of Cancer**, 5, n. 2, p. 79-85, 2014.

43 - WANG, H.; ALTEMUS, J.; NIAZI, F.; GREEN, H. *et al.* Breast tissue, oral and urinary microbiomes in breast cancer. **Oncotarget**, 8, n. 50, p. 88122-88138, Oct 20 2017.

44 - WANG, J.; GENG, X.; SUN, J.; ZHANG, S. *et al.* The risk of periodontitis for peripheral vascular disease: a systematic review. **Rev Cardiovasc Med**, 20, n. 2, p. 81-89, Jun 30 2019.

45 - WANG, J.; YANG, X.; ZOU, X.; ZHANG, Y. *et al.* Relationship between periodontal disease and lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **J Periodontal Res**, Jun 25 2020.

46 - XIE, W. Z.; JIN, Y. H.; LENG, W. D.; WANG, X. H. *et al.* Periodontal Disease and Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis of 298476 Participants. **Front Physiol**, 9, p. 979, 2018.

47 - YAO, Q. W.; ZHOU, D. S.; PENG, H. J.; JI, P. *et al.* Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. **Tumour Biol**, 35, n. 7, p. 7073-7077, Jul 2014.

48 - YE, L.; JIANG, Y.; LIU, W.; TAO, H. Correlation between periodontal disease and oral cancer risk: A meta-analysis. **J Cancer Res Ther**, 12, n. Supplement, p. C237-C240, Dec 2016.

49 - YIN, X. H.; WANG, Y. D.; LUO, H.; ZHAO, K. *et al.* Association between Tooth Loss and Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. **PLoS One**, 11, n. 3, p. e0149653, 2016.

50 - ZENG, X. T.; DENG, A. P.; LI, C.; XIA, L. Y. *et al.* Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. **PLoS One**, 8, n. 10, p. e79017, 2013.

51 - ZENG, X. T.; XIA, L. Y.; ZHANG, Y. G.; LI, S. *et al.* Periodontal Disease and Incident Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies. **J Periodontol**, 87, n. 10, p. 1158-1164, Oct 2016.

ANEXO I – Carta de submissão do artigo ““Periodontal disease as an association for breast cancer: a case–control study”

The screenshot displays the 'Submissions' section of the Brazilian Journal of Oral Sciences website. The page is titled 'Submissions' and has two tabs: 'My Queue' (with a notification badge '1') and 'Archives'. A 'Help' link is visible in the top right corner. The main content area is titled 'My Assigned' and includes a search bar, 'Filters', and a 'New Submission' link. A submission entry is shown for ID 8673955 by 'Pirola et al.', with the title 'Periodontal disease as an association for breast cancer: A case-control study : Periodontal dis...'. The submission status is '1/2' and includes 'Review' and 'View' buttons. Below the submission details, there are three rows of progress indicators: 'Assigned reviews completed' (1/2), 'Revisions submitted' (0), and 'Open discussions' (0). At the bottom, it states 'Last activity recorded on Friday, August 25, 2023.'

ANEXO J - Artigo: "Periodontal disease as an association for breast cancer: a case-control study" submetido a revista "Brazilian Journal of Oral Sciences"

1

**PERIODONTAL DISEASE AS AN ASSOCIATION FOR BREAST CANCER: A
CASE-CONTROL STUDY**

ABSTRACT

Aim: The present study evaluated a possible association between breast cancer (BC) and periodontal disease (PD). **Methods:** This was a case-control study included 64 volunteers with breast cancer before cancer treatment and 64 female volunteers with no breast cancer. The oral examination data encompassed the evaluation of various parameters, included the full-mouth bleeding on probing, probing pocket depth, and clinical attachment level all six surfaces of every tooth. Was included plaque score index, oral hygiene behavior and body mass index. Sociodemographic characteristics were also evaluated. In addition, explorative logistic regression models were performed. **Results:** The woman with breast cancer group had poor dental conditions, as the mean full-mouth mean (SD) plaque index was 37.6 (31) for the control group and 22.7 (15.1) ($p < 0.001$). The mean gingival bleeding on probing score was 12.8 (8.5) for the control group and 19.5 (6.6) for the case group ($p < 0.001$). The mean (SD) periodontal probing depth level was 2.32 (0.32) for the control group and 2.53 (0.45) for the case group ($p = 0.005$). In the unadjusted analysis, there was a significant association between moderate and severe periodontal disease and breast cancer [OR: 4.107 (CI: 1.599-10.548; $p = 0.003$)] and [OR: 10.417 (CI: 3.418-31.750; $p < 0.001$)]. In the multivariable analysis adjusting for body mass index (BMI), the case group had a three-fold higher prevalence of moderate periodontitis and an eight-fold higher prevalence of severe periodontitis (OR: 8.947; CI: 2.607-30.705; $p < 0.001$). **Conclusions:** The study findings showed that there may be a possible association between active periodontal disease and breast cancer.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common malignancy in women worldwide when nonmelanoma skin cancers are excluded. BC represents 11.6% of cases of cancers¹. In 2040, more than 30 million cases of BC are expected to be diagnosed worldwide; in Brazil, there will be 130,000 cases².

In general, BC can be considered a multifactorial pathology, with involvement from lifestyle, behavioral, biological, endocrine, genetic, tissue and other factors related to a patient's reproductive life. However, when evaluating new cases of breast cancer, considering the risk factors already outlined in the literature, it is important to point out that more than half of the women diagnosed do not present such factors³; therefore, it is necessary to carry out new studies to identify new predictive factors for oncogenesis.

Periodontal disease (PD) has been studied for its possible association with the development of cancer. Early studies associated PD with an increase in cancer in general^{4, 5} and determined a PD-associated risk of certain types of cancer, including BC⁶⁻⁸. Previous studies reported an association of PD with diseases not directly linked to the oral cavity, such as atherosclerosis, adverse pregnancy, rheumatoid arthritis, pneumonia⁹, among others.

PD is characterized by inflammation, the loss of connective tissue attachment, and the resorption of alveolar bone, and in more severe stages, it may result in tooth loss. PD is slow and progressive, and once it is established in the oral cavity, it becomes active through substrates, microorganisms and their products^{10, 11}. Inflammatory processes in the body usually have a causative microorganism; however, PD has a number of associated bacteria^{8, 12, 13}.

Several hypotheses have been proposed to evaluate the possible association between periodontitis and cancer. Metanalyses showed that PD increases the risk of breast

cancer, but when evaluating the publications, we observed possible bias related to patient selection, different criteria used for selection, and uncontrolled groups, which makes more studies necessary^{14, 15}. Based on this, it is necessary to perform case control-study evaluations controlling for variables and correcting criteria in the literature that may be questioned, justifying the present study.

METHODS

Study design and sample

This was a prospective controlled study performed to evaluate the possible association between PD and breast cancer. The Institutional Board for Ethics in Research approved the study (CAAE: 08989019.9.0000.5437).

This 1:1 propensity score-matched case-control study included 64 volunteers with breast cancer before treatment and 64 female volunteers with no cancer. The cases (with BC) and matched controls (with no BC) were recruited from a Hospital in Brazil. Cases and controls were matched by age, family income, education level and smoking status (considered former smokers or current smokers). All the interviewed patients participated voluntarily and signed an informed consent form.

The sample size was calculated based on Söder et al.¹⁶, who showed periodontal disease in 1.74% of the patients evaluated in the “control” group and 20.8% of the patients in the “case” group. A significance level of 0.05, a test power of 90%, and a possible loss of information in 10% of cases was adopted¹⁶. Based on this condition, the inclusion of 128 women was necessary, including 64 controls and 64 cases.

Participants and Eligibility Criteria

For both groups, women who were over 40 years old, had at least 17 teeth, had no history of familial breast cancer, had no prior cancer and had no family history of breast cancer were included.

For the case group, patients with a breast cancer diagnosis who knew about their breast cancer diagnosis were included. For the control group, patients without a cancer diagnosis and a normal mammographic examination, or if abnormal, the final finding showing the absence of neoplasms or risk for breast cancer, were included.

Patients with the following were excluded: neuropsychological or motor problems that could impair self-oral hygiene, basic periodontal treatment for less than 6 months, the use of fixed orthodontic appliances, the need for prophylactic antibiotic therapy according to the American Dental Association guideline¹⁷, and the use of medications associated with gingival growth.

Settings and oral examination

The data collected from the first 5 research participants included in the study were evaluated for interrater calibration; a degree of agreement above 80% was expected. For interexaminer reproducibility of clinical attachment level (CAL) was assessed by two researchers (WEP and EMB).

Reproducibility was assessed using a Kappa test. Values for interexaminer reproducibility, using the first measurement taken by each examiner, were 0.874 (CI 95%: 0,854–0,891).

All oral examinations were conducted by a single dental examiner (WEP), who performed the clinical oral examinations and collected the clinical history of the patients. Full-mouth intraoral examinations was included bleeding on probing (BoP), probing

pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL), were assessed at six sites per tooth, excluding third molars.

For the collection of data on periodontal parameters, the online instrument available through the website Periodontalchart-online.com/pt developed by the University of Bern, Switzerland, was used. Periodontal indices were measured with a periodontal probe from the University of North Carolina (Hu-Friedy®, Chicago, United States). PD indices were considered according to the parameters described by the American Academy of Periodontology (AAP)¹⁸. Mild periodontitis is characterized by the presence of two or more interproximal sites with attachment loss ≥ 3 mm (not in the same tooth) and the presence of two or more interproximal lesions with a ≥ 4 mm of PPD (not in the same tooth). Alternatively, it can be defined as the presence of one lesion with PPD ≥ 5 mm. Moderate periodontitis was defined as at least two interproximal sites with attachment loss ≥ 4 mm (not on the same tooth), alternatively, can be defined two interproximal sites with PPD ≥ 5 mm, also not on the same tooth. Severe periodontitis was defined presence of at least two interproximal sites with attachment loss ≥ 6 mm (not on the same tooth) and at least one interproximal site with PPD ≥ 5 mm^{18,19} (Figure 1).

Sociodemographic characteristics data was required, addition to clinical data such as age, education, smoking behavior, oral hygiene behavior and body mass index (BMI) was measured on the same day as the dental examination.

Statistics

Data were collected in the previously defined and standardized, and the IBM SPSS® 27.0 for Windows® program was used for data analysis, with a significance level of 0.05 (5%). For univariate associations between categorical variables, the chi-square or Fisher's exact tests were used, and for numerical variables, the Mann–Whitney U test was

used. For multivariate analysis, binary logistic regression was used, with cancer as the outcome (yes or no), through which the odds ratio (OR) was estimated. Regression was adjusted by PD and BMI. For models with two or more independent variables, the conditional forward method was used.

RESULTS

Data collection was carried out for a total of 70 research participants per group. After conducting statistical analysis to evaluate group pairing, it was necessary to adjust the number of patients before assessing the results to account for any confounding variables. As a result, a total of 64 patients were included per group following the pairing process for the purposes of conducting the statistical analyses presented in this study: 64 participants without cancer (control group) and 64 patients with breast cancer (case group).

When evaluating the group considering the pairing variables, the mean (SD) age was 54.0 (8.5) years, with most patients aged younger than 56 years (67.2%), having an income less than 5 times the minimum wage (86.7%), having a primary and secondary education (82.1%), and being nonsmokers (89.8%). Of this group, compared to other variables, most patients had a stable relationship or were married (80.6%), were white (51.6%), were premenopausal (82.0%) and were not obese (74.4%). No difference was observed between the case and control groups in relation to the pairing variables, but there were differences in BMI, as cancer patients had a higher rate of obesity ($p < 0.001$) (Table 1).

In both groups, every participant reported daily tooth brushing, Table 2 presents data on tooth brushing habits. The vast majority reported tooth brushing 2 to 3 times per day (79.7%) but did not use dental floss (85.9%) or mouthwash (77.3%). The control

group had better dental care, mainly associated with the frequency of tooth brushing ($p < 0.001$) and mouthwash use ($p = 0.01$).

The case group had poor dental conditions, as the mean full-mouth mean plaque index (MPI) was 37.6 (SD: 31) for the control group and 22.7 (SD: 15.1) for the case group ($p < 0.001$). The mean full-mouth gingival BOP score was 12.8 (SD: 8.5) for the control group and 19.5 (SD: 6.6) for the case group ($p < 0.001$). The mean PPD level was 2.32 (SD: 0.32) for the control group and 2.53 (SD: 0.45) for the case group ($p = 0.005$). Regarding periodontal disease, it was observed in 67.2% of the women and was considered mild (14.1%), moderate (28.9%) and severe (24.2%). The groups were different, as PD was frequent and severe in the case group ($p < 0.001$). In the unadjusted analysis, PD moderate and severe was significantly associated with BC for all case definitions ($P < 0.001$); for moderate (OR: 4.107; CI 1.599-10.548), and severe (OR: 10.417; CI 3.418-31.750). In the multivariable with adjusted analysis with BMI, the case group had a three-fold higher prevalence of moderate periodontitis; and eight-fold higher prevalence of severe periodontitis (OR: 8.947; CI 2.607-30.705; $p < 0.001$) (Table 3).

DISCUSSION

This case–control study evaluated the association between periodontal disease and breast cancer in a sample of adult Brazilian women before cancer treatment. Relevant associations between PD and BC were found presented that severe and moderate periodontal disease is significantly higher in patients with breast cancer compared to non-cancer matched controls matched by age, family income, education level and smoking status.

The microbiota that inhabits the entire gastrointestinal tract has been linked to the onset of various systemic diseases^{8, 20, 21}. Previous research has emphasized the need to investigate the role of oral bacteria, which not only contribute to oral conditions such as periodontal disease but also induce chronic inflammation that may be associated with different stages of cancer development⁸.

Standardization of periodontal probing is a critical factor in the evaluation of the presence or absence of chronic inflammatory processes in the oral cavity. PD is a chronic and progressive condition that initially manifests as gingival inflammation but can eventually progress to affect supportive tissues, leading to inflammation and bone resorption⁸. Previous investigations that explored the relationship between PD and cancer development employed periodontal evaluation protocols that deviated from those endorsed by the AAP^{22,23}.

In contrast, dentistry departments do not have a single classification for assessing PD, which demonstrates the difficulty of assessing and standardizing the pathology, as well as its complexity. For instance, the American Dental Association and the AAP employ divergent definitions and classification criteria for PD⁸. Moreover, researchers have highlighted the difficulty of harmonizing the assessment of periodontal pockets across multiple dentists, especially with respect to clinical classification²⁴. To mitigate

this potential source of variability, the present study conducted interobserver calibration during the initial phase of the investigation and subsequently enlisted a single dental surgeon to conduct all periodontal evaluations.

Previous meta-analyses investigating the link between PD and tumor development have revealed significant disparities in the methodologies used to evaluate PD^{14, 15}. In these studies, PD was assessed using various approaches, including self-reported data^{22, 23, 25}, data extracted from medical records²⁶, clinical examinations and self-reports²⁷, radiographic evidence of tooth loss²⁸, clinical diagnoses in one group and a lack of examination in the other group¹⁶, and clinical diagnoses^{6, 29-31}.

Previous studies have conducted statistical analyses with various adjustment variables^{15, 32}. Previous studies have used up to 13 adjustment variables in their methodology^{22, 23, 30}. In case-control studies, one of the complications is achieving maximum matching for characteristics in both groups. These studies performed a wide range of analyses with adjustment variables. In our study, we attempted to match as much as possible, and we used BMI as the only adjustment variable.

Because of variability in studies, it is important to adjust for variables. Mai et al.²⁸ detected a relationship between PD and BC risk in smokers, but in patients who were never smokers, there was no relationship between PD and BC risk.

Arora et al.²⁵ and Dizdar et al.³³ detected no relationship between breast cancer and periodontitis. In contrast, Hujoel et al.²⁹ found that individuals with PD had higher odds of death due to cancer. However, in a subanalysis, periodontitis was not significantly associated with a higher odds of breast cancer (OR: 1.32; 95% CI 0.74-2.28).

Achieving maximum matching can be challenging, especially when dealing with a large number of potential confounders. In our study, we aimed to achieve maximum

matching by carefully selecting cases and controls based on several key characteristics, such as age, sex, and smoking status. We also used BMI as the only adjustment variable.

The aim was to determine the variables to be controlled, taking into consideration that previous studies have used these data as adjustment variables^{16, 23, 30}. In a previous meta-analysis, the presence of multiple adjustment variables, including age, smoking status, income level, and several other variables, was discussed. While adjustment variables are necessary to control for potential confounding factors, the increase in the number of adjusted variables can lead to several issues in data analysis¹⁴. It is important to note that while previous studies have used these variables as adjustment factors, the effectiveness of these variables in controlling for confounding factors may vary depending on the population being studied. Therefore, the present study emphasizes the importance of evaluating the effectiveness of these variables in groups with greater similarity to the population being studied. We used variables that have been previously associated with PD, e.g., age, income, education level and smoking status.

Soder et al.¹⁶ used data from more than 1,600 patients followed up for 18 years and observed that women with loss of the mandibular molar and PD presented 2.3 times (95% CI 1.07-5.21) higher odds of breast cancer. Chung et al.³¹ and Nwizu et al.²⁶ studied patients with self-reported PD. Sfreddo et al.⁶ evaluated women diagnosed with periodontitis and determined that they had two to three times higher odds of breast cancer than women without periodontitis, and these data were used to adjust for variables. In this last study, researchers performed periodontal examinations for research participants, as was conducted in our study.

A study that followed more than 5 thousand participants over 7.2 years reported that PD increased a patient's risk of developing cancer by 17%. In this study, an increased risk of cancer was shown in women with PD, but the same finding was not found in men³⁴.

In a self-reported periodontal disease study, Freudenheim et al.²² used data from 73,737 postmenopausal women. After 6.7 years of follow-up, women with self-reported PD had a 14% (95% CI=1.05-1.77) higher risk of breast cancer than those without self-reported PD. In contrast, Jia et al.²³ followed up 49,968 participants with self-reported PD for 9.3 years to evaluate incident breast cancer, and 22% of women reported a history of PD at baseline. However, a nonstatistically significant increase in the risk of invasive breast cancer was observed (1.07; 95% CI 0.97–1.17)).

In a study of the association between PD and breast cancer, prostate cancer, and hematological cancers, Michaud et al.⁸ observed that women with periodontitis had 2.40 times (95% CI 0.88-5.33) significantly higher odds of breast cancer. In general, patients with PD exhibit 77% increased risk of cancer.

Therefore, a new study with periodontal parameters according to the guidelines of the AAP is necessary. Contradictory data among studies with the same theme can be evaluated by the difference in the proposed methodology. The present study used the justification regarding the difference in the data described in the literature as a basis, as well as the difference in proposed methodologies. Among the studies, we evaluated those that presented self-reported PD data, and other studies did not describe how PD was measured in patients. There are studies that evaluated the association of PD with tooth loss or bone loss assessed through radiographic findings.

A previous case–control study carried out with Brazilian women corroborates our results that women with PD present a higher risk of being diagnosed with breast cancer⁹. However, the previous study had a lower sample size and odds than the present study.

The strengths of this study include that it was a case–control study with pairing by age, income, education level and smoking status. These variables are important for

comparing data about women's health and social lives, and no significant differences were observed in sociodemographic factors.

To investigate the potential association between PD and breast cancer, a case-control study was designed with matching for multiple variables. However, complete matching of all variables was not feasible in the study, and it was observed that the breast cancer group exhibited a higher BMI, which is an important variable to consider when examining the relationship of patients with PD³⁵. Consequently, BMI was treated as an unpaired variable in the study and was used as an adjustment factor in the reported findings.

Cases and controls were selected from women seeking health care in a reference cancer hospital. The control group was interviewed after undergoing a mammogram; that is, the study data indicated that the women in the control group had an exam confirming the absence of breast cancer. PD diagnosis was based on a clinical examination of the full mouth, with six sites per tooth, performed by a calibrated dentist. PD classification was based on AAP parameters. In the multivariable model to estimate adjusted ORs, we used BMI, a potential confounder that was similar between the groups.

Conducting a multiple-variable matched case-control study of PD in women diagnosed with breast cancer before medical treatment poses several challenges. In this study, we performed a comprehensive clinical periodontal examination of the entire oral cavity in both the case and control groups and employed a matching methodology in the control group. Nevertheless, further studies with larger sample sizes and diverse populations are needed to validate and enhance the quality of our proposed analyses. The present study has some limitations related to the challenges of matching multiple variables in the study design, which requires a high degree of homogeneity between groups. Although a single examiner performed the clinical examinations for all

participants, which increased the internal validity of the study, we acknowledge the potential for differential recall bias between the groups. Furthermore, the control group was selected from the breast cancer prevention and early screening program of the hospital, which may introduce a selection bias toward patients who are health-conscious and proactive in seeking medical care. Our study had several strengths, including the large sample size, comprehensive adjustment for confounding, and rigorous statistical analysis. However, it also had some limitations, such as the potential for residual confounding and the inability to establish causality due to the nature of case-control studies.

A previous study attempted to assess the association in the Brazilian population, indicating a positive potential association⁶. In our study, we conducted several comparisons between the case and control groups, while also evaluating women with cancer prior to oncological treatment, as it is known that cancer treatment can influence the oral health of patients. In the control group, we assessed women with negative mammography results, providing confirmation of the absence of breast cancer.

In subsequent studies, we recommend increasing the sample size of patients, as well as expanding the matching variables. To increase the sample size and reduce the duration of the study, periodontal examination may be performed, and only the variable of the presence or absence of periodontal disease and the severity of the disease when present can be used in the statistical analyses. Expanding the matching variables in case-control studies can be challenging due to the large number of potential confounders. However, including clinical periodontal examination as a matching variable can control for potential confounding factors and increase the validity of the results.

In conclusion, by multivariate linear regression, we found a possible association of PD and women with breast cancer. Researchers have developed studies with the referred objective as an alternative to prevent pathologies through important oral health

actions. New studies need to be carried out to corroborate the findings to formulate public health policies.

REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global cancer observatory: cancer today*. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018:1-6.
2. WHO. *International Agency for Research on Cancer*. World Health Organization. 2021;<https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype>(acessado em 17 de Fevereiro de 2021).
3. Wang H, Altemus J, Niazi F, Green H, Calhoun BC, Sturgis C, et al. *Breast tissue, oral and urinary microbiomes in breast cancer*. **Oncotarget**. 2017;8(50):88122.
4. Wen B-W, Tsai C-S, Lin C-L, Chang Y-J, Lee C-F, Hsu C-H, et al. *Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study*. **QJM: An International Journal of Medicine**. 2014;107(4):283-90.
5. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshu CE, Prizment AE, et al. *Periodontal disease assessed using clinical dental measurements and cancer risk in the ARIC study*. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**. 2018;110(8):843-54.
6. Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C, Moreira CHC. *Periodontitis and breast cancer: A case-control study*. **Community dentistry and oral epidemiology**. 2017;45(6):545-51.
7. Issrani R, Reddy RJ, El-Metwally TH, Prabhu N. *Periodontitis as a Risk Factor for Breast Cancer—What We Know Till Date?* **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP**. 2021;22(10):3109.
8. Cheng R, Billet S, Liu C, Haldar S, Choudhury D, Tripathi M, et al. *Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells*. **Oncogene**. 2020;39(7):1543-56.
9. Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. *Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer*. **Adv Dent Res**. 2014;26(1):47-55.
10. Sahingur SE, Yeudall WA. *Chemokine function in periodontal disease and oral cavity cancer*. **Front Immunol**. 2015;6:214.

11. Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, et al. *Presence of Porphyromonas gingivalis in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer.* **Infect Agent Cancer.** 2016;11:3.
12. Tietze K, Dalpke A, Morath S, Mutters R, Heeg K, Nonnenmacher C. *Differences in innate immune responses upon stimulation with gram-positive and gram-negative bacteria.* **J Periodontal Res.** 2006;41(5):447-54.
13. Kornman KS. *Diagnostic and prognostic tests for oral diseases: practical applications.* **Journal of Dental Education.** 2005;69(5):498-508.
14. Shi T, Min M, Sun C, Zhang Y, Liang M, Sun Y. *Periodontal disease and susceptibility to breast cancer: A meta-analysis of observational studies.* **Journal of clinical periodontology.** 2018;45(9):1025-33.
15. Shao J, Wu L, Leng WD, Fang C, Zhu YJ, Jin YH, et al. *Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants.* **Front Oncol.** 2018;8:601.
16. Soder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Soder PO. *Periodontal disease may associate with breast cancer.* **Breast Cancer Res Treat.** 2011;127(2):497-502.
17. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. *Prevention of Infective Endocarditis.* **Circulation.** 2007;116(15):1736-54.
18. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. *Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012.* **J Periodontol.** 2015;86(5):611-22.
19. PubMed-not-MEDLINE. Page RC, Eke PI. *Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis.* **J Periodontol.** 2007;78 Suppl 7S:1387-99.
20. Schugar RC, Willard B, Wang Z, Brown JM. *Postprandial gut microbiota-driven choline metabolism links dietary cues to adipose tissue dysfunction.* **Adipocyte.** 2018;7(1):49-56.
21. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. *Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease.* **Cell.** 2016;167(6):1469-80. e12.
22. Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X, et al. *Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women.* **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 2016;25(1):43-50.

23. Jia M, Wu Z, Vogtmann E, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP, et al. *The Association Between Periodontal Disease and Breast Cancer in a Prospective Cohort Study* *Periodontal Disease and Breast Cancer*. **Cancer Prevention Research**. 2020;13(12):1007-16.
24. Eke PI, Page RC, Wei L, Thornton-Evans G, Genco RJ. *Update of the case definitions for population-based surveillance of periodontitis*. **Journal of periodontology**. 2012;83(12):1449-54.
25. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. *An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study*. **Am J Epidemiol**. 2010;171(2):253-9.
26. Nwizu NN, Marshall JR, Moysich K, Genco RJ, Hovey KM, Mai X, et al. *Periodontal disease and incident cancer risk among postmenopausal women: results from the women's health initiative observational cohort*. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. 2017;26(8):1255-65.
27. Michaud DS, Lu J, Peacock-Villada AY, Barber JR, Joshi CE, Prizment AE, et al. *Periodontal Disease Assessed Using Clinical Dental Measurements and Cancer Risk in the ARIC Study*. **J Natl Cancer Inst**. 2018;110(8):843-54.
28. Mai X, LaMonte MJ, Hovey KM, Freudenheim JL, Andrews CA, Genco RJ, et al. *Periodontal disease severity and cancer risk in postmenopausal women: the Buffalo OsteoPerio Study*. **Cancer Causes & Control**. 2016;27:217-28.
29. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. *An exploration of the periodontitis-cancer association*. **Ann Epidemiol**. 2003;13(5):312-6.
30. Virtanen E, Soder B, Andersson LC, Meurman JH, Soder PO. *History of Dental Infections Associates with Cancer in Periodontally Healthy Subjects: A 24-Year Follow-Up Study from Sweden*. **Journal of Cancer**. 2014;5(2):79-85.
31. Chung S-D, Tsai M-C, Huang C-C, Kao L-T, Chen C-H. *A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer*. **International journal of clinical oncology**. 2016;21:219-23.
32. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. *Periodontal diseases*. **Nat Rev Dis Primers**. 2017;3:17038.
33. Embase
Medline. Dizdar O, Hayran M, Guven DC, Yilmaz TB, Taheri S, Akman AC, et al. *Increased cancer risk in patients with periodontitis*. **Current Medical Research and Opinion**. 2017;33(12):2195-200.

34. Guven DC, Dizdar O, Akman AC, Berker E, Yekeduz E, Ceylan F, et al. *Evaluation of cancer risk in patients with periodontal diseases*. **Turkish Journal of Medical Sciences**. 2019;49(3):826-31.

35. Zuza EC, Pires JR, de Almeida AA, Toledo BE, Guimaraes-Stabili MR, Junior CR, et al. *Evaluation of recurrence of periodontal disease after treatment in obese and normal weight patients: Two-year follow-up*. **Journal of Periodontology**. 2020;91(9):1123-31.

Table 1 – Sociodemographic characterization of the patients included in the study

Variable	Characteristics	Control	Case	All	<i>p-value</i>
		n (%)	n (%)	n(%)	
Pairing variables					
Age	40 to 55 years	44 (68.8)	42 (65.6)	86 (67.2)	0.851
	56 years or up	20 (31.2)	22 (34.4)	42 (32.8)	
Income ^b	0 to 2 minimum wages	23 (35.9)	14 (21.9)	37 (28.9)	0.097
	>2 to 5 minimum wages	31 (48.4)	43 (67.2)	74 (57.8)	
	>5 minimum wages	10 (15.6)	7 (10.9)	17 (13.3)	
Education	Primary education incomplete/ complete	12 (18.8)	21 (32.8)	33 (25.8)	0.182
	Secondary education incomplete/ complete	40 (62.5)	32 (50.0)	72 (56.3)	
	Higher education incomplete/complete	12 (18.8)	11 (17.2)	23 (18.0)	
Smoking	Yes ^c	4 (6.2)	9 (14.1)	13 (10.2)	0.241
	No	60 (93.8)	55 (85.9)	115 (89.8)	
Other variables					
Civil Status	Single	13 (20.3)	14 (21.9)	27 (21.1)	0.680
	Married/ Stable Relationship	46 (71.9)	43 (67.2)	89 (69.5)	
	Widow	4 (6.3)	7 (10.9)	11 (8.6)	
	Divorced	1 (1.6)	0	1 (0.8)	
Ethnicity	White	32 (50.0)	34 (53.1)	66 (51.6)	0.408
	Brown	17 (26.2)	21 (32.8)	38 (29.7)	
	Black	15 (23.4)	9 (14.1)	24 (18.8)	
BMI ^d	Underweight/ Normal	34 (53.1)	20 (31.2)	54 (42.2)	<0.001
	Overweight	25 (39.1)	20 (31.2)	45 (35.2)	
	Obese	5 (7.8)	24 (37.5)	29 (22.7)	
Climacteric	Present	12 (18.8)	11 (17.2)	23 (18.0)	>0,99
	Out	52 (81.2)	53 (82.8)	105 (82.0)	
Continuous variables					
Age	Mean (SD)	53.6 (7.6)	54.3 (9,4)	54.0 (8.5)	0.860
	Minimum- Maximum	41 - 82	40-81	40-82	

a. standard deviation

b. Categorized in minimum wages in Brazil in effect at the time of data collection

c. Former smoker or current smoker

d. Body Mass Index: underweight/ Normal <24.9; overweight 25 to 29.9; Obese > 30

Table 2 – Oral health parameters of the patients included in the study

Parameter	Characteristics	Control Group	Case Group	Total	p- value
Frequency of tooth brushing per day	1 time	4 (6.3%)	22 (34.4%)	26 (20.3%)	<0,001
	2 to 3 times	44 (68.7%)	42 (65.6%)	86 (67.2%)	
	≥4 times	16 (25.0%)	0	16 (12.5%)	
Daily Use of dental floss	Absent	53 (82.8%)	57 (89.1%)	110 (85.9%)	0.446
	Present	11 (17.2%)	7 (10.9%)	18 (14.1%)	
Daily mouthwash use	Absent	43 (67.2%)	56 (87.5%)	99 (77.3%)	0.010
	Present	21 (32,8%)	8 (12.5%)	29 (22.7%)	
Mean plaque index mean (SD; min-maximun)	-	22.7 (15.1; 1-71)	37.6 (31.0; 12-87)	30.2 (19.2; 1-87)	<0,001
Bleeding on probing – mean (SD; min-maximun)	-	12.8 (8.5; 0-39)	19.5 (6.6; 6-36)	16,1 (8.1; 0-39)	<0,001
Periodontal probing depth – mean (SD; min-maximun)	-	2,32 (0.32; 1,8-3,3)	2,53 (0.45; 1,4-3,6)	2.4±0.4 (1.4-3.6)	0,005

SD: Standard deviation (minimum-maximum)

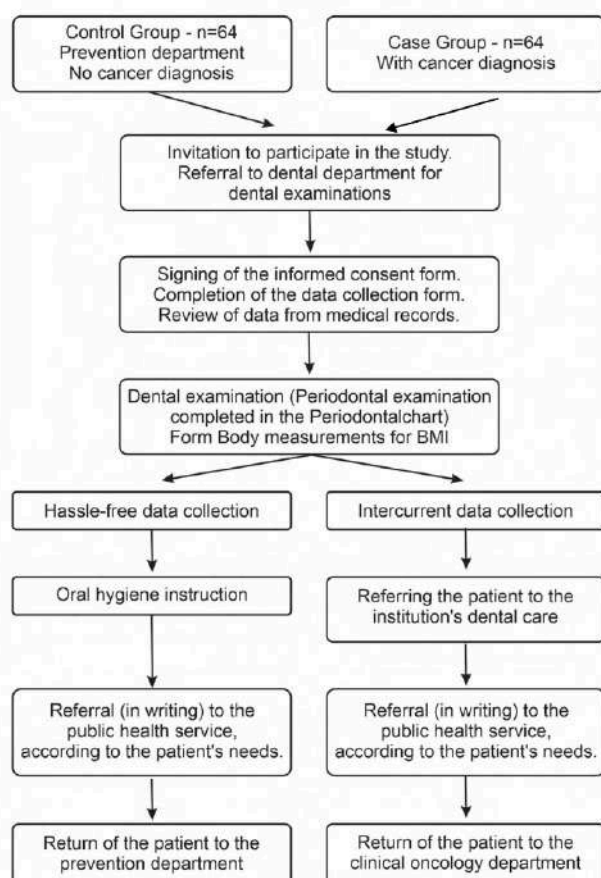
Table 3 – Association between PD and breast cancer. Unadjusted and adjusted conditional logistic regression with BMI.

Variables	Category	Frequency				P value	OR	CI 95%	P value
		Control Group n %	Case Group n %						
Unadjusted model									
Periodontal disease ^a	No periodontitis	30	46.9	12	18.8	<0.001	ref.	-	-
	Mild periodontitis	14	21.9	4	6.3		0.667	0.195-2.614	0.714
	Moderate periodontitis	14	21.9	23	35.9		4.107	1.599-10.548	0.003
	Severe periodontitis	6	9.4	25	39.1		10.417	3.418-31.750	<0.001
Periodontal disease ^a	No or mild periodontitis	44	68.7	16	25.0	<0.001	ref.	-	-
	Moderate or Severe periodontitis	20	31.3	48	75.0		6.600	3.043-14.316	<0.001
Adjusted model									
Periodontal disease ^a	No periodontitis	-	-	-	-	-	ref.	-	-
	Mild periodontitis	-	-	-	-		0.408	0.092-1.808	0.238
	Moderate periodontitis	-	-	-	-		3.516	1.256-9.840	0.017
	Severe periodontitis	-	-	-	-		8.947	2.607-30.705	<0.001
BMI ^b	Underweight/ Normal	34	53.1	20	31.2	<0.001	ref.	-	-
	Overweight	25	39.1	20	31.2		0.727	0.279-1.894	0.514
	Obese	5	7.8	24	37.5		6.407	1.716-23.921	0.006

a. Parameters described by the American Academy of Periodontology (AAP)^{18, 19}.

b. Body Mass Index: underweight/ Normal ≤ 24.9 ; overweight 25 to 29.9; Obese ≥ 30

Figure 1 - Schematic representation of the data collection process



Anexo K – Resumo apresentado do BBCS 2021 (Brazilian Breast Cancer Symposium)

Oral Presentation

<https://doi.org/10.29289/259453942021V31S2012>

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTAL DISEASE AND BREAST CANCER: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

René Aloisio da Costa Vieira^{1,2}, William Eduardo Pirola¹, Eliane Marçon Barroso³, Ricardo Ribeiro Gama¹, Martins Fideles dos Santos Neto¹, Marcos Alves de Lima⁴, Idam de Oliveira-Junior^{1,2}

¹Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

²Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Botucatu (SP), Brazil.

³Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

⁴Núcleo de Apoio ao Pesquisador, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

Objective: The present study evaluates a possible association between breast cancer and periodontal disease (PD) as a risk factor. **Materials and Methods:** Ethics approval 3.462.635. This is a systematic review of the literature combined with a meta-analysis. Five databases were searched, and relevant studies published were retrieved and screened. The articles were evaluated and subsequently synthesized using the PRISMA methodology. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) to assess the association between PD and the risk of breast cancer were calculated. **Results:** Initially, 712 were identified, and after abstract analysis, 14 articles were selected for qualitative evaluation, and 11 presented sufficient data for meta-analysis. We selected cohort studies (prospective and retrospective) and case-control studies. Literature reviews, meta-analyses, and clinical case reports were excluded. Regarding 233,215 women, the meta-analysis showed that PD increases the risk of developing breast cancer, OR=1.619, 95%CI 1.544–1.698, and this positive association was present in seven studies. **Conclusion:** PD increases the risk of breast cancer. Since the quality of the studies was heterogeneous, further studies with improved methods are needed to better quantify the risk.

Keywords: Breast Cancer; Epidemiology; Prevention; Periodontics; Gingivitis.

Anexo L – Certificado de Apresentação do estudo no BBCS 2021 (Brazilian Breast Cancer Symposium)



BBCS BRAZILIAN
BREAST CANCER
SYMPOSIUM 2021

CERTIFICATE

We hereby certify that **Association between periodontal disease and breast cancer: systematic review and meta-analysis** was presented in the Brazilian Breast Cancer Symposium under the category **ORAL PRESENTATION** by the following authors: René Aloisio da Costa Vieira; William Eduardo Pirolo; Eliane Marçom Barroso; Ricardo Ribeiro Gama; Martins Fideles dos Santos Neto; Marcos Alves de Lima; Idam de Oliveira-Junior.

Goiania, May 15th, 2021.

Dr. Ruffo de Freitas Junior
General Coordinator - BBCS 2021

Dra. Rosemar Mascodo Sousa Nahai
Committee and Logistics Coordinator
- BBCS 2021

Dr. Regis Resende Paulinelli
Scientific Committee Coordinator
- BBCS 2021

Luis Fernando de Padua Oliveira
Award Coordinator - BBCS 2021

Realization

Sponsorship



UFG
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

CORA
COMITÊ ORGANIZADOR

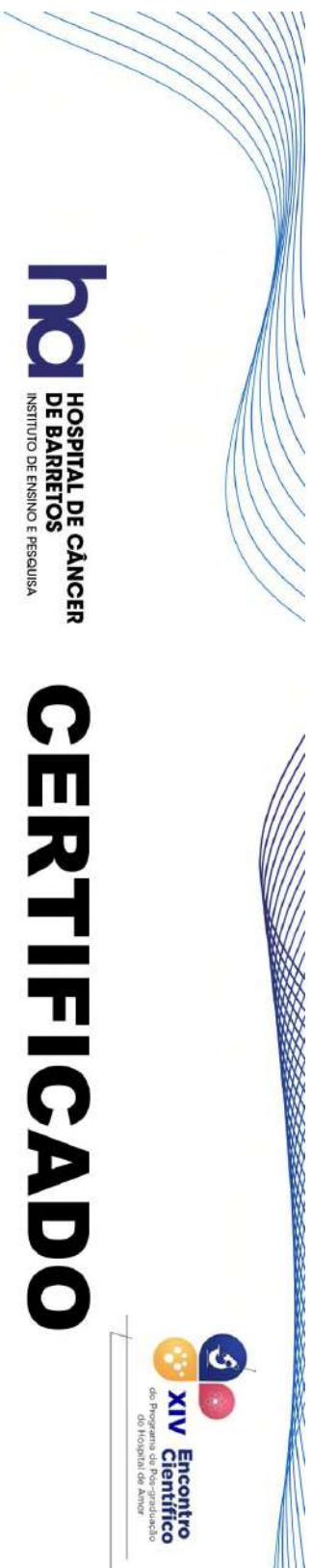
APCAM
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PERIODOLOGIA

Pierre Fabre

Anexo M – Premiação do estudo apresentado na VI JAOU – Jornada Acadêmica Odontológica UniCerrado – 2022



Anexo N - Premiação do estudo apresentado no XIV Encontro Científico da Pós-graduação do Hospital de Amor



Certificamos que a pesquisa intitulada “Doença periodontal como associação para o câncer de mama: **Estudo caso-controlado baseado em uma avaliação periodontal clínica abrangente**” dos autores William Eduardo Pirola, Eliane Marçon Barroso, Ricardo Ribeiro Gama, Valiana Alves Teodoro e René Aloisio da Costa Vieira, foi classificado em 2º lugar na categoria apresentação oral, sessão de Doutorado, no XIV Encontro Científico da Pós-graduação Stricto Sensu do Hospital de Câncer de Barretos,, realizado na Faculdade de Ciências da Saúde Dr. Paulo Prata – FACISB, em formato presencial, no dia 20 de outubro de 2023.

Barretos (SP), ** de novembro de 2023.

Prof. Dr. Ricardo dos Reis
Pró-reitor do Programa de Pós-graduação
Stricto Sensu
Hospital de Amor

Prof. Dr. Carlos Eduardo Paiva
Coordenador do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu Acadêmico
Hospital de Amor

Prof. Dra. Marcia Marques Silveira
Vice Coordenadora do Programa de Pós-graduação Stricto Sensu Acadêmico
Hospital de Amor

Anexo O - Resumo apresentado do BBCS 2023 (Brazilian Breast Cancer Symposium)

COMMENTED POSTER

<https://doi.org/10.29289/259453942023V33S1020>

Periodontal disease as a risk factor for breast cancer: A case–control study based on a comprehensive clinical periodontal evaluation

René Aloísio da Costa Vieira¹, William Eduardo Pirola¹, Eliane Marçom Barrose², Ricardo Ribeiro Gama¹, Valiana Alves Teodoro¹

¹Programa de Pós-Graduação em Oncologia, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

²Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos – Barretos (SP), Brazil.

Objective: The objective of this study was to evaluate the risk association related to periodontal disease and breast cancer performing a prospective case-matched control study. **Methodology:** It was a prospective controlled study, performed to evaluate the possible association with Parkinson's disease (PD) and breast cancer. The Institutional Board for Ethics in Research approved the study (CAAE: 08989019.9.0000.5437). This case–control was designed as a 1:1 propensity study that included 64 volunteers with breast cancer before treatment and 64 women volunteers with no cancer. The cases and matched controls were recruited from the Barretos Cancer Hospital. For matching, cases and controls were matched by age, income of families, education, and smoking status (considered former smoker or current smoker). All of the patients interviewed participated voluntarily and signed an informed consent form. For both groups, women, over 40 years old, have at least 17 teeth, no history of familial breast cancer, no prior cancer, and no history of breast cancer in the family. For the case group, patients with breast cancer diagnosis and who knew about their breast cancer diagnosis were included. For the control group, patients without cancer diagnosis and normal mammographic examination, or if altered, the final finding, showing the absence of neoplasm or risk for breast cancer, were included. For data collection of periodontal parameters, the instrument available in the online version through the website Periodontalchart-online.com/pt developed by the University of Bern, Switzerland, was used. Periodontal indices were measured with the aid of a model periodontal probe from the University of North Carolina. PD indices were considered according to the parameters described by the American Academy of Periodontology. **Results:** A total of 128 research participants were included in the study, in two groups, 64 participants without cancer (control group) and 64 patients with breast cancer (case group). The groups were similar related to age, income, education, and smoking. Evaluating oral health parameters, the groups were different. Case groups were associated with better related to the frequency of tooth brushing per day and daily mouthwash uses but worse oral parameters evaluated by mean plaque index, bleeding on probing, and periodontal probing depth. PD was significantly associated with BC for all case definitions ($p < 0.001$). In the multivariable analysis, periodontitis was significantly associated with breast cancer in a sample of severe and moderate periodontitis. Women diagnosed with moderate periodontitis have four times higher odds of having breast cancer than women without periodontitis. Women with severe periodontitis have 10 times higher odds of having breast cancer. **Conclusion:** There is a possible increased risk of breast cancer diagnosis in women with active PD when compared with women without PD. Researchers have developed studies with the referred objective as an alternative to carry out the prevention of pathologies through an important oral health action. New studies need to be carried out to corroborate the findings to formulate public health policies.

Keywords: breast neoplasms; periodontal disease; odds ratio; observational study; case-control studies.