

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA**

MARCIEL SILVA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA PERIODONTAL E DA PERDA DENTÁRIA
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ASSISTIDAS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO DE MORAES. I. ESTUDO PILOTO**

**VITÓRIA
2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA**

MARCIEL SILVA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA PERIODONTAL E DA PERDA DENTÁRIA
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ASSISTIDAS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO DE MORAES. I. ESTUDO PILOTO.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fabricia Ferreira Suaid

VITÓRIA

2014

MARCIEL SILVA DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA PERIODONTAL E DA PERDA DENTÁRIA
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA ASSISTIDAS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO DE MORAES. I. ESTUDO PILOTO.**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional do Programa de Pós-graduação em Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Clínica Odontológica.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador

Prof^a. Dr^a. Fabrícia Ferreira Suaid
Universidade Federal do Espírito Santo
Co-Orientadora

Prof. Dr. Euloir Passanezzi
Universidade de São Paulo

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota.”

Theodore Roosevelt

DEDICATÓRIA

A Deus

Aos meus pais e irmãos

Ao meu filho Miguel

À minha amada Jane Kely de Paula

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado força e saúde para seguir nesse caminho e não desistir.

Agradeço aos meus pais Mauricio Rodrigues dos Santos e Leonilda da Silva dos Santos, meus irmãos Mauricio e Liamara e minha amada Jane Kely de Paula, por estarem sempre ao meu lado acompanhando de perto cada conquista e cada resultado obtido, e por acreditarem e me fazer também acreditar que tudo seria possível.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa, pela paciência, extrema dedicação, disponibilidade, compromisso, clareza e transmissão de conhecimentos.

À minha Co-orientadora Prof^a. Dr^a. Fabrícia Ferreira Suaid, pela sua disponibilidade, atenção, dedicação e carinho em ensinar.

Ao Núcleo de Periodontia da UFES (NUPET), por me acolher como colaborador de suas pesquisas e estagiário docente.

À Profa. Maria Rebeca Amaral Ganhoto, pela transmissão de conhecimentos e pelo carinho.

À Profa. Lucia de Fátima Paixão Emmery Ferreira por me incentivar a entrar no programa.

À acadêmica em Odontologia da UFES Camila Massariol por seu empenho e dedicação durante todo o trabalho.

Ao Prof. Dr. Mário Julio Avila-Campos pela oportunidade valiosa de aprendizado em seu Laboratório de Anaeróbios na Universidade de São Paulo (ICB-II/USP).

A todos os profissionais colaboradores do Ambulatório de Mastologia do HUCAM, especialmente à fisioterapeuta Christina Oberda, pela disponibilidade e por nos ajudar a tornar possível a realização deste estudo.

Ao Diretor do HUCAM, Dr. Luis Alberto Sobral Jr. por permitir a interação Medicina/Odontologia em pesquisas científicas.

Aos pacientes do Ambulatório de Mastologia do HUCAM por concordarem em participar da realização deste estudo.

Aos amigos da turma de 2012 pelo esforço coletivo e pela verdadeira amizade.

RESUMO

Recentemente, a literatura sugeriu uma associação entre doença periodontal e câncer, apesar de escassos estudos. Neste sentido, indivíduos jovens com doença periodontal e com perda dos dentes molares possuem maior risco para morte prematura causada por doenças, tais como neoplasma maligno, doenças cardiovasculares e doenças do sistema digestivo. Assim, uma associação entre a doença periodontal e perda dentária com o câncer de mama tem sido demonstrada. O objetivo deste estudo piloto foi avaliar a presença da doença periodontal e a perda dentária em mulheres com câncer de mama. Para a realização deste estudo foram selecionadas 31 pacientes do Ambulatório de Mastologia do HUCAM/UFES em tratamento de câncer de mama, conforme diferentes protocolos terapêuticos anti-neoplásicos (cirurgia com esvaziamento linfático, quimioterapia, radioterapia, quimioterapia e/ou radioterapia associado à tamoxifeno e somente tamoxifeno) e com pelo menos 01 (um) sítio bucal apresentando bolsa periodontal com profundidade de sondagem e nível de inserção clínico $\geq 4,0$ mm. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente pelos testes de média, desvio-padrão, t de Student e ANOVA. Após profilaxia, instruções de higiene oral e aplicação tópica de flúor, os seguintes parâmetros clínicos foram registrados: Profundidade de Sondagem de Bolsa (PB), Nível de inserção clínico (NIC), Índice de placa visível (IPV), Índice de sangramento gengival (ISG), Sangramento à sondagem (SS), Supuração (SUP), Mobilidade dentária (MD), Lesões de furca (LF), Perda dentária e Questionário anamnésico médico-odontológico. Neste estudo, os parâmetros PB e NIC associaram significativamente com maior frequência com o hábito de fumar e o esvaziamento linfático; e a perda de dentes inferiores mostrou associação significativa com a terapia anti-neoplásica e com o nível de inserção clínico. Conclui-se que a doença periodontal e a perda dentária podem ter uma relação com o câncer de mama.

Palavras-chave: Periodontite crônica. Câncer de mama. Terapia anti-neoplásica.

ABSTRACT

Recently, the literature suggests an association between periodontal disease and cancer, although few studies. In this way, young individuals with periodontal disease and loss of molar teeth have a higher risk of premature death caused by diseases such as malignant neoplasm, cardiovascular diseases and diseases of the digestive system. Thus, an association between periodontal disease and tooth loss with breast cancer has been found. The aim of this pilot study was to evaluate the presence of periodontal disease and tooth loss in women with breast cancer. For this study were selected 31 patients Mastology Clinic of HUCAM/UFES in treatment of breast cancer, as different anti-cancer therapeutic protocols (surgery with lymph dissection, chemotherapy, radiotherapy, chemotherapy and/or radiation associated with tamoxifen and only tamoxifen) and at least one (01) oral site presenting periodontal pockets with probing depth and clinical attachment level $\geq 4,0$ mm. Data were statistically analyzed by mean tests, standard deviation, Student t test and ANOVA. After prophylaxis, oral hygiene instructions and topical application of fluoride, the following clinical parameters were recorded: Probing depth (PB), clinical attachment level (CAL), visible plaque index (VPI), gingival bleeding index (GBI), bleeding on probing (BOP), suppuration (SUP), tooth mobility (TM), furcation lesions (FL), tooth loss and medical and dental anamnesis questionnaire. In this study, the PB parameters and NIC significantly associated more frequently with smoking and the lymphatic drain; and the loss of lower teeth showed significant association with anti-neoplastic therapy and the level of clinical attachment. It is concluded that periodontal disease and tooth loss can have a relationship with breast cancer.

Key-words: Chronic periodontitis. Breast cancer. Antineoplastic therapies.

LISTA DE ABREVIATURAS

CCS	Centro de Ciências da Saúde
EUA	do inglês Estados Unidos da América
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
IFN- γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IOUFES	Instituto de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo
IPV	Índice de Placa Visível
ISG	Índice de Sangramento Gengival Marginal
kB	do inglês fator nuclear kappa
LF	Lesões de furca
n	tamanho da amostra
MD	Mobilidade dentária
NIC	Nível de Inserção Clínico
OR	do inglês Odds Ratio/Razão de Chances
PB	Profundidade de Bolsa
PS	Profundidade de Sondagem
QUIMIO	Quimioterapia
RADIO	Radioterapia
SAME	Serviço de Agendamento Médico
SS	Sangramento à Sondagem
SUP	Supuração
TAM	Tamoxifeno
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF β	do inglês Fator de crescimento tumoral beta
TNF α	do inglês Fator de necrose tumoral alfa
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
USA	do inglês United States of America
NHANES	do ingles National Health and Nutrition Epidemiologic Survey

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Características demográficas, comportamentais, sistêmicas e bucais das pacientes em tratamento de câncer de mama participantes deste estudo piloto e assistidas no HUCAM/UFES.....36
- Tabela 2 - Tipos de terapias anti-neoplásicas realizadas nas pacientes em tratamento de câncer de mama participantes deste estudo piloto e assistidas no HUCAM/UFES.....37
- Tabela 3 - Parâmetros clínicos periodontais (%): índice de placa visível (IPV), índice de sangramento gengival (ISG) e sangramento à sondagem (SS) da cavidade bucal das pacientes em tratamento de câncer de mama participantes deste estudo piloto e assistidas no HUCAM/UFES.....38
- Tabela 4 - Média e desvio-padrão dos parâmetros clínicos periodontais: profundidade de bolsa (PB) e nível de inserção clínico (NIC) considerando apenas os sítios com medidas $\geq 4,0\text{mm}$ das pacientes em tratamento de câncer de mama participantes deste estudo piloto e assistidas no HUCAM/UFES.....38
- Tabela 5 - Tipo de terapia anti-neoplásica realizada nas pacientes em tratamento de câncer de mama participantes deste estudo piloto de acordo com os sítios periodontais profundidade de bolsa e nível de inserção clínico: grupo 1 (sítios $\geq 4,0\text{mm} < 6,0\text{mm}$) e grupo 2 (sítios $\geq 6,0\text{mm}$).....38
- Tabela 6 - Comparativo da média de dentes perdidos (boca total, maxila e mandíbula) de acordo com o grupo de tratamento anti-neoplásico realizado nas pacientes em tratamento com câncer participantes deste estudo piloto e assistidas no HUCAM/UFES.....39
- Tabela 7 - Média e desvio-padrão dos parâmetros PB e NIC de acordo com o grupo de dentes perdidos (≤ 10 dentes e > 10 dentes) nas pacientes em tratamento com câncer participantes deste estudo piloto e assistidas no HUCAM/UFES.....39
- Tabela 8 - Associação dos parâmetros periodontais NIC e PB com o tabagismo e o esvaziamento linfático nas pacientes em tratamento com câncer participantes deste estudo e assistidas no HUCAM/UFES.....40

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Fluxograma das pacientes do HUCAM para análise das condições periodontais e da perda dentária.....	31
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS DA DISTRIBUIÇÃO DO CÂNCER DE MAMA NO MUNDO.....	18
2.2 ASPECTOS GERAIS DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.....	20
2.3 RELAÇÕES ENTRE O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA, RESPOSTAS MICROBIANA E INFLAMATÓRIA, DOENÇA PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA.....	22
3 OBJETIVOS	28
3.1 GERAL.....	28
3.2 ESPECÍFICOS.....	28
4 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4.1 AMOSTRA	29
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	30
4.5 QUESTIONÁRIO ANAMNÉSICO MÉDICO-ODONTOLÓGICO.....	31
4.6 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	31
4.7 AVALIAÇÃO CLÍNICA PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA.....	32
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4.7.1 Cálculo amostral.....	33
6 RESULTADOS	35
6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS, SISTÊMICOS E BUCAIS DAS PACIENTES.....	35
6.2 DADOS CLÍNICOS BUCAIS.....	37

7 DISCUSSÃO	41
8 CONCLUSÃO	44
9 METAS FUTURAS/PERSPECTIVAS	45
10 REFERÊNCIAS	46
APÊNDICES	51
APÊNDICE 1	51
APÊNDICE 2	53
ANEXOS	54
ANEXO A	54
ANEXO B	56
ANEXO C	57

1 INTRODUÇÃO

O biofilme dentobacteriano é altamente complexo e organizado em comunidades microbianas (LÖESCHE, 1993). Essa biomassa bacteriana distribui-se em toda a cavidade bucal com cerca de 500 espécies, e algumas bactérias isoladas ou associadas deste biofilme são responsáveis pela destruição do tecido periodontal (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1997). Além disso, mais de 700 espécies bacterianas bucais têm sido identificadas por meio de métodos moleculares (PASTER et al., 2006). Entre esses microrganismos bucais, estão os periodontopatógenos que ativam a resposta imune do hospedeiro promovendo diferentes respostas clínicas periodontais (KINANE; LAPPIN, 2001). Neste sentido, o fluido crevicular gengival (FCG), um componente da resposta do hospedeiro atua sobre o biofilme dentário servindo como um marcador biológico extremamente eficaz para avaliação do risco de um indivíduo para a doença periodontal, da resposta de uma terapia ou do prognóstico. Assim, níveis de mediadores inflamatórios, tais como as prostaglandinas, a IL-1, o TNF- α e outros no FCG podem representar os marcadores ideais de atividade de doença em determinado sítio (CHAMPAGNE et al., 2003). Recentemente, alguns estudos têm apontado a importância da resposta imuno-inflamatória à infecção bacteriana na patogênese da periodontite (ARMITAGE; ROBERTSON, 2009). A resposta é iniciada pela liberação das metaloproteinases de matriz (MMP) 8 e 9, prostaglandinas E₂, e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como, IL-1, TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e IL-18 (PAGE; KORNMAN, 1997; OKADA; MURAKAMI, 1998; RAI et al., 2008).

No câncer de mama as citocinas mais estudadas têm sido: TNF α , TGF β , IL-1, IL-10 e IL-12 dependendo de cada subtipo molecular desse câncer (HERRERA et al., 2012). Nesse contexto, algumas interleucinas e quimiocinas inflamatórias têm sido associadas com a tumorigênese, entre as quais: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF, RANTES, CXCR4, CXCL12, CCR7 e CCR10 (AGGARWAL et al., 2006). Com relação às enzimas, a mieloperoxidase e a superóxido dismutase ajudam a regular a inflamação e são encontradas em níveis elevados na periodontite, e polimorfismos desses genes têm sido associados com risco elevado de câncer pancreático (ABNET et al., 2005).

Mais recentemente, a literatura sugere uma associação entre doença periodontal e câncer, apesar de escassos estudos. A razão científica por trás desta relação revela que a inflamação é o principal fator comum entre câncer e doença periodontal (ABNET et al., 2005; TEZAL et al., 2007; MICHAUD et al., 2008). Assim, doença periodontal também tem sido associada com câncer de cabeça e pescoço em indivíduos que nunca fumaram ou consumiram álcool, bem como, estado de saúde bucal com câncer pancreático e gastrointestinal (MANTOVANI et al., 2008).

No entanto, as evidências sobre a relação entre câncer de mama e doença periodontal são limitadas. O estudo de Hujuel et al. (2003) explorou a associação entre periodontite com vários tipos de câncer em 11.328 indivíduos com idades entre 25 a 74 anos participantes do I Estudo Epidemiológico de Saúde e Nutrição (NHANES) no período de 1971 a 1975. No exame bucal inicial foram obtidas quatro condições periodontais definidas pelo critério do Índice de Russel, ou seja, 1) periodontite (n=2.092); 2) gengivite (n=2.603); 3) sem doença periodontal (n=3.962) e 4) desdentados (n=2.671). Indivíduos com periodontite apresentaram maior risco de morte por câncer, sendo o câncer de pulmão o mais predominante em relação ao risco de morte. Entretanto, os autores consideraram que as associações entre câncer de pulmão e periodontite, apesar de não serem vieses de confusão, precisam ser mais exploradas em outras populações onde a prevalência do tabagismo é menor.

Hiraki et al. (2008) avaliaram a perda dentária em 5.240 indivíduos com 14 tipos de câncer no período de 2000 a 2005. Os autores não encontraram associação entre risco de câncer de mama e perda dentária, mas foram observadas associações significantes nos indivíduos com câncer de esôfago, de pulmão e de próstata com o número de dentes remanescentes. Além disso, as mulheres com câncer de cabeça e pescoço e esôfago perderam significativamente mais dentes, ao contrário dos indivíduos com câncer de pulmão, que não mostraram nenhuma associação com perda dentária. Concluíram que existe maior risco de perda dentária associado com câncer de cabeça e pescoço, de esôfago e de pulmão, embora o estudo não tenha usado marcadores específicos de doença periodontal.

As presenças de periodontite e perda dentária relacionadas ao câncer de mama foram investigadas por Soder et al. (2011) em 3.273 indivíduos com idades entre 30 a 40 anos. Entre os 1.676 indivíduos que realizaram exames bucais, 286 (Grupo A) apresentaram doença periodontal e destes 26 indivíduos tiveram câncer de mama (24 mulheres e 2 homens) e, entre àqueles que não realizaram exames bucais (Grupo B=1597 indivíduos), 15 mulheres tiveram câncer de mama. O estudo mostrou que 5,48% dos indivíduos com câncer de mama e com doença periodontal perderam molares inferiores. Concluíram que a doença periodontal crônica indicada pela perda de molares associou-se estatisticamente com câncer de mama.

O objetivo do presente estudo piloto foi avaliar a condição clínica periodontal e a perda dentária em mulheres com câncer de mama usando terapias anti-neoplásicas e assistidas no Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM).

2 REVIÃO DE LITERATURA

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS DA DISTRIBUIÇÃO DO CÂNCER DE MAMA NO MUNDO

O estudo CONCORD (estudo populacional) de Coleman et al. (2008) apresentou taxas de sobrevida de diferentes tipos de câncer em 31 países de cinco continentes, entre eles o câncer de mama no período de 1990 a 1999. Nos continentes da América do Sul e América Central, o Brasil e Cuba participaram do estudo. As taxas relativas de sobrevidas do câncer de mama para cinco anos variaram de 80% ou mais para os países da América do Norte, Suécia, Japão, Finlândia e Austrália, entre 70% a 79% nos países europeus, 60% ou menos no Brasil e Eslováquia e abaixo de 40% na Algéria. No Brasil (Goiânia e Campinas avaliados), a taxa total de sobrevida do câncer de mama para cinco foi de 58,4%, porém a estimativa foi mais realística para Goiânia com taxa de 65,4% contra 36,6% encontrada em Campinas.

Brenner et al.. (2009) realizaram um estudo intitulado EUROCORE 4 entre 2000 a 2002 para análise adicional da estimativa de sobrevida de um subgrupo de indivíduos com taxas ajustadas para um, cinco e 10 anos de 45 tipos de câncer detalhando as idades, sexos, países europeus e localização dos sítios corporais com câncer diagnosticados e tratados até 1994. Com relação ao câncer de mama a taxa relativa de sobrevida ajustada para cinco anos nas mulheres foi além de 70% em todos os países com exceção da República Tcheca, e atingiu até 87% na Suécia. Por sua vez, a taxa para 10 anos nas mulheres foi relativamente menor, cerca de 10% ou um pouco mais quando comparada com as taxas de sobrevida de cinco anos. Quanto à idade, na maioria das populações estudadas houve um gradiente relativamente menor em relação às taxas de cinco e 10 anos de sobrevida do câncer entre os grupos de 15 a 59 anos e de 60 a 74 anos, e um gradiente maior entre os grupos de 60 a 74 anos e acima de 75 anos. Para o câncer de mama, os autores consideraram que as diferenças de sobrevida entre os países foram explicadas pelas diferenças do diagnóstico precoce e qualidade do tratamento dos pacientes.

Sankaranarayanan et al. (2010) investigaram a prevalência de casos totais de câncer (de 4 a 10 tipos de câncer) em 615.636 indivíduos para analisar a taxa de sobrevida para cinco anos de acordo com idades padronizadas de alguns países desenvolvidos e não desenvolvidos dos continentes África, Ásia e América Central no período de 1990 a 2001. Após as exclusões, o câncer de mama foi o mais prevalente com um total de 32.285 casos e com a mais alta taxa de todos os tipos, acima de 80%. Os autores concluíram que os padrões de sobrevida para as regiões analisadas correlacionaram-se com o nível de desenvolvimento e acessibilidade dos serviços de saúde. Assim, altas taxas de sobrevida predominaram nos cânceres de mama, cervical e ovariano na Coreia do Sul, Singapura, Turquia e na China (Hong-Kong) devido aos programas de diagnóstico e triagem precoce e de tratamento estabelecidos pelo serviço público nesses países.

Baade et al. (2011) relataram as estimativas para um, três, cinco, sete e 10 anos de sobrevida para 13 tipos de câncer em pacientes de 15 a 89 anos de idade diagnosticados no período de 1982 a 2007 na Austrália. As taxas de sobrevida para o câncer de mama foram bem altas: 88,4% (88–89) para um ano; 90,1% (89–91) para três anos; 91,8% (91–93) para cinco anos; 93,0% (92–94) para sete anos e de 93,9% (93–95) para 10 anos de sobrevida. Os autores concluíram que estas estimativas são informações importantes para os médicos e pacientes com relação ao diagnóstico preciso e tratamento.

De acordo com o NATIONAL CANCER INSTITUTE (2011), a estimativa de novos casos de câncer de mama projetada para 2014 foi de 232.670 indivíduos, ou seja, 14,0% do total de casos novos de câncer e a estimativa de morte por câncer de mama para 2014 foi de 40.000 indivíduos representando 6,8% do total das mortes por câncer. A porcentagem de sobrevida estimada para cinco anos no período de 2004 a 2010 foi de 89,2%. O número de novos casos de câncer de mama nas mulheres foi de 124,6/100.000/ano e o número de mortes foi de 22,2/100.000/ano. Estas taxas foram ajustadas para a idade baseada nos casos e mortes no período de 2007 a 2011. Quanto ao risco de desenvolver câncer, aproximadamente, 12,3% das mulheres serão diagnosticadas com câncer de mama em algum momento de sua vida baseado nos dados de 2009 a 2011. Em 2011, a estimativa foi de 2.899.726 mulheres vivendo com câncer de mama nos Estados Unidos da América.

Ferlay et al. (2013) estudaram as estimativas de incidência e mortalidade de câncer em 25 sítios corporais avaliados em 40 países europeus em 2012. O câncer de mama foi a forma mais comum dos tipos de câncer diagnosticados (13,8% do total dos casos). Nas mulheres o câncer de mama foi o mais freqüente (28,8%) seguido pelo colonretal, próstata e pulmão. As causas mais comuns de morte por câncer foram com o câncer de pulmão, colonretal, de mama e estômago. Esses quatro tipos de câncer representaram 52% do surto total de câncer na Europa em 2012.

2.2 ASPECTOS GERAIS DO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

De acordo com Barros et al. (2001) em seu Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, o estadiamento do câncer de mama foi baseado na classificação clínica pelo sistema TNM (T=tumor; N=linfonodo; M=metástase). O estadiamento em função das diversas combinações possíveis pelo sistema TNM pode ser agrupado em estágio 0, I, IIa, IIb, IIIa, IIIb e IV. O tratamento para o câncer de mama deve ser ministrado por uma equipe multidisciplinar visando o tratamento integral da paciente. As modalidades terapêuticas são a cirurgia e radioterapia para tratamento loco-regional e a quimioterapia e hormonioterapia para tratamento sistêmico. As cirurgias conservadoras podem ser por tumorectomia (exérese do tumor sem margens) e por ressecção segmentar ou setoretomia (exérese do tumor com margens). As cirurgias não conservadoras podem ser: a) Adenomastectomia subcutânea ou mastectomia subcutânea (retirada da glândula mamária, preservando-se pele e complexo aréolo-papilar); b) Mastectomia simples ou total (retirada da mama com pele e complexo aréolo-papilar); c) Mastectomia com preservação de um ou dois músculos peitorais com linfadenectomia axilar (radical modificada); e d) Mastectomia com retirada do (s) músculo (s) peitoral (is) com linfadenectomia axilar (radical). Após cirurgia conservadora, deve-se irradiar (radioterapia) toda a mama das pacientes submetidas a esse tipo de cirurgia, independente do tipo histológico, idade, uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia e mesmo com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. A utilização da quimioterapia com antracíclicos no período pós-operatório, tanto das cirurgias conservadoras quanto das mastectomias, protela o início da radioterapia para o

término da terapêutica sistêmica, não devendo ultrapassar o período de seis meses da cirurgia. Quanto à terapia sistêmica adjuvante existem as modalidades de quimioterapia neoadjuvante e hormonioterapia adjuvante. O objetivo da quimioterapia neoadjuvante é reduzir o volume tumoral tornando tumores irresssecáveis em ressecáveis, e/ou possibilitando a cirurgia conservadora nos tumores inicialmente candidatos à mastectomia radical. A resposta à quimioterapia neoadjuvante é um fator preditivo de sobrevida livre de doença e sobrevida global. A hormonioterapia com tamoxifeno 20mg/dia por cinco anos deve ser empregada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo, sendo o benefício observado nas pacientes na pré ou pós-menopausa com ou sem utilização de quimioterapia.

Outro aspecto relacionado ao diagnóstico e tratamento do câncer de mama e importante refere-se à idade das mulheres, ou seja, cerca de um terço das neoplasias de mama são diagnosticadas abaixo dos 50 anos de idade e o prognóstico neste grupo é menos favorável do que no grupo com idade mais avançada. Além disso, os fatores de risco para o câncer de mama estão relacionados aos hormônios estrogênio e progesterona. Apesar do tratamento local (cirurgia com ou sem radioterapia), 50% das mulheres com neoplasia de mama inicial irão morrer de doença metastática. Por isso, torna-se imprescindível prevenir a recorrência da doença e prolongar a sobrevida utilizando tratamento adjuvante sistêmico para estas pacientes. As modalidades terapêuticas são a quimioterapia, ablação ovariana (com fármacos, cirurgia ou radioterapia), anticorpo monoclonal e terapia endócrina (NASCIMENTO, 2005).

A terapia do câncer, em geral, pode levar a uma perda óssea significativa e aumento do risco de fraturas (KAHN; KHAN, 2008). A quimioterapia, os inibidores de aromatase e os hormônios análogos liberadores de gonadotrofina contribuem para o aumento nas taxas de remodelação óssea e redução da densidade óssea mineral. Nas mulheres pré-menopáusicas com câncer de mama, a terapia de ablação ovariana pode estar associada com uma taxa de 13% de perda óssea dentro de 12 meses de tratamento. Os inibidores de aromatase bloqueiam a conversão dos hormônios andrógenos para estrogênio e podem também contribuir para perda óssea. O tamoxifeno exerce efeitos agonistas do estrogênio ao nível ósseo e pode reduzir a taxa de remodelação óssea e fornecer proteção ao osso, o qual pode ser

um benefício para mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama recebendo tratamento adjuvante. Portanto, nas mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama, o tamoxifeno preserva a densidade óssea e reduz a taxa de fraturas (KHAN, KHAN, 2008). Com relação ao risco de fraturas que existe nos indivíduos com câncer de mama recebendo radioterapia, os dados disponíveis na literatura apontam que os bifosfonatos são capazes de prevenir a perda óssea e aumentar a remodelação óssea associado às terapias para câncer, incluindo inibidores de aromatase e terapia de supressão dos hormônios andrógenos (KHAN; KHAN, 2008).

Ainda com relação ao estadiamento do câncer, outro aspecto a ser considerado é o momento do diagnóstico visando sua terapêutica, ou seja, a extensão de um câncer no corpo determina as opções terapêuticas e tem uma forte influência no tempo de sobrevivência. Em geral, se o câncer é encontrado apenas em uma parte do corpo onde se inicia, ele é localizado (algumas vezes refere-se como estágio 1); se é espalhado para diferentes partes do corpo, o estágio é regional ou distante. No caso de um câncer de mama precoce, a melhor chance que uma pessoa tem para sobreviver é ter sido diagnosticado em até cinco anos. No câncer de mama, 60,8% são diagnosticados no estágio localizado e a taxa de sobrevivência é de 98,5%. As porcentagens dos casos de acordo com o estadiamento do câncer de mama são: 61% localizados (restritos ao sítio primário); 32% regionais (espalhados para os nódulos linfáticos regionais); 5% distantes (câncer metastáticos) e 2% para desconhecidos (sem definição de estágios) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2011).

2.3 RELAÇÕES ENTRE O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA, RESPOSTAS MICROBIANA E INFLAMATÓRIA, DOENÇA PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA.

Nos Estados Unidos da América (EUA), o risco do tempo de vida para desenvolver câncer é aproximadamente de um para cada dois homens e de uma para cada três mulheres com câncer de mama. Dependendo do tipo de câncer e do tratamento, várias complicações bucais podem ocorrer. Os indivíduos com câncer relataram vários efeitos colaterais da radioterapia e quimioterapia relacionados à saúde bucal, incluindo xerostomia e mucosite. Dores bucais e xerostomia podem reduzir significativamente a qualidade de vida destas pacientes e podem afetar

seriamente as capacidades funcionais e seu estado nutricional. Assim, as condições bucais representam um fator crítico e ainda não apreciado no acolhimento de milhares de pacientes com câncer (TAICHMAN et al., 2013).

Neste contexto, os tecidos moles e duros da cavidade bucal são tecidos endócrinos muito sensíveis (MARIOTTI, 1994; KARTHIK et al., 2009). Assim, as terapêuticas para o câncer de mama, tais como a quimioterapia e terapia anti-estrogênio podem promover baixo nível de estrogênio afetando a saúde bucal das mulheres (KHAN; KHAN, 2008) e aumento significativo da massa óssea cortical da mandíbula com perda total dos dentes ou apenas dos dentes anteriores (TAGUCHI et al., 2007). A quimioterapia está associada com falhas ovarianas prematuras e perda da densidade óssea mineral (ROBINSON et al., 2005; KHAN; KHAN, 2008; HADJI et al., 2009), sendo comum o suporte adicional com glicocorticóides, os quais por sua vez podem induzir osteoporose, ou seja, reduzem a densidade óssea mineral (WEINSTEIN, 2011). Ainda quanto à quimioterapia, o medicamento tamoxifeno possui efeito contrário, ou seja, preserva osso nas mulheres em pós-menopausa (LOVE et al., 1992; POWLES et al., 1996; GRALOW et al., 2009). Portanto, no presente momento não existem dados clínicos disponíveis, suficientes e robustos sobre o impacto do tamoxifeno na saúde bucal em mulheres com câncer de mama ambulatorial, além da insuficiência de dados na terapia endócrina adjuvante com inibidores de aromatase (TAICHMAN et al., 2013).

Outro aspecto a ser considerado é que a neutropenia e as células das mucosas orais alteradas e induzidas por quimioterapia contribuem para mudanças na microbiota bacteriana e fúngica oral com colonização bacteriana oportunista promovendo infecções locais ou à distância (MARTIN; VAN SAENE, 1992). Sabe-se também que pacientes com periodontite crônica recebendo altas doses de quimioterapia podem desenvolver exacerbações agudas nos sítios pré-existentes de doença durante o período de neutropenia (OVERHOLSER et al., 1982; PETERSON et al., 1987; PETERSON, 1990), pois a doença periodontal pré-existente pode atuar como fonte de infecção nesses pacientes (GREENBERG et al., 1982; MOORE et al., 1983; BERGMANN, 1988). Além disso, o tratamento periodontal durante a quimioterapia pode reduzir a severidade da mucosite e reduzir o potencial para

septicemia a partir de fontes periodontais, e devendo ser considerado nos pacientes em risco de neutropenia (BOROWSKI et al., 1994).

Tradicionalmente, há um pensamento de que as mucosas da boca (FISCHETTI, 2003), da língua (TACHIBANA et al., 2006) e da faringe (BROOK, 2005) abrigam patógenos bacterianos característicos causando inflamação crônica e infecções focais (GENDRON et al., 2000). Muitas dessas infecções vêm de biofilmes bucais comumente associadas com doenças dentais altamente prevalentes (KOMIYAMA et al., 1985; DESAI et al., 1991; SCANNAPIECO, 1998). Por um longo período de tempo, a doença periodontal tem sido enfatizada com este respeito (SLOTS; RAMS, 1991). Pouquíssima informação se conhece a respeito do papel da microbiota humana com a carcinogênese. Sabe-se que a bactéria *Helicobacter pylori* é a bactéria mais conhecida associada com câncer (HERRERA; PARSONNET, 2009). Com relação à microbiota bucal, esta também pode associar-se com o desenvolvimento de câncer. Sabe-se que pacientes com câncer bucal freqüentemente apresentam condições inadequadas de higiene bucal e que a associação entre microrganismos bucais e câncer pode ser causal (MEURMAN; UITTAMO, 2008).

A inflamação é a peça chave na maioria das doenças crônicas incluindo o câncer (COUSSENS; WERB, 2002; MANTOVANI et al., 2008). Investigações sobre tumores gastrointestinais têm mostrado que a grande quantidade de citocinas e fatores de crescimento liberados durante a inflamação por células imune e não imune podem influenciar a carcinogênese (FANTINI; PALLONE, 2008). A associação entre câncer e inflamação foi feita no século XIX, baseado na observação de que os tumores freqüentemente chegam aos sítios de inflamação crônica e que as células inflamatórias estavam presentes nas amostras biopsiadas desses tumores (BALKWILL; MANTOVANI, 2001), e, agora ressurgiu com grande interesse (BALKWILL; MANTOVANI, 2001; COUSSENS; WERB, 2002; BALKWILL et al., 2005).

Por sua vez, doenças periodontais são doenças inflamatórias ativadas por periodontopatógenos e a resposta clínica é altamente influenciada pela resposta imune do hospedeiro (KINANE; LAPPIN, 2001) com padrões de respostas distintas,

pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, as quais são mediadas por citocinas específicas direcionadas ao sítio de resposta (MOSMANN; COFFMAN, 1989; JANKOVIC et al., 2001). As citocinas inflamatórias que possuem papéis essenciais na patogênese da doença periodontal e encontradas principalmente no fluido crevicular gengival são: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-18 (ROSSOMANDO et al., 1990; GEIVELES et al., 1993; PAYNE et al., 1993; OKADA; MURAKAMI, 1998). Nos tecidos gengivais têm sido observada uma alta prevalência das interleucinas IL-8 e IL-10 em pacientes com periodontite crônica (GARLET et al., 2003).

O estudo caso-controle de Herrera et al. (2012) avaliou o perfil das citocinas e do estresse oxidativo relacionado com o estado inflamatório dos principais subtipos de câncer de mama (luminal, HER-positivo e triplo negativo) em 53 mulheres brasileiras com médias de idade entre 47 a 59 anos submetidas à quimioterapia. Foram avaliados os níveis plasmáticos das citocinas TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-12, IL-10 e as concentrações de lipídeos e proteínas danificadas pelo estresse oxidativo e os níveis de óxido nítrico. Estes dados foram correlacionados com o quadro clínico em relação ao prognóstico da doença. Os resultados mostraram que as mulheres com câncer subtipo luminais apresentaram altos níveis de TNF- α , TGF- β e os níveis de estresse oxidativo associaram-se com níveis reduzidos de IL-12. Nas pacientes com câncer subtipo HER-positivo foram exibidos altos níveis de TNF- α , IL-12 e TGF- β os quais se associaram com aumento no estresse oxidativo. O subtipo triplo negativo mostrou um perfil mais agressivo da doença com níveis reduzidos de TNF- α , TGF- β e um aumento na peroxidação dos lipídeos e altos níveis de óxido nítrico. Os autores concluíram que o estado inflamatório variou de acordo com o subtipo molecular do câncer de mama e isso auxiliou na compreensão da biologia do tumor.

Com relação aos estudos de doença periodontal e perda dentária em indivíduos com câncer de mama existe algumas considerações pontuais, porém com literatura escassa. Assim, o estudo de Hujuel et al. (2003) avaliou a associação entre a condição dental e oito tipos de câncer com critérios de inclusão específicos para mensurar o estado periodontal e definidos como gengivite, periodontite, sem doença periodontal e desdentados. Observou-se uma associação significativa entre a condição periodontal e os fatores demográficos, características do estilo de vida e condições médicas. Indivíduos com periodontite tiveram risco elevado para risco de

morte por câncer (OR = 1,32) e houve associações significantes com câncer de próstata, de mama, pâncreas e, principalmente, de pulmão. Os indivíduos com gengivite e os desdentados após ajustes estatísticos tiveram riscos elevados de morte por câncer. Concluíram que as associações entre periodontite e câncer precisam ser exploradas em outras populações.

Cabrera et al. (2005) examinaram a relação entre perda dentária e mortalidade por câncer em um estudo de coorte prospectivo com 1.462 mulheres suecas com idades acima de 24 anos. Houve nenhuma associação entre perda dentária e morbidade ou mortalidade para qualquer sítio corporal com câncer. Semelhantemente, nenhuma associação foi observada entre a mortalidade por câncer e perda dentária em um estudo de coorte com 12.223 universitários de Glasgow, Escócia, recrutados entre 1948 a 1968 e acompanhados por mais de 50 anos (TU et al., 2007).

Hiraki et al. (2008) investigaram a associação entre a perda dentária e o risco de 14 tipos de câncer em um estudo caso-controle envolvendo 5.240 pacientes japoneses com câncer de mama e 10.480 sem câncer de mama com idades entre 18 a 79 anos e assistidos no Programa de Pesquisa Epidemiológica Hospitalar realizado entre 2001 a 2005 no Hospital Central do Câncer de Aichi em Nagoya, Japão. Um questionário auto-relatado foi aplicado para outras variáveis e o número de dentes perdidos foi determinado pela pergunta: Quantos dentes remanescentes você tem? As respostas foram categorizadas em quatro grupos em relação ao número de dentes remanescentes: grupo 1 ≥ 21 dentes; grupo 2 entre 9 a 20 dentes; grupo 3 entre 1 a 8 dentes; e grupo 4 nenhum dente. Os resultados mostraram que não houve nenhuma associação significativa entre o número de dentes remanescentes e câncer de mama, mas houve associações significantes entre perda dentária com câncer de cabeça e pescoço e câncer de esôfago nas mulheres, porém no câncer de pulmão não foi observada nenhuma associação. Concluíram que a manutenção do número de dentes, especialmente em pessoas com idades avançadas, pode prevenir estes tipos de câncer.

A associação entre doença periodontal ou perda dentária tem sido pesquisada com relação ao câncer (MEYER et al., 2008), ou com câncer do trato

gastrointestinal superior (ABNET et al., 2001; ABNET et al., 2005a; ABNET et al., 2005b; TEZAL et al., 2009), com câncer de pulmão (HUJOEL et al., 2003), com câncer pancreático (STOLZENBERG-SOLOMON et al., 2003; HUJOEL et al., 2003; MICHAUD et al., 2007). Condições inadequadas de saúde bucal também têm sido associadas estatisticamente com a prevalência de muitos tipos de câncer, tais como pancreático e gastrointestinal (MEURMAN, 2010). Doença periodontal também foi encontrada associada com câncer de cabeça e pescoço em pacientes que nunca fumaram ou consumiram álcool (TEZAL et al., 2009).

Soder et al. (2011) realizaram um estudo longitudinal prospectivo com o objetivo de verificar a incidência do câncer de mama a partir de 2001 em indivíduos com doença periodontal e características da perda dentária durante 16 anos de acompanhamento. O estudo compreendeu uma amostra aleatória de uma coorte de 3.273 indivíduos dinamarqueses com idades entre 30 e 40 anos e as variáveis visitas ao dentista e tabagismo também foram registradas em um questionário. Foi encontrada uma prevalência de 17,1% de doença periodontal no exame inicial e os indivíduos com qualquer perda do dente molar tiveram 2,36 mais chances de risco de câncer de mama. A diferença na prevalência do câncer de mama para os indivíduos com doença periodontal e com ou sem qualquer perda de molares inferiores foi significante ($p < 0,02$). Esses resultados identificaram a doença periodontal e a perda de qualquer dente molar inferior como preditores independentes para câncer de mama.

Portanto, este estudo clínico piloto tem como objetivos conhecer as condições clínicas periodontais e as perdas dentárias de mulheres com câncer de mama submetidas às terapias anti-neoplásicas assistidas no Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM). Os protocolos das terapias com anti-neoplásicos adotados pela equipe médica de mastologia do HUCAM nesta investigação compreendem a cirurgia para esvaziamento linfático, a quimioterapia, a radioterapia e a hormonioterapia. Nesta pesquisa, a hormonioterapia refere-se ao uso do medicamento tamoxifeno, ou em alguns casos, inibidor de aromatase.

3 OBJETIVOS

3.1. Geral

Avaliar as condições clínicas periodontais e as perdas dentárias entre as pacientes com câncer de mama sob o uso de terapias anti-neoplásicas assistidas no Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

3.2. Específicos

1. Caracterizar o perfil demográfico, comportamental, sistêmico e clínico das pacientes com câncer de mama;
2. Determinar o número de dentes perdidos na cavidade bucal de cada grupo de terapia anti-neoplásica;
3. Demonstrar os parâmetros clínicos periodontais nos diferentes grupos de terapias anti-neoplásicas de pacientes;
4. Comparar os parâmetros clínicos periodontais com o número de dentes perdidos nas pacientes;
5. Comparar os parâmetros clínicos periodontais como os diferentes grupos de terapias anti-neoplásicas.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 AMOSTRA

A amostra (*n*) planejada para todo o projeto deste estudo observacional descritivo transversal foi de 60 mulheres com câncer de mama. Uma amostra de conveniência constituída por 31 mulheres foi proposta para o estudo piloto. Após diagnóstico confirmado de câncer de mama fornecido pela equipe médica de mastologistas do Ambulatório 3 do HUCAM, as pacientes foram encaminhadas pela fisioterapeuta para o Serviço de Periodontia no Ambulatório 2 do Instituto de Odontologia da UFES (IOUFES). A seleção das pacientes foi realizada por um examinador treinado e calibrado em Periodontia (MSS) e durante as visitas odontológicas foram submetidas ao exame clínico periodontal completo, registro do número de dentes perdidos no periodontograma (APÊNDICE 2) e questionário anamnésico médico-odontológico (APÊNDICE 1). O Serviço de Mastologia do HUCAM (Ambulatório 3) constituído por médicos mastologistas, enfermeiras e fisioterapeuta receberam instruções do projeto pelo coordenador da pesquisa. A presença de doença periodontal foi confirmada após diagnóstico da presença de pelo menos um sítio bucal com uma (01) bolsa periodontal com profundidade de sondagem e nível de inserção clínico $\geq 4,0$ mm em qualquer maxilar e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão relacionados ao câncer de mama. Portanto, a amostra deste estudo piloto foi de conveniência, ou seja, não aleatória estratificada não proporcional (divide a população em subgrupos de acordo com determinadas características, tais como, medicamentos, ou sexo, ou idade, selecionando uma amostra não aleatória de cada um desses estratos). Para análise da doença periodontal e da perda dentária, as pacientes em tratamento de câncer de mama foram divididas nos seguintes grupos: a) Pacientes com terapias cirúrgicas e com esvaziamento linfático; b) Pacientes em tratamento com quimioterapia (QUIMIO); c) Pacientes em tratamento com radioterapia (RADIO); d) Pacientes em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico associado com hormonioterapia (tamoxifeno) QUIMIO/RADIO+TAM; e) Pacientes em tratamento somente com hormonioterapia (tamoxifeno)/TAM.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

As participantes voluntárias deveriam ter as seguintes características clínicas: periodontite crônica em pelo menos um (01) sítio com profundidade de sondagem de bolsa (PS) e nível de inserção clínico (NIC) maior ou igual a 4,0mm em qualquer maxilar; presença de no mínimo dez (10) dentes na cavidade bucal; idade entre 35 e 75 anos; diagnóstico confirmado de câncer de mama assistido por equipe médica do Serviço de Mastologia do HUCAM/UFES, e não estar fragilizada ou susceptível, ou seja, com qualquer deficiência física ou emocional, que não permita a realização do exame clínico bucal.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão adotados foram: idade abaixo de 35 anos; portadores somente de gengivite; não possuir o mínimo de dez dentes na cavidade bucal; ter realizado cirurgia, mas sem esvaziamento linfático; portadores de desordens locais ou sistêmicas que causam lesões nas mucosas orais; estar usando terapia com antimicrobiano ou antibiótico dentro de duas semanas a quatro semanas prévias ao exame bucal; presença de infecção aguda oral pré-existente; gestantes; reabilitações protéticas extensas, tais como: prótese total superior e inferior; prótese parcial removível superior ou inferior apoiada em menos de dez dentes naturais na cavidade bucal; histórico de tratamento periodontal prévio nos últimos seis meses; e, alergia à clorexidina.

4.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todas as participantes foram informadas dos objetivos do estudo e de seus riscos e benefícios. Após autorização do Diretor do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM) (ANEXO B) e recomendação dos médicos mastologistas do Ambulatório 3 do HUCAM, as pacientes que concordaram em participar voluntariamente do estudo foram devidamente agendadas pela fisioterapeuta ao Serviço de Periodontia do IOUFES, quando assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A), de acordo com as diretrizes e normas do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº466/12). Todas as pacientes foram submetidas à profilaxia periodontal, orientação de higiene oral e aplicação

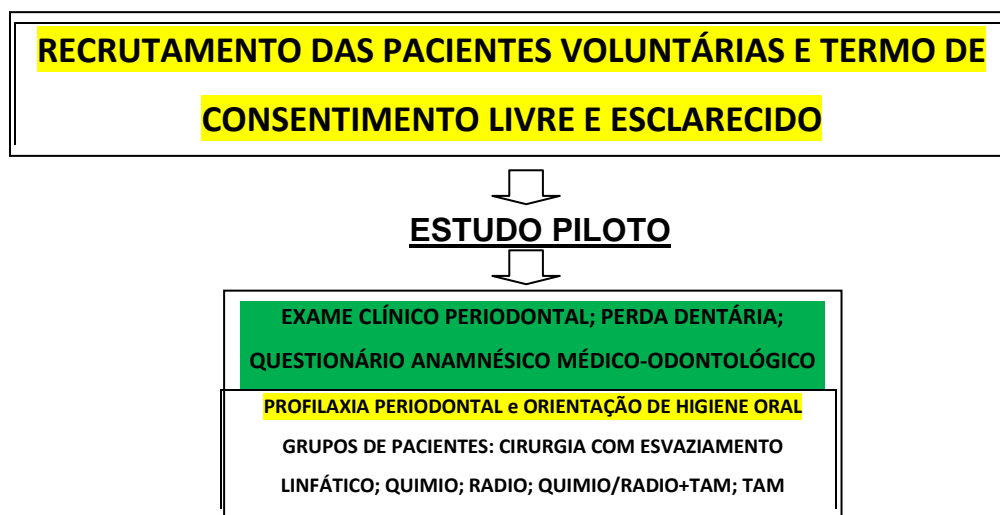
tópica de flúor no Serviço de Periodontia (Ambulatório 2) do IOUFES. O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do CCS da UFES/Plataforma Brasil e aprovado com o número CAAE 21597313.2.0000.5060 (ANEXO C).

4.5 QUESTIONÁRIO ANAMNÉSICO MÉDICO-ODONTOLÓGICO

As informações demográficas, comportamentais, sistêmicas e bucais relacionadas ao uso das terapias anti-neoplásicas para o câncer de mama foram obtidas por meio de um questionário anamnésico médico-odontológico estruturado (APÊNDICE 1) contendo as variáveis idade (anos), tabagismo, etilismo, hipertensão, diabetes, depressão, ansiedade, cardiopatias, outras neoplasias, visita ao dentista e tratamento periodontal. Não foram coletados dados dos prontuários médicos do HUCAM sobre o desfecho oncológico atribuível ao câncer de mama.

4.6 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Este estudo clínico piloto tem desenho observacional descritivo, conforme descrição no Esquema 1.



Esquema 1. Fluxograma das pacientes do HUCAM para análise das condições periodontais e da perda dentária.

4.7 AVALIAÇÃO CLÍNICA PERIODONTAL E PERDA DENTÁRIA

A avaliação clínica periodontal foi realizada por um examinador calibrado (MSS) com o objetivo de realizar o diagnóstico clínico periodontal das mulheres. Os dados demográficos e breve históricos médico-odontológico foram coletados por meio de um questionário anamnésico médico-odontológico (APÊNDICE 1). As mensurações clínicas periodontais (Periodontograma/APÊNDICE 2) foram realizadas em seis sítios por dente (mésio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, lingual e distolingual), em todos os dentes (exceto os terceiros molares), utilizando-se sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte (PCPUNC-BR 15, Hufriedy do Brasil, Rio de Janeiro, RJ, Brasil). A perda dentária foi registrada pela ausência de qualquer dente utilizando o próprio periodontograma. Foram analisados os seguintes parâmetros periodontais: (1) Sondagem do Nível de Inserção Clínico (NIC), aferindo-se a distância, em milímetros, entre a junção cimento-esmalte e a porção mais apical da bolsa/sulco periodontal; (2) Profundidade Clínica de Sondagem ou Profundidade de Sondagem de Bolsa (PB), aferindo-se a distância, em milímetros, entre a margem gengival livre e a porção mais apical sondável da bolsa/sulco periodontal; (3) Índice de Placa Visível (IPV): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de placa supragengival visível (AINAMO; BAY, 1975); (4) Índice de Sangramento Gengival Marginal (ISG): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de sangramento gengival marginal, após percorrer levemente a sonda ao longo; (5) Sangramento à Sondagem (SS): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de sangramento após 20 segundos da sondagem; (6) Supuração (SUP): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de supuração espontânea ou após 20 segundos da sondagem; (7) Mobilidade dentária, e (8) Lesões de Furca (HAMP et al., 1975).

A presença de periodontite crônica foi definida se: PB \geq 4,0mm e NIC \geq 4,0mm em algum dente e no mesmo sítio e não contíguo, classificando-se a doença em localizada (menos de 30% dos dentes envolvidos), e generalizada (mais de 30% dos dentes afetados) (ARMITAGE, 1999). O diagnóstico clínico de periodontite crônica baseou-se nas seguintes características: (1) Prevalência maior em adultos podendo ocorrer em crianças e adolescentes; (2) Taxas de progressão baixas a moderadas; (3) Quantidade de depósitos microbianos consistente com a severidade da

destruição periodontal; (4) Nenhum padrão de agregação familiar, e (5) Presença frequente de cálculo subgengival (ARMITAGE, 2004).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.8.1 Cálculo Amostral

Para calcular o tamanho da amostra do projeto, partiu-se de um banco de dados contendo, entre 2004 a 2012, uma população de 555 pacientes em tratamento de câncer de mama cadastrados no SAME (Serviço de Agendamento Médico). Após análise do critério de inclusão idade (faixa etária entre 35 e 75 anos) a população de interesse foi reduzida para 491. Ao utilizar a fórmula para o cálculo amostral, adotando um intervalo de confiança de 95% e um erro amostral de 5% (α =nível de significância), o valor obtido foi de 197 pacientes. Entretanto, diante das dificuldades geográficas, das consultas de retorno muito distantes, mudança do tipo de gerência administrativa do HUCAM dada pela nova direção da EBSEH (Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares), da redução do número de cirurgias mensais por falta de profissionais especializados devido à aposentadoria dos mesmos e para os casos serem encaminhados para o Serviço de Periodontia do IOUFES, estabeleceu-se uma amostra de conveniência para o projeto entre 30 a 35%, totalizando aproximadamente 60 pacientes. Uma amostra, também de conveniência, foi constituída por 31 pacientes e adotada para este estudo piloto.

Os dados foram registrados em um banco de dados elaborado no Excel (versão 2007). A análise estatística foi realizada no SPSS 20 e o nível de significância estabelecido foi p-valor <0,050 (α =5%).

Foram utilizadas as seguintes análises neste estudo piloto:

1. Freqüência absoluta: Percentagem (%) de mulheres com câncer de mama em relação aos índices de placa visível, sangramento gengival marginal e sangramento à sondagem;
2. Média e Desvio-padrão: Análise das médias obtidas dos parâmetros clínicos periodontais profundidade de sondagem de bolsa (PB) e nível de inserção clínico (NIC) e a medida de variação em torno da média expressa pelo Desvio-padrão para os parâmetros clínicos periodontais profundidade de sondagem de bolsa (PB) e nível de inserção clínico;

3. Teste t de Student foi utilizado para comparação das médias (amostras independentes) e desvio-padrão da profundidade de bolsa (PB) e do nível de inserção clínico (NIC) com o número de dentes perdidos (grupo com ≤ 10 dentes perdidos e grupo com > 10 dentes perdidos); e das médias de PB e NIC com o tabagismo e a cirurgia com esvaziamento linfático nas pacientes;
4. Teste ANOVA: Foi utilizado para comparar as diferenças das médias obtidas dos dentes perdidos na boca, na maxila e na mandíbula com cada grupo de tratamento anti-neoplásico.

6 RESULTADOS

6.1 DADOS DEMOGRÁFICOS, COMPORTAMENTAIS, SISTÊMICOS E BUCAIS DAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA E ASSISTIDAS NO HUCAM.

As ocorrências das características demográficas, comportamentais, sistêmicas e bucais da amostra como um todo se encontra na Tabela 1, enquanto a verificação individual em cada tipo de terapia da amostra se encontra na Tabela 2. As pacientes estudadas apresentam o típico perfil das mulheres brasileiras com câncer de mama assistidas pelo SUS: 48,4% apresentaram idades entre 38 a 48 anos e 51,6% com idades entre 49 a 68 anos; 83,9% relataram não fumar; 87,1% não fazem uso de álcool; 35,5% foram diagnosticadas com hipertensão; 96,8% não apresentaram diabetes mellitus; 87,1% não mostraram depressão; 74,2% não relataram ansiedade; 93,5% não apresentaram problemas cardiológicos; todas as pacientes não tinham outras neoplasias no corpo; a maioria (96,8%) absoluta visitou o dentista, enquanto que apenas 9,7% fizeram tratamento periodontal. Na Tabela 2 verificou-se que 64,5% das pacientes foram submetidas às cirurgias eletivas da mama e com esvaziamento linfático; 71% foram conduzidas para a quimioterapia; 54,8% fizeram radioterapia; e, 35,5% fizeram uso do hormônio tamoxifeno.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, COMPORTAMENTAIS, SISTÊMICAS E BUCAIS DAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

Variável		N	%
Idade (anos)	38-48	15	48,4
	49-68	16	51,6
Média = 49,10			
		N	%
Tabagismo	Sim	5	16,1
	Não	26	83,9
Etilismo	Sim	4	12,9
	Não	27	87,1
		N	%
Hipertensão	Sim	11	35,5
	Não	20	64,5
Diabetes	Sim	1	3,2
	Não	30	96,8
Depressão	Sim	4	12,9
	Não	27	87,1
Ansiedade	Sim	8	25,8
	Não	23	74,2
Cardiopatias	Sim	2	6,5
	Não	29	93,5
Outras neoplasias	Sim	0	0,0
	Não	31	100,0
		N	%
Visita ao dentista	Sim	30	96,8
	Não	1	0,32
Tratamento periodontal	Sim	3	9,7
	Não	28	90,3
Total de pacientes		31	

TABELA 2 - TIPOS DE TERAPIAS ANTI-NEOPLÁSICAS REALIZADAS NAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

Terapia anti-neoplásica		N	%
Esvaziamento Linfático	Sim	20	64,5%
	Não	11	35,5%
Quimioterapia	Sim	22	71,0%
	Não	9	29,0%
Radioterapia	Sim	17	54,8%
	Não	14	45,2%
Tamoxifeno	Sim	11	35,5%
	Não	20	64,5%

6.2 DADOS CLÍNICOS BUCAIS

Os parâmetros clínicos periodontais estão apresentados nas Tabelas 3 a 8. As pacientes estudadas neste piloto apresentaram 42, 8% de placa dental; apenas 6,3% mostraram sangramento gengival e 23,7% demonstraram sangramento à sondagem (Tabela 3); a média e o desvio-padrão da PB e NIC somente $\geq 4,0\text{mm}$ foram de $4,16 \pm 1,18$ e $4,54 \pm 1,01$, respectivamente (Tabela 4). De acordo com os grupos profundidade de bolsa e nível de inserção clínico verificou-se que tinha mais mulheres com bolsas periodontais e perda de inserção quando as terapias anti-neoplásicas estavam associadas (Tabela 5). A média de dentes inferiores perdidos mostrou associação significativa com a associação de terapias anti-neoplásicas (Tabela 6) e houve significância estatística quando se comparou a média e desvio-padrão do parâmetro periodontal NIC com o número de dentes (Tabela 7). Também foram observadas significâncias estatísticas entre os parâmetros periodontais NIC e PB com tabagismo e esvaziamento linfático (Tabela 8).

TABELA 3 - PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS (%): ÍNDICE DE PLACA VISÍVEL (IPV), ÍNDICE DE SANGRAMENTO GENGIVAL (ISG) E SANGRAMENTO À SONDAGEM (SS) DA CAVIDADE BUCAL DAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

Parâmetros	%
IPV	42,8
ISG	6,3
SS	23,7

TABELA 4 - MÉDIA E DESVIO-PADRÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS: PROFUNDIDADE DE BOLSA (PB) E NÍVEL DE INSERÇÃO CLÍNICO (NIC) CONSIDERANDO APENAS OS SÍTIOS COM MEDIDAS $\geq 4,0$ mm DAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

Parâmetros	Média \pm dp
NIC	4,54 \pm 1,01
PB	4,16 \pm 1,18

TABELA 5 - TIPO DE TERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA REALIZADA NAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES DE ACORDO COM OS SÍTIOS PERIODONTAIS PROFUNDIDADE DE BOLSA E NÍVEL DE INSERÇÃO CLÍNICO: GRUPO 1 (SÍTIOS $\geq 4,0$ mm $< 6,0$ mm) E GRUPO 2 (SÍTIOS $\geq 6,0$ mm)

Terapia anti-neoplásica	Profundidade de Bolsa				Nível de Inserção Clínico				Total por terapia
	$\geq 4\text{mm} < 6\text{ mm}$		$\geq 6\text{mm}$		$\geq 4\text{mm} < 6\text{ mm}$		$\geq 6\text{ mm}$		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Apenas Quimioterapia	4	50,0	4	50,0	3	37,50	5	62,50	8
Apenas Radioterapia	2	66,7	1	33,3	1	33,30	2	66,70	3
Associação de Terapias	13	65,0	7	35,0	8	40,00	12	60,00	20

Grupo 1 - Quimioterapia, Grupo 2 - Radioterapia, Grupo 3 - Associação de Terapias

TABELA 6 - MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS PARÂMETROS PB E NIC DE ACORDO COM O GRUPO DE DENTES PERDIDOS (≤ 10 DENTES e > 10 DENTES) NAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

DENTES PERDIDOS	PB	NIC
≤ 10 dentes	4,42 \pm 0,42	4,53 \pm 0,41
> 10 dentes	4,46 \pm 0,43	4,85 \pm 0,65
p-valor*	0,80	0,11*

* significância estatística a 5% - teste t-Student

TABELA 7 - COMPARATIVO DA MÉDIA DE DENTES PERDIDOS (BOCA TOTAL, MAXILA E MANDÍBULA) DE ACORDO COM O GRUPO DE TRATAMENTO ANTI-NEOPLÁSICO REALIZADO NAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

Grupos tratamentos	Boca Total	Maxila	Mandíbula
Apenas Quimioterapia	17	9,0	8,0
Apenas Radioterapia	5	2,0	3,0
Associação de Terapias	12	7,0	5,0
p-valor*	0,111	0,225	0,043*

* significância estatística a 5% - teste ANOVA

TABELA 8 – ASSOCIAÇÃO DOS PARÂMETROS PERIODONTAIS NIC, PB COM O TABAGISMO E O ESVAZIAMENTO LINFÁTICO NAS PACIENTES NAS PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA PARTICIPANTES DESTE ESTUDO PILOTO E ASSISTIDAS NO HUCAM/UFES

Variáveis	Média ± dp	p-valor
NIC (todos os sítios) x Tabagismo		
Não Fuma	2,27 ± 0,56	0,003*
Fuma	3,25 ± 0,95	
PB (todos os sítios) x Tabagismo		
Não Fuma	2,07 ± 0,41	0,017*
Fuma	2,60 ± 0,55	
NIC (todos os sítios) x Esvaziamento Linfático		
Não	2,80 ± 0,75	0,027*
Sim	2,22 ± 0,62	
PB (todos os sítios) x Esvaziamento Linfático		
Não	2,39 ± 0,50	0,034*
Sim	2,02 ± 0,40	

*Significância a 5% - Teste t-Student

7 DISCUSSÃO

As análises realizadas neste estudo clínico piloto proporcionaram informações sobre o estado geral das mulheres com câncer de mama assistidas no HUCAM e o perfil da condição periodontal e da perda dentária.

No presente estudo a amostra revelou que a faixa etária das mulheres com câncer de mama variou de 49 a 68 anos com média de 49,1 anos, concordando assim com o perfil descrito na literatura (HUJOEL et al., 2003; CABRERA et al., 2005; HIRAKI et al., 2008). Entre as variáveis comportamentais, o tabagismo mostrou-se com baixa prevalência (16,5%), embora se apresente em geral aumentado na doença periodontal (TOMAR; ASMA, 2000; HUJOEL et al., 2003; BERGSTROM, 2004), atingindo um risco relativo de doença periodontal destrutiva entre 5 a 6 vezes maior do que um não fumante e de 10 a 15 vezes mais nos fumantes inveterados, além de estar associado com o aumento do risco de perda dentária (BERGSTROM, 2004). Se por um lado o tabagismo aumenta consideravelmente o risco de câncer de pulmão associado com doença periodontal (ALBERG; SAMET, 2003), em outros tipos de câncer, tais como, câncer gástrico e pancreático, o risco observado é muito menor e é considerado um fator de confusão residual (MICHAUD et al., 2004). Nos resultados deste estudo, o uso do álcool e a presença da diabetes nas mulheres com câncer de mama foram baixíssimas, 12,9% e 3,2%, respectivamente. Não tem sido comum encontrar na literatura estudos sobre periodontite e câncer de mama relacionados à diabetes ou ao uso de álcool, a não ser as pesquisas de Hujoel et al. (2003) com câncer de pulmão, de Michaud et al. (2007) com câncer pancreático e de Abnet et al. (2001) com câncer gástrico e gastrointestinal superior.

Quanto às terapias anti-neoplásicas do câncer de mama, deve ser mencionado que estas terapias, em geral, promovem perda óssea com risco para fraturas. A quimioterapia, os inibidores de aromatase e hormônios liberadores de gonadotropina contribuem para o processo de remodelação óssea. Na amostra deste estudo, as prevalências das terapias anti-neoplásicas estão dentro das condutas adotadas pelo Serviço de Mastologia do HUCAM, uma vez que já se conhece da literatura o efeito da quimioterapia sobre o nível de estrogênio com

consequente perda óssea e perda dentária (TAGUCHI et al., 2007). No entanto, a remodelação óssea poderia ser observada também no periodonto levando à maior perda de inserção neste grupo, o que não foi observado neste estudo piloto.

Com relação aos parâmetros clínicos periodontais, índice de placa visível, índice de sangramento gengival e sangramento à sondagem, verifica-se que a amostra teve comportamento sem significância estatística, porém mais de 50% das mulheres com placa dental apresentaram sangramento durante a sondagem de bolsas. Isto pode ser em função do estado inflamatório promovido pela resposta imune diante da ativação dos periodontopatógenos do biofilme dentário (KINANE; LAPPIN, 2001), na qual algumas citocinas no fluido gengival crevicular são marcadores biológicos da inflamação (ROSSOMANDO et al., 1990; OKADA; MURAKAMI, 1998).

Na presente amostra a presença de periodontite mensurada por NIC e PB, pode ser observada um aumento na média e desvio-padrão do nível clínico de inserção com relação à profundidade de sondagem de bolsa em todas as pacientes, e também, nos sítios com medidas $\geq 4,0$ mm (Tabelas 4 e 5). Outro aspecto clínico encontrado, porém sem significância estatística, foi a relação entre terapias anti-neoplásicas e sítios periodontais. Puderam ser observadas (Tabela 6) mais mulheres com bolsas periodontais e perda de inserção quando estas faziam uso de terapias associadas, pois neste grupo algumas mulheres foram submetidas à hormonioterapia. Neste sentido, Soder et al. (2011) encontraram apenas 1,75% de incidência de câncer de mama relacionados à doença periodontal e a prevalência de doença periodontal aumentou significativamente ano após ano, passando de 9,8% nas mulheres com 31 anos de idade para 25,6% naquelas com 40 anos.

Entre as mulheres com uso de terapias anti-neoplásicas associadas observou-se uma significância estatística com relação à perda de dentes inferiores (p -valor=0,043). Resultados semelhantes foram encontrados no trabalho de Soder et al. (2011) no qual 5,5% dos indivíduos com doença periodontal e qualquer perda de molares inferiores tiveram câncer de mama em comparação com 0,5% dos indivíduos com doença periodontal, mas sem nenhuma perda dentária. A maior perda dentária apresentou significância estatística com doença periodontal

mensurada pelo nível de inserção clínico ($p=0,11$), concordando com o estudo de Hujuel et al. (2003), porém, diferentemente de Hiraki et al. (2008) que não encontraram nenhum aumento significativo no risco de câncer de mama relacionado com o aumento do número de dentes. Entretanto, este resultado deve ser analisado com cautela, pois se trata de uma amostra pequena e de conveniência, muito embora SODER et al. (2011) tenham encontrado prevalência de 1,75% nos indivíduos que tinham doença periodontal e/ou qualquer perda dentária.

Verifica-se nesta amostra que houve significâncias estatísticas entre doença periodontal mensurada pelos parâmetros nível de inserção clínico ($p=0,003$) e profundidade de bolsa ($p=0,017$) e tabagismo, além de significância estatística com o esvaziamento linfático, $p=0,027$ e $p=0,034$, respectivamente. De acordo com Fitzpatrick e Katz (2010), os critérios de doença periodontal devem ser padronizados e consistentes com rigoroso controle dos fatores de confusão, tais como tabagismo e outros para estabelecer uma relação definitiva entre doença periodontal e câncer.

8 CONCLUSÃO

Diante das limitações deste estudo clínico piloto, pôde-se concluir que:

1. Dentro do perfil demográfico analisado, nenhuma das variáveis selecionadas apresenta predomínio significativo sobre os demais;
2. Houve significância estatística entre o número de dentes perdidos com relação a cada grupo de terapia anti-neoplásica;
3. Entre os parâmetros clínicos periodontais, foram observadas alta porcentagem de placa dental e sangramento à sondagem das bolsas periodontais, e baixa prevalência de sangramento gengival, bem como, uma maior perda de inserção clínica quando se avaliou somente os sítios periodontais $\geq 4,0\text{mm}$;
4. O parâmetro clínico periodontal nível de inserção clínico mostrou-se estatisticamente significativo com a maior perda dentária;
5. Houve significância estatística entre os parâmetros clínicos periodontais nível de inserção clínico e profundidade de sondagem de bolsa com o tabagismo e esvaziamento linfático.

9 METAS FUTURAS/PERSPECTIVAS

Diante dos resultados preliminares deste estudo clínico piloto, deve ser mencionado que o projeto de pesquisa aprovado pelo CEP/CCS-UFES/Plataforma Brasil e que gerou este primeiro produto pretende conhecer o perfil da microbiota subgingival das bolsas periodontais das pacientes a ser realizado no Laboratório de Microbiologia Oral Ann Haffajee do Centro de Pós-graduação em Odontologia da Universidade de Guarulhos em Guarulhos-SP, bem como identificar algumas citocinas do fluido gengival crevicular por meio do teste ELISA a ser executado no Núcleo de Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde/CCS da Universidade Federal do Espírito Santo/UFES. Estas propostas deverão estar concluídas até outubro de 2015.

10 REFERÊNCIAS

1. ABNET CC et al. Prospective Study of Tooth Loss and Incident Esophageal and Gastric Cancers in China. **Cancer Causes Control**, 2001; 12:847-854.
2. ABNET CC et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. **Scand J Gastroenterol**, 2005, 40: 681-687.
3. ABNET CC et al. Tooth Loss is Associated with Increased Risk of Total Death and Death from Upper Gastrointestinal Cancer, Heart Disease, and Stroke in a Chinese Population-based Cohort. **Int J Epidemiol**, 2005; 34:467-74.
4. AGGARWAL BB et al. Inflammation and câncer: How hot is the link? **Biochem Pharmacol**, 2006; 72: 1605-1621.
5. AINAMO J, BAY I. Problems and Proposals for Recording Gingivitis and Plaque. **Int J Dent**, 1975; 25:229-35.
6. ALBERG AJ, SAMET JM. Epidemiology of lung cancer. **Chest**, 2003; 123:21S-49S.
7. ARMITAGE G. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. **Ann Periodontol**, 1999; 4:1-6.
8. ARMITAGE G. Periodontal Diagnoses and Classification of Periodontal Diseases. **Periodontol 2000**, 2004; 34:9-21.
9. ARMITAGE GC, ROBERTSON PB. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. **J Am Dent Assoc**, 2009; 140 (Suppl 1): 36S–43S.
10. BAADE PD, YOULDEN DR, CHAMBERS SK. When do I Know I am Cured? Using Conditional Estimates to Provide Better Information About Cancer Survival Prospects. **Med J Aust**, 2011; 194(2):73-7.
11. BALKWILL F, CHARLES KA, MANTOVANI A. Smoldering and Polar Inflammation in the Initiation and Promotion of Malignant Disease. **Cancer Cell**, 2005; 7:211-17.
12. BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: Back to Virchow. **Lancet**, 2001, 357: 539-545.
13. BARROS ACSD et al. Diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Projeto Diretrizes. **Assoc Med Bras**, 2001.
14. BERGMAN OJ. Oral Infections and Septicemia in Immunocompromised Patients with Hematologic Malignancies. **J Clin Microbiol**, 1988; 26:2105-9.

15. BERGSTROM J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. **Odontology**, 2004; 92:1-8.
16. BOROWSKI B et al. Prevention of Oral Mucositis in Patients Treated with High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation a Randomised Controlled Trial Comparing Two Protocols of Dental Care. **Europ J Cancer Oral Oncol**, 1994; 30B:93-7.
17. BRENNER H et al. Long Term Survival Expectations of Cancer Patients in Europe in 2000-2002. **Eur J Cancer**, 2009; 45(6):1028-41.
18. BROOK I. The Role of Bacterial Interference in Otitis, Sinusitis and Tonsillitis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 2005; 33:139-46.
19. CABRERA C et al. Can the relation between tooth loss and chronic disease be explained by socio-economic satuts? A 24-year follow-up from the populations study of women in Gothenburg, Sweden. **Eur J Epidemiol**, 2005; 20: 229-36.
20. CHAMPAGNE CME et al. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. **Periodontology 2000**, 2003; 31: 167-180.
21. COLEMAN MP et al. Cancer Survival in Five Continents: A Worldwide Population-based Study (CONCORD). **Lancet Oncol**, 2008; 9(8):730-56.
22. COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and Cancer. **Nature**, 2002; 420:860-7.
23. DESAI HG et al. Dental Plaque: A Permanent Reservoir of Helicobacter pylori? **Scand J Gastonenterol**, 1991; 26:1205-8.
24. FANTINI MC, PALLONE F. Cytokine: From Gut Inflammation to Colorectal Cancer. **Curr Drug Targets**, 2008; 9:375-80.
25. FERLAY J et al. GLOBOCAN 2008: **Cancer Incidence and Mortality Worldwide**. In: IARC CancerBase No.10 (version 2.0), Lyon: IARC, 2010.
26. FISCHETTI VA. Novel Method to Control Pathogenic Bacteria on Human Mucous Membranes. **Ann NY Acad Sci**, 2003; 987:207-14.
27. FITZPATRICK SG, KATZ J. The association between periodontal disease and cancer: A review of the literature. **J Dent**, 2010; 38:83-95.
28. GARLET GP et al. Patterns of Chemokines and Chemokine Receptors Expression in Different Forms of Human Periodontal Disease. **J Periodont Res**, 2003; 38:210-17.
29. GEIVELES M et al. Measurements of Inteleukin-6 inGingival Crevicular Fluid from Adults with Destructive Periodontal Disease. **J Periodontol**, 1993; 64:980-83.
30. GENDRON R et al. The Oral Cavity as a Reservoir of Bacterial Pathogens for Focal Infections. **Microbes Infect**, 2000; 2:897-906.

31. GRALOW JR et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. **J Natl Compr Cane Netw**, 2009; 7:Suppl 3:S1-S32; quiz S33-S35.
32. GREENBERG MA et al. The Oral Flora as a Source of Septicemia in Patients with Acute leukemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 1982; 53:32-6.
33. HADJI P et al. The Influence of Chemotherapy on Bone Mineral density, Quantitative Ultrasonometry and Bone Turnover in Pre-Menopausal Women with Breast Cancer. **Eur J Cancer**, 2009; 45:3205-12.
34. HAMP SE et al. Periodontal Treatment of Multirrooted Teeth. Results After 5 years. **J Clin Periodontol**, 1975; 2:126-35.
35. HERRERA ACSA et al. Molecular Subtype is Determinant on Inflammatory Status and Immunological Profile from Invasive Breast Cancer Patients. **Cancer Immunol Immunother**, 2012; 61: 2193-2201.
36. HERRERA V, PARSONNET J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. **Clin Microbiol Infect**, 2009; 15: 971-6.
37. HIRAKI A et al. Teeth Loss and Risk of Cancer at 14 Common Sites in Japanese. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 2008; 17:1222-27.
38. HUJOEL PP et al. An Exploration of the Periodontitis-Cancer Association. **Ann Epidemiol**, 2003; 13:312-16.
39. JANKOVIC D, LIU Z, GAUSE WC. Th1 and Th2-cell Commitment During Infectious Disease: Asymmetry in Divergent Pathways. **Trends Immunol**, 2001; 22:450-57.
40. KARTHIK SJ et al. Evaluation of Estrogen receptor and Circulating Estradiol Levels in Pre- and Postmenopausal Women with Periodontal Disease. **J Int Acad Periodontol**, 2009; 11;202-05.
41. KHAN MN, KHAN AA. Cancer Treatment-related Bone Loss: A Review and Synthesis of the Literature. **Curr Oncol**, 2008; 15:S30-S40.
42. KINANE DF, LAPPIN DF. Clinical Pathological and Immunological Aspects of Periodontal Disease. **Acta Odontol Scand**, 2001; 59:154-160.
43. KOMIYAMA K et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the Oral Cavity and Sputum of Patients with Cystic Fibrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 1985; 59:590-4.
44. LOESCHE WJ. Bacterial Mediators in Periodontal Disease. **Clin Infect Dis**, 1993; 16: 4 (Suppl): S203-10.
45. LOVE RR et al. Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer. **N Engl J Med**, 1992; 326:852-856.
46. MANTOVANI A et al. Cancer-related Inflammation. Review. **Nature**, 2008; 454: 436-4.

47. MARIOTTI A. Sex Steroid Hormones and Cell Dynamics in the Periodontium. **Crit Rev Oral Biol Med**,1994; 5;27-53.
48. MARTIN MV, VAN SAENE HK. The Role of Oral Microorganisms in Cancer Therapy. **Curr Opin Dent**, 1992; 2:81-4.
49. MEURMAN JH, UITTAMO J. Oral Micro-organisms in the Etiology of Cancer. **Acta Odontol Scand**, 2008; 66:321-6.
50. MEURMAN JH. Oral microbiota and cancer. **J Oral Microbiol**, 2010; 2: 5195.
51. MEYER MS et al. A review of the Relationship Between Tooth Loss, Periodontal Disease, and Cancer. **Cancer Cause Control**, 2008; 19:895-907.
52. MICHAUD DS et al. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk in Male Health Professionals: A Prospective Cohort Study. **The Lancet Oncol**, 2008; 9:550-8
53. MICHAUD DS, JOSHIPURA K, GIOVANNUCCI E, FUCHS CS. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. **J Natl Cancer Inst**, 2007; 99:171-175.
54. MICHAUD DS. Epidemiology of pancreatic cancer. **Minerva Chir**, 2004; 59:99-111.
55. MOORE WEC et al. Bacteriology of Moderate (chronic) Periodontitis in Mature Adult Humans. **Infect Immun**, 1983; 42:510-15.
56. MOSMANN TR, COFFMAN RL. Th1 and Th2 cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. **Annu Rev Immunol**, 1989; 7:145:173.
57. NASCIMENTO FC. Terapia Hormonal Adjuvante no Câncer de Mama em Mulheres Pré-menopáusicas. **Rev. Bras. Oncologia Clínica**, 2005; 2 (6): 9-14.
58. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Breast cancerstatistics.2011.<http://seer.cancer.gov/satfacts/html/breast.html#incidence-mortality>. 1 april 2012.
59. OKADA H, MURAKAMI S. Cytokine Expression in Periodontal Health and Disease. **Crit Rev Oral Biol Med**, 1998; 9:248-266.
60. OVERHOLSER CD et al. Periodontal Infection in Patients with Acute Nonlymphocytic Leukemia: Prevalence of Acute Exacerbations. **Arch Intern Med**, 1982; 142:551-4.
61. PAGE RC, KORNMAN KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol 2000**, 1997; 14: 9–11.
62. PASTER BJ et al. The Breadth of Bacterial in The Human Periodontal Pockets and Other Oral Sites. **Periodontol 2000**, 2006; 42:80-87.

63. PAYNE JB et al. Gingival Crevicular Fluid IL-8: Correlation with Local IL-1 β Levels and Patient Estrogen Status. **J Periodont Res**, 1993; 28:451-53.
64. PETERSON DE et al. Microbiology of Acute Periodontal Infection in Myelosuppressed Cancer Patients. **J Clin Oncol**, 1987; 5:1461-8.
65. PETERSON DE. Pretreatment strategies for Infection Prevention in Chemotherapy Patients. **NCI Monogr**, 1990; 9:61-71.
66. POWLES TJ et al. Effect of Tamoxifen on Bone mineral Density Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Health Premenopausal and Postmenopausal Women. **J Clin Oncol**, 1996; 14:78-84.
67. RAI B et al. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. **J Oral Sci**, 2008; 50: 53–56.
68. ROBINSON WR et al. A Pilot Study of Bone density Loss in Menopausal Women Trated with Chemotherapy for Cancer. **Support Care Cancer**, 2005; 13:663-67.
69. ROSSOMANDO ER et al. Tumor Necrosis factor Alpha in Gingival Crevicular Fluid as a Possible Indicator of Periodontal Disease in Humans. **Arch Oral Biol**, 1990; 35:431-434.
70. SANKARANARAYANAN R et al. Cancer Survival in Africa, Asia, and Central America: A Population-based Study. **Lancet Oncol**, 2010; 11(2);165-73.
71. SCANNAPIECO FA. Position Paper of The American Academy of Periodontology: Periodontal Disease as a Potential Risk Factor for Systemic Diseases. **J Periodontol**, 1998; 69:841-50.
72. SLOTS J, RAMS TE. New Views on Periodontal Microbiota in Special Patient Categories. **J Clin Periodontol**, 1991; 18:411-20.
73. SOCRANSKY SS, HAFFAJEE AD. The Nature of Periodontal Diseases. **Ann Periodontol**, 1997; 2:3-10
74. SÖDER et al. Periodontal Disease May Associate with Breast Cancer. **Breast Cancer Res Treat**, 2011; 127:497-502.
75. STOLZENBERG-SOLOMON RZ et al. Tooth loss, pancreatic cancer, and *Helicobacter pylori*. **Am J Clin Nutr**, 2003; 78: 176-181.
76. TACHIBANA M et al. Prevalence of Periodontopathic Bacteria on the Tongue Dorsum of Elderly People. **Gerodontol**, 2006; 23:123-6.
77. TAGUCHI A et al. Interaction of Obesity and Skeletal Bone Mineral Density in tooth retention in Japanese postmenopausal women. **Menopause**, 2007; 14:500-4.
78. TAICHMAN SL, HAVENS AH, VAN POZNAK CH. Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of potmenopausal women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, 2013; 137(1): 23-32.

79. TEZAL M et al. Chronic Periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 2009; 18 (9): 2406-2412.
80. TEZAL M et al. Chronic Periodontitis and The Risk for Tongue Cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, 2007; 133:450-4.
81. TOMAR SL, ASMA S. Smoking-attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. **J Periodontol**, 2000; 71:734-51.
82. TU YK et al. Associations between tooth loss and mortality patterns in the Glasgow Alumni Cohort. **Heart**, 2007; 93: 1098-1103.
83. US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Oral health in America: A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institute of Health, Rockville, 2000.
84. WEINSTEIN RS. Clinical Practice. Glucocorticoid-induced bone disease. **N Engl J Med**, 2011; 365:62-70.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO ANAMNÉSICO MÉDICO-ODONTOLÓGICO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Clínica Odontológica
Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica
NUPET – Núcleo de Periodontia

QUESTIONÁRIO ANAMNÉSICO MÉDICO-ODONTOLÓGICO PARA CÂNCER DE MAMA

Data: ___/___/___

Dados pessoais:

Nome: _____

Idade: _____ Estado civil: _____

Endereço: _____ N° _____

Compl. _____

Bairro: _____ Município: _____ UF: _____

CEP: _____

Telefone: _____

Hábitos de Vida:

Tabagista:

sim somente no passado não

Se sim ou somente no passado, quantos por dia: _____

Idade que começou a fumar: _____ Idade que parou: _____

Etilista:

sim somente no passado não

Se sim ou somente no passado, Tipo de bebida: _____

quantos dias por semana: _____

quantidade de garrafas, latas ou doses aproximadamente: _____

Há quantos anos parou de beber: _____

Doenças já diagnosticadas:

Hipertensão sim não diabetes sim não depressão sim não

Ansiedade sim não cardiopatias sim não Especificar: _____

Neoplasias sim não Especificar: _____

Outra(s) _____

Medicações sim não

Descrever: _____

Histórico da doença atual

Data de diagnóstico: ____/____/____

Protocolo Terapêutico:

Esvaziamento Linfático: sim não

Quimioterapia: sim não

Tipo: _____ n° de ciclos: _____

Início: ____/____/____ término: ____/____/____

Quimioterápico(s): _____

Radioterapia: sim não

Início: ____/____/____ término: ____/____/____

N° de sessões: _____

Hormonioterapia com Tamoxifeno: sim não

Início: ____/____/____ término: ____/____/____

Histórico Odontológico:

Já visitou o Dentista alguma vez? sim não

Se sim, com que frequência? _____ -

Já fez tratamento de gengiva alguma vez? sim não

Se sim, há quanto tempo? _____

Possui alergia a alguma substância? sim não

Se sim, qual(quais)? _____

APÊNDICE 2 - PERIODONTOGRAMA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Clínica Odontológica
Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica
NUPET – Núcleo de Periodontia

PERIODONTOGRAMA

NOME: _____
IDADE: _____
DATA (6 MESES): _____

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
VESTIBULAR																
IPV																
ISG																
PS																
NCI																
SS																
SUP																
F																
M																
PALATINA																
IPV																
ISG																
PS																
NCI																
SS																
SUP																

	88	87	86	85	84	83	82	41	31	32	33	34	35	36	37	38
VESTIBULAR																
IPV																
ISG																
PS																
NCI																
SS																
SUP																
F																
M																
PALATINA																
IPV																
ISG																
PS																
NCI																
SS																
SUP																
F																

Alto do vestibular
Alto do palatino
Alto do mesial
Alto do distal

Copyright 2004, Editora Elsevier
Este formulário é propriedade da Editora Elsevier e não pode ser reproduzido sem a autorização expressa da Editora Elsevier.
Proibida a reprodução total ou parcial deste formulário sem a autorização expressa da Editora Elsevier.

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, (nacionalidade) _____ residente e domiciliado à Rua _____, telefone _____, na cidade de _____,

Estado de _____, fui convidada a participar da pesquisa intitulada: **EFEITOS DAS TERAPIAS ANTI-NEOPLÁSICAS DO CÂNCER DE MAMA SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS, MICROBIOTA SUBGENGIVAL, NÍVEL ÓSSEO ALVEOLAR E RESPOSTA INFLAMATÓRIA**, sob responsabilidade de Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa.

1. Justificativa: A periodontite é a inflamação das gengivas e pode levar até a perda dos dentes. É causada pela presença da placa dentária, uma camada composta por bactérias localizada na superfície dos dentes (coroas dentárias ou raízes dentárias) que causam esta inflamação. A inflamação da gengiva é influenciada pela resposta imune do hospedeiro por meio de moléculas chamadas de citocinas. As citocinas que atuam nas doenças da gengiva são encontradas no fluido gengival e as principais são: IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF α . Deste modo, uma resposta imune pronta para a infecção periodontal crônica tem sido proposta como um potencial fator etiológico carcinogênico. Estudos apontam que as mudanças das bactérias da boca frente aos anti-neoplásicos são inadequadas e pouco compreendidas até o presente, mas, durante a quimioterapia existe uma alteração no aumento de bactérias bastonetes gram-negativas em até 50% dos pacientes.

2. Objetivo da Pesquisa: O objetivo desta pesquisa é avaliar a presença de inflamação na gengiva, das bactérias da gengiva inflamada e a presença de substâncias responsáveis por essa inflamação gengival.

3. Procedimentos: Para participar desse estudo o indivíduo voluntário não pode ser fumante, deve ter a periodontite crônica ou agressiva, não ter sofrido tratamento nas gengivas, nem tomado antibióticos ou utilizado bochechos com antissépticos nos últimos 6 meses; e não estar grávida. Os participantes voluntários serão submetidos a exames completos dos dentes e das gengivas durante o período do estudo. Os atendimentos serão realizados no Ambulatório II do Instituto de Odontologia por profissionais formados em Odontologia sob a supervisão dos professores de Periodontia do Departamento de Clínica Odontológica da UFES. Os exames clínicos periodontais, questionário anamnésico odontológico e odontograma serão realizados em todas as pacientes selecionadas no projeto. As coroas dos dentes receberão profilaxia periodontal por meio da raspagem das superfícies dentárias e das coroas dentárias sem anestesia local para remover a placa dental para evitar contaminação no momento da coleta da placa dental subgengival. Espécimes de placa dentária serão coletados com curetas metálicas e o fluido gengival será coletado por meio de cones de papel esterilizados para a realização do exame das bactérias e das moléculas (citocinas) da inflamação gengival. Logo após as coletas, todos os dentes receberão raspagem e alisamento radicular manual e/ou com ultrassom, polimento das coroas dentárias, aplicação tópica de fluoreto de sódio (1,23%), orientação de higiene oral e uso de soluções para bochechos que ajudam no controle dos germes da boca para evitar a formação da placa dentária causadora das inflamações nas gengivas. Os espécimes de placa dental subgengival e do fluido gengival ano serão armazenados em freezer com temperatura de -80°C em ambiente de sala fria do Núcleo de Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Estes espécimes serão utilizados somente e tão somente para esta pesquisa e ao final do período de realização da pesquisa, os espécimes residuais ou remanescentes serão descartados por meio de esterilização em autoclave. A consulta odontológica neste estudo terá uma duração de aproximadamente 40 minutos. Os indivíduos que necessitarem de outros tratamentos serão encaminhados às diferentes especialidades nas Clínicas do Instituto de Odontologia.

4. Duração e Local da Pesquisa: Os atendimentos serão realizados no Ambulatório II do IOUFES sob a orientação dos Professores de Periodontia (Gengiva) da UFES durante o período do estudo.

5. Riscos, Desconfortos e Benefícios: Existem riscos mínimos durante a realização do exame da gengiva e dos dentes, tais como, um leve desconforto durante o ato de introdução da sonda periodontal metálica ou da cureta dentro da bolsa periodontal, e leve dor ao toque da sonda exploradora metálica para a verificação de cárie. Estes procedimentos são simples, na maioria das vezes, indolores, uma vez que são de rotina na prática médica odontológica. As coletas da placa dental para análise das bactérias e do fluido gengival são feitas por meio de curetas e cones de papel esterilizados dentro da bolsa periodontal mantidos por 60 segundos e são indolores. O risco é sangramento da gengiva após a introdução dos cones durante segundos. Caso haja sensibilidade dolorosa acentuada, a alternativa clínica é o uso da anestesia local apropriada da região. Nos casos clínicos de maior complexidade, o paciente receberá o tratamento por fase, ou seja, com intervalos maiores entre os procedimentos clínicos e a nova consulta odontológica.

6. Acompanhamento e Assistência: Todos os que receberem tratamentos nas gengivas serão posteriormente acompanhados na Clínica de Periodontia para permanecerem no programa de manutenção ou de suporte do controle de placa dental para evitar efeitos e condições adversas oriundas do não controle adequado de higiene bucal ou ainda, se por ventura, de algum dano reversível durante a realização do ato operatório não cirúrgico. O participante que apresentar algum dano comprovadamente inspecionado pela equipe de

pesquisadores terá garantia da realização de procedimentos gengivais visando restabelecer a condição de saúde clínica gengival e será mantido em programa de revisão na Clínica de Periodontia da UFES.

7. Direito de Recusa em participar da Pesquisa: A participação na pesquisa não é obrigatória e caso algum dos participantes selecionados se recuse em participar, isso não resultará em nenhum tipo de penalidade ou prejuízo para os mesmos, podendo a qualquer momento se retirar da pesquisa. Todos os voluntários participantes da pesquisa receberão uma via (cópia) do termo de consentimento livre e esclarecido.

8. Garantia de Manutenção do Sigilo e Privacidade: Nenhum resultado será relatado com identificação pessoal do participante. Todos os cuidados serão tomados para manutenção do sigilo de sua identidade. Ao conceder o direito de retenção e uso de quaisquer documentos para fins de ensino e divulgação (dentro das normas vigentes) em jornais e revistas científicas do país e estrangeiras, será mantida a devida preservação do segredo profissional, a menos que a quebra seja por uma exigência judicial.

9. Ressarcimento Financeiro: Nenhuma ajuda financeira será concedida aos participantes, pela Instituição ou pela equipe de pesquisadores, relativa à participação na pesquisa, uma vez que nesta pesquisa não há recebimento financeiro de nenhum órgão ou entidade para pagar a participação de cada voluntário na pesquisa.

10. Esclarecimento de Dúvidas: Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou perante a necessidade de reportar qualquer injúria ou dano relacionado com o estudo, eu devo contatar o pesquisador Dr. Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa, nos telefones (27) 3335-7273/3335-7276/3335-7237 ou (27) 9999-4793 ou no endereço: Av. Marechal Campos, 1468 - Maruípe, Vitória-ES. Caso não consiga contatar o pesquisador ou para relatar algum problema, posso contatar o Comitê de Ética e Pesquisa do CCS/UFES pelo telefone (27) 3335-7211 ou correio, através do seguinte endereço: Universidade Federal do Espírito Santo, Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Prédio da Administração do CCS, CEP: 29040-090, Vitória-ES, Brasil.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o teor do presente documento entendendo todos os termos acima expostos, como também, os meus direitos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo pesquisador.

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa **EFEITOS DAS TERAPIAS ANTI-NEOPLÁSICAS DO CÂNCER DE MAMA SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS, MICROBIOTA SUBGENGIVAL, NÍVEL ÓSSEO ALVEOLAR E RESPOSTA INFLAMATÓRIA**, Eu, Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa, declaro ter cumprido as exigências da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretriz e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

VITÓRIA-ES, ____ de _____ de 2014.

Voluntário Participante da Pesquisa

Nome do Pesquisador Responsável pelo Projeto

ANEXO B

**CARTA DE ACEITE DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO DE
MORAES - HUCAM**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
Centro de Ciências da Saúde
Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes - HUCAM

Vitória-ES, 22 de maio de 2014.

De: Prof.Dr.Luiz Alberto Sobral Jr.
Diretor-Superintendente do HUCAM


Para: Prof.Dr.Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa
Associado Periodontia/DCO-CCS-UFES

CARTA DE ACEITE

Informo a quem de direito que o Projeto de Pesquisa intitulado "EFEITOS DAS TERAPIAS ANTIN-NEOPLÁSICAS DO CÂNCER DE MAMA SOBRE CONDIÇÕES CLÍNICAS PERIODONTAIS, NÍVEL ÓSSEO ALVEOLAR, MICROBIOTA SUBGENGIVAL E RESPOSTA INFLAMATÓRIA" sob Coordenação Geral do Prof.Dr.Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa, lotado no Departamento de Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo foi aceito para realizar tal investigação junto ao Serviço de Mastologia do HUCAM visando atender o CEP/CCS-UFES Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Prof. Luiz Alberto Sobral V. Junior
Superintendente EBSEPH
HUCAM/UFES


Prof.Dr. Luiz Alberto Sobral Vieira Jr.
Diretor do HUCAM

ANEXO C

APROVAÇÃO PELO CEP/CCS-UFES/PLATAFORMA BRASIL

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DE TERAPIAS ANTI-NEOPLÁSICAS DO CANCER DE MAMA SOBRE A DOENÇA PERIODONTAL.

Pesquisador: ALFREDO CARLOS RODRIGUES FEITOSA

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 21597313.2.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 862.952

Data da Relatoria: 25/11/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo epidemiológico com desenho observacional descritivo. Esta pesquisa possui um delineamentos epidemiológico e terapêutico periodontal.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar parâmetros clínicos, radiográficos, microbiológicos e imunológicos dos efeitos das terapias antineoplásicas sobre as condições clínicas da doença periodontal em pacientes com câncer de mama.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Existem riscos mínimos durante a realização do exame da gengiva e dos dentes, tais como, um leve desconforto durante o ato de introdução da sonda periodontal metálica ou da cureta dentro da bolsa periodontal, e leve dor ao toque da sonda exploradora metálica para a verificação de cárie. Estes procedimentos são simples, na maioria das vezes, indolores, uma vez que são de rotina na prática médica odontológica. As coletas da placa dental para análise das bactérias e do fluido gengival são feitas por meio de curetas e cones de papel esterilizados dentro da bolsa periodontal mantidos por 60 segundos e são indolores. O risco é sangramento da gengiva após a introdução dos cones durante segundos. Caso haja sensibilidade dolorosa acentuada, a alternativa clínica é o

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep@ccs.ufes.br

Continuação do Parecer: 862.952

uso da anestesia local apropriada da região. Nos casos clínicos de maior complexidade, o paciente receberá o tratamento por fase, ou seja, com intervalos maiores entre os procedimentos clínicos e a nova consulta odontológica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este estudo tem por finalidade conhecer os possíveis patógenos periodontais, a natureza da inflamação, por meio da identificação de citocinas anti-inflamatórias, e avaliar a resposta do hospedeiro frente às terapêuticas periodontais adotadas no sentido de eliminar as inflamações periodontais ou pelo menos reduzir a carga bacteriana presente nas bolsas periodontais das pacientes com câncer de mama.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O regulamento do biorrepositório foi aprovado pelo departamento de Clínica Odontológica, de acordo com o extrato de ata apresentado.

Riscos detalhados na Plataforma Brasil.

Participação apenas do Hospital HUCAM na pesquisa constando na Plataforma Brasil

Recomendações:

Sem

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Cronograma adequado com datas após aprovação pelo Comitê de Ética.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: SIN

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep@ccs.ufes.br

CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE/UFES



Continuação do Parecer: 862.952

VITÓRIA, 07 de Novembro de 2014

Assinado por:
Cynthia Furst Leroy Gomes Bueloni
(Coordenador)

Endereço: Av. Marechal Campos 1468
Bairro: S/N
UF: ES Município: VITÓRIA
Telefone: (27)3335-7211

CEP: 29.040-091

E-mail: cep@ccs.ufes.br

Página 03 de 03

