



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

Beatriz Alexandrelli Machado

**Influência da administração sistêmica do
tamoxifeno no tecido hepático: revisão de
literatura**

Araçatuba – SP
2024

Beatriz Alexandrelli Machado

**Influência da administração sistêmica do
tamoxifeno no tecido hepático: revisão de
literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Odontologia
de Araçatuba da Universidade Estadual
Paulista (UNESP), como parte dos
requisitos para obtenção do título de
Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Milanezi de
Almeida

Araçatuba – SP
2024

Dedicatória

Dedico este trabalho

À minha mãe, Katia Soares Alexandrelli, meu maior exemplo de fé, perseverança e coragem, que com seu amor, zelo e dedicação abriu caminhos para que eu pudesse realizar meus sonhos e trilhar minha jornada na graduação. Sua confiança na minha capacidade e seu apoio nos momentos de dificuldades me guiaram e me sustentaram até aqui. Mãe, esta conquista é nossa e este trabalho é um pequeno gesto de gratidão em reconhecimento a tudo o que fez por mim.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, minha fonte inesgotável de sabedoria e inspiração, por conduzir meus passos e ser a luz que ilumina a minha vida. Sua graça me sustentou e Sua presença me trouxe segurança mesmo nos momentos mais desafiadores, tornando possível a concretização deste trabalho. Com devoção e amor, agradeço também à Nossa Senhora, pois sua intercessão e presença amorosa me trouxeram conforto para enfrentar os desafios ao longo desta jornada.

Agradeço à minha amada família, meu maior alicerce durante essa graduação, que cultivaram em mim princípios e valores que levarei com orgulho por toda a vida e que contribuíram imensamente para o meu crescimento como pessoa e futura profissional.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida, exemplo de profissional pelo qual carrego imensa admiração e respeito. Suas aulas e seus ensinamentos foram fundamentais para despertar a minha paixão pela Periodontia e para me guiar na conclusão deste trabalho.

Agradeço à minha tutora, professora Alessandra Marcondes Aranega, minha grande inspiração como profissional e mulher, que compartilhou comigo muito além do seu conhecimento técnico, mas conselhos preciosos que guardarei no meu coração. Sua orientação, acolhimento, afeto, cuidado e capacidade de enxergar os alunos com humanidade são virtudes que serão sempre admiradas por mim.

Agradeço ao Dr. Luiz Guilherme Fiorin, pelo incentivo, paciência, disponibilidade e comprometimento que teve comigo

durante todo o processo de elaboração deste trabalho. Serei sempre grata pelo apoio, orientação e, sobretudo, por ter compartilhado comigo o seu vasto conhecimento na área acadêmica, o que me fez admirá-lo ainda mais e me incentivou a iniciar o mestrado.

Agradeço ao Programa de Educação Tutorial, meu grupo do coração, por enriquecer a minha trajetória dentro da graduação e se tornar fonte de amizade, apoio e aprendizagem. Minha eterna gratidão a todos os integrantes que estiveram no grupo durante a minha passagem, pelos quais nutro grande apreço e admiração.

Agradeço aos meus queridos amigos de graduação, pessoas maravilhosas que tornaram os últimos anos mais leves e felizes, partilhando comigo momentos bons e ruins, enfrentando desafios e celebrando conquistas. A presença de vocês foi essencial para que eu chegasse até aqui e eu não poderia ter escolhido pessoas melhores para compartilhar este longo caminho comigo.

Agradeço à minha grande amiga Letycia Carpaneji Paludetto, irmã de coração que Deus colocou em minha vida, que foi a minha fortaleza, meu apoio e minha incentivadora ao longo dessa trajetória. Não há palavras suficientes para expressar a minha gratidão por tudo o que fez por mim, mas saiba que a sua amizade trouxe luz para meus dias e memórias preciosas que jamais esquecerei. Estendo este agradecimento à toda sua família, pessoas excepcionais que me acolheram e se tornaram minha segunda família.

Agradeço às minhas amigas de Garça: Ana Clara, Nubia, Jessica e Maria Eduarda, pela amizade que construímos desde a infância e que persiste e cresce a cada dia.

Por fim, expresso meus mais sinceros agradecimentos à Faculdade de Odontologia - FOA UNESP, que se revelou uma fonte valiosa de ensinamentos durante a minha trajetória acadêmica, e a todos os pacientes que passaram por mim e depositaram sua confiança em minhas mãos.

"Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana"

Carl Jung

Resumo

MACHADO, B. A. **Influência da administração sistêmica do tamoxifeno no tecido hepático: revisão de literatura.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2024.

RESUMO

O tamoxifeno (TAM) é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) considerado o tratamento “gold standard” para a terapia coadjuvante no tratamento do câncer de mama, sendo até hoje o fármaco mais utilizado para esse fim. Administrado de forma sistêmica, o TAM produz respostas distintas nos diversos tecidos do organismo e sua administração é capaz de ocasionar efeitos deletérios sobre o fígado, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Recentemente, alguns estudos apontam para uma possível associação bidirecional entre DHGNA e a periodontite, condição inflamatória crônica da cavidade oral que afeta os tecidos de suporte dos dentes. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é apresentar uma revisão de literatura acerca da influência do tamoxifeno no tecido hepático, além de investigar a relação existente entre os efeitos deste medicamento no fígado e a ocorrência de doença periodontal. Através deste trabalho, pode-se concluir que apesar da importante atuação do TAM como peça-chave no tratamento do câncer de mama, os efeitos hepatotóxicos associados à sua administração representam uma preocupação relevante na literatura e devem continuar sendo investigados. Ademais, por meio desta revisão foi possível compreender que as doenças hepáticas ocasionadas pelo uso do tamoxifeno, sobretudo a DHGNA, podem ser afetadas pela doença periodontal e, por conseguinte, diversos estudos têm sido direcionados a demonstrar como o tratamento periodontal não cirúrgico pode beneficiar pacientes com essa condição hepática e periodontite. Nesse contexto, é necessário entender a importância do cirurgião-dentista para o fornecimento de novas abordagens terapêuticas para pacientes com câncer de mama e que necessitam de terapia adjuvante com tamoxifeno.

Palavras-chave: tamoxifeno; moduladores seletivos de receptor estrogênico; fígado.

Abstract

MACHADO, B. A. **Influence of systemic administration of tamoxifen on liver tissue: literature review.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

Tamoxifen (TAM) is a selective estrogen receptor modulator (SERM) considered the “gold standard” treatment for adjuvant therapy in the treatment of breast cancer, and to this day it is the most used drug for this purpose. Administered systemically, TAM produces distinct responses in different tissues of the body and its administration is capable of causing harmful effects on the liver, including non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Recently, some studies point to a possible bidirectional association between NAFLD and periodontitis, a chronic inflammatory condition of the oral cavity that affects the supporting tissues of the teeth. Therefore, the objective of the present study is to present a literature review about the influence of tamoxifen on liver tissue, in addition to investigating the relationship between the effects of this medication on the liver and the occurrence of periodontal disease. Through this work, it can be concluded that despite the important role of TAM as a key player in the treatment of breast cancer, the hepatotoxic effects associated with its administration represent a relevant concern in the literature and should continue to be investigated. Furthermore, through this review it was possible to understand that liver diseases caused by the use of tamoxifen, especially NAFLD, can be affected by periodontal disease and, therefore, several studies have been aimed at demonstrating how non-surgical periodontal treatment can benefit patients with this liver condition and periodontitis. In this context, it is necessary to understand the importance of the dentist in providing new therapeutic approaches for patients with breast cancer who require adjuvant therapy with tamoxifen.

Keywords: tamoxifen; selective estrogen receptor modulators; liver.

Sumário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 PROPOSIÇÃO	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1 Tamoxifeno: terapia adjuvante no tratamento do câncer de mama, mecanismo de ação e efeitos adversos sistêmicos	21
3.2 Evidências de hepatotoxicidade provocada pelo uso do Tamoxifeno	22
3.3 Mecanismo patológico envolvido na associação entre danos hepáticos e uso do Tamoxifeno: atividade antagonista do estrogênio	23
3.4 Disfunção mitocondrial: outra hipótese para esteatohepatite induzida por tamoxifeno	24
3.5 Aumento da síntese de ácidos graxos pelo TAM	24
3.6 Doença periodontal e tamoxifeno: inimigos em comum para DHGNA	25
3.7 Vias de ligação entre doença periodontal e doença hepática gordurosa não alcoólica	26
3.8 Síndrome metabólica, doença periodontal e doença hepática gordurosa não alcoólica	27
3.9 Efeitos do tratamento periodontal em pacientes com DHGNA	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	33

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O Tamoxifeno (TAM), medicamento amplamente utilizado como terapia endócrina adjuvante no tratamento do câncer de mama, atua impedindo a ligação do estrogênio aos seus receptores de forma competitiva e, como consequência, é capaz de inibir o crescimento do tumor através da desaceleração da proliferação celular (Legha, 1988). Entretanto, tal fármaco é caracterizado pela capacidade de produzir respostas distintas a depender do tecido-alvo do estrogênio em que esteja atuando (Yang *et al.*, 2013) e, por essa razão, efeitos adversos no tecido hepático vêm sendo observados com a sua utilização.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura em excesso no fígado, sem a presença de consumo exacerbado de álcool (Albuquerque-Souza; Sahingur, 2022). Embora pouco conhecida pela população em geral, essa patologia é considerada uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo (Maurice; Manousou, 2018) e tem se tornado cada vez mais comum, sobretudo nos países ocidentais (Cariou *et al.*, 2021). Tal condição compreende um conjunto heterogêneo de doenças, mas histologicamente divide-se em fígado gorduroso não alcoólico (NAFL) e esteatohepatite não alcoólica (NASH), sua manifestação clínica mais avançada e que está relacionada a possível progressão para cirrose, insuficiência hepática e câncer de fígado (Chalasani *et al.*, 2017).

Diferentes estudos clínicos e experimentais sugerem que determinados fármacos estão relacionados a um risco específico de hepatotoxicidade na DHGNA. Tais investigações demonstram que alguns medicamentos favorecem a progressão do fígado gorduroso pré existente para condições mais graves, como NASH e cirrose, enquanto outras drogas parecem agravar o fígado gorduroso ou a NASH (Allard *et al.*, 2019). Apesar da configuração fisiopatológica envolvida não estar completamente esclarecida, o TAM vêm sendo apontado como um destes medicamentos associados ao desenvolvimento de DHGNA, uma vez que essa condição tenha sido observada em mais de 30% dos indivíduos em tratamento de câncer de mama através dessa terapia adjuvante (Lin *et al.*, 2014).

Como existem evidências de que o metabolismo hepático é beneficiado por efeitos exercidos pelos estrogênios no fígado (Cataldi *et al.*, 2021), é sugerido que o

bloqueio dos receptores de estrogênio pelo tamoxifeno seja capaz de ocasionar um distúrbio na homeostase lipídica (Nemoto *et al.*, 2000). Contudo, ainda que diferentes hipóteses tenham sido levantadas para explicar tal associação, o mecanismo exato por trás da ocorrência de danos hepáticos nesses pacientes ainda não está bem elucidado pela literatura.

A periodontite, doença inflamatória crônica da cavidade oral que afeta os tecidos de suporte dos dentes (Fischer *et al.*, 2021), se tornou alvo de numerosos estudos nos últimos anos que demonstraram existir uma interconexão entre infecção/inflamação periodontal e condições sistêmicas diversas, o que culminou no surgimento do termo “medicina periodontal” (Han; Sun; Yang, 2016). Atualmente, o crescente interesse em investigar a ligação entre doenças bucais e hepáticas crônicas é impulsionado pelo aprofundamento da compreensão de que essas patologias partilham fatores etiológicos comuns no seu desenvolvimento, sendo ambas reflexo de uma resposta inflamatória desregulada em um indivíduo susceptível (Albuquerque-Souza; Sahingur, 2022).

Nesse contexto, tendo em vista que estudos recentes evidenciam uma possível associação bidirecional entre a presença de doença periodontal e a DHGNA (Albuquerque-Souza; Sahingur, 2022), é sugestivo pensar que os efeitos do tamoxifeno no tecido hepático podem ser agravados pela periodontite ou agrava-la.

Proposição

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo teve como propósito realizar uma revisão de literatura buscando elucidar a influência da administração sistêmica do tamoxifeno no tecido hepático, bem como investigar a associação existente entre os efeitos deste medicamento no fígado e a doença periodontal.

Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Tamoxifeno: terapia adjuvante no tratamento do câncer de mama, mecanismo de ação e efeitos adversos sistêmicos

Atualmente, o câncer de mama é considerado um desafio significativo enfrentado pela saúde pública global (Veronesi *et al.*, 2005), sendo o segundo tipo de câncer mais prevalente no mundo e a causa primordial de óbitos por câncer entre as mulheres (Yang *et al.*, 2013). A sua relevante heterogeneidade configura um obstáculo para a garantia de um tratamento eficaz, de modo que diferentes abordagens encontram-se disponíveis como estratégias de intervenção, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e terapia biológica (Yang *et al.*, 2013).

O estrogênio, hormônio esteróide fundamental no desenvolvimento das características sexuais femininas, está associado à progressão do câncer de mama por induzir a proliferação das células tumorais (Yang *et al.*, 2013). Tal associação sugere que a regressão da neoplasia mamária possa ocorrer com a diminuição da secreção desse hormônio, o que seria possível através de procedimentos como a ooforectomia, hipofisectomia ou adrenalectomia. Contudo, a necessidade dessas intervenções cirúrgicas foi minimizada a partir da introdução de um medicamento com atividade antiestrogênica, denominado tamoxifeno (Osborne, 1998).

No início da década de 1970, o tamoxifeno emergiu como uma peça fundamental que transformou o cenário do tratamento do câncer de mama e impactou grandemente o curso e a história dessa doença (Clemons; Danson; Howell, 2002). Após mais de cinco décadas de sua introdução, o TAM é considerado a terapia adjuvante “gold standard” para essa patologia e, por conseguinte, é o fármaco mais prescrito para pacientes diagnosticadas com câncer de mama positivo para receptor de estrogênio (ER) (Ahmed *et al.*, 2021).

Atuando como antagonista, o TAM é capaz de produzir efeitos antitumorais por inibir competitivamente a ligação do estrogênio aos ERs no tecido mamário. O reconhecimento de que o estrogênio regula a expressão de genes envolvidos no crescimento do tumor, sugere que a ação antagônica do tamoxifeno possa ser capaz de ocasionar um bloqueio na fase G1 do ciclo celular e desacelerar a proliferação

das células, resultando na regressão do câncer (Osborne, 1998).

Entretanto, apesar de ter sido primeiramente percebido como "antiestrogênio", a descoberta de que o tamoxifeno também age como agonista nos ERs em tecidos distintos, conduziu o desenvolvimento de uma nova classe farmacológica: os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) (Shagufta; Ahmad, 2018). Assim, incluí-lo nesse grupo significa dizer que o TAM não atua uniformemente como agonista ou antagonista, mas é capaz de exercer ambos os efeitos de forma seletiva em diferentes tecidos-alvo de estrogênio (Riggs; Hartmann, 2003). Portanto, não é difícil pensar que sua atuação em locais variados do corpo possa levar a ocorrência de efeitos sistêmicos indesejados.

3.2 Evidências de hepatotoxicidade provocada pelo uso do Tamoxifeno

O tratamento com o tamoxifeno vem sendo associado a diferentes formas de hepatotoxicidade, dentre as quais o fígado gorduroso é a mais usualmente detectada. Condições como esteatohepatite leve a moderada e esteatose macrovesicular também constituem achados importantes em biópsias hepáticas, enquanto o aparecimento de cirrose é mais raro (Rabinowich; Shibolet, 2015).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado com 406 pacientes com câncer de mama mostrou que o grupo tratado com tamoxifeno não só apresentou maior risco de fígado gorduroso recentemente desenvolvido, mas piorou a esteatose hepática pré-existente, além de retardar a sua melhora (Pan; Chang; Lee, 2016). Em outro estudo, envolvendo 67 indivíduos com câncer de mama, 43,2% dos pacientes desenvolveram esteatose hepática nos 2 primeiros anos de terapia com TAM (Nishino *et al.*, 2003).

A ligação entre o tamoxifeno e a ocorrência de esteatohepatite não alcoólica, o subtipo mais agressivo da doença hepática gordurosa não alcoólica (Tincopa; Loomba, 2023), também vem sendo investigada. Em um estudo com 1.105 pacientes com câncer de mama, 24 casos (2,2%) de NASH foram relatados e a condição melhorou após a interrupção do TAM (Saphner *et al.*, 2009). A administração do tamoxifeno como quimioprevenção também foi atribuída a um risco

aumentado de esteatohepatite não alcoólica, como mostrado por um estudo prospectivo realizado com 5.408 mulheres saudáveis submetidas a histerectomia e tratadas com TAM (Bruno *et al.*, 2005).

Assim, como estudos utilizando variados instrumentos de diagnóstico relatam existir um risco de 30-40% de desenvolvimento de DHGNA em pacientes tratados com tamoxifeno (Akhondi-Meybodi *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2006; Ogawa *et al.*, 1998; Pan; Chang; Lee, 2016), é importante investigar as interações por trás dessa associação.

3.3 Mecanismo patológico envolvido na associação entre danos hepáticos e uso do Tamoxifeno: atividade antagonista do estrogênio

Os mecanismos envolvidos na patogênese das doenças hepáticas induzidas pelo uso do tamoxifeno permanecem incertos, embora diferentes hipóteses tenham sido levantadas para explicar a plausibilidade dessa relação. Dentre as possíveis explicações, a mais frequentemente encontrada na literatura atribui o desenvolvimento de danos hepáticos à atividade antagônica do TAM nos receptores de estrogênio (Cataldi *et al.*, 2021; Di Pasqua *et al.*, 2022; Louwrens Braal *et al.*, 2022).

Algumas evidências, provenientes de estudos com modelos animais (Kumagai; Holmäng; Björntorp, 1993; Riant *et al.*, 2009; Wagner *et al.*, 1998) e mulheres na pós-menopausa (Margolis *et al.*, 2004; Mckenzie *et al.*, 2006; Venetsanaki; Polyzos, 2019), apontam para a existência de efeitos favoráveis dos estrogênios no metabolismo do fígado, como aumento da sensibilidade à insulina e prevenção do acúmulo de lipídios e da NASH. Por atuar como antagonista do estrogênio, é sugerido que o TAM cause a inibição destes benefícios, promovendo esteatohepatite (Cataldi *et al.*, 2021).

Embora as investigações iniciais tenham apontado que esse mecanismo esteja relacionado ao receptor de estrogênio ER α , estudos mais recentes demonstram que a isoforma ER β também está envolvida (Di Pasqua *et al.*, 2022). Foi constatado que camundongos knockout para ER α têm o acúmulo de lipídios aumentado nos tecidos em razão da redução da sensibilidade à insulina (Ribas *et*

al., 2010). De forma oposta, agonistas seletivos do receptor ER α atenuam a esteatose em camundongos machos knockout para a aromatase (Chow *et al.*, 2011). Ademais, pesquisas conduzidas por Ponnusamy *et al.* (2017) relataram que a isoquinolinona LGND2, um agonista seletivo de ER β , foi capaz de prevenir a NASH em camundongos expostos a dietas ricas em gordura, demonstrando a existência de efeitos hepatoprotetores também para esse receptor.

3.4 Disfunção mitocondrial: outra hipótese para esteatohepatite induzida por tamoxifeno

As mitocôndrias são organelas que exercem uma função essencial na oxidação de gordura e na produção de energia (Pessayre *et al.*, 2001), sendo a β -oxidação de ácidos graxos mitocondriais uma importante via para a manutenção da homeostase energética de diversos órgãos, incluindo o fígado (Sharpe; McKenzie, 2018). Alguns medicamentos apresentam efeitos prejudiciais às mitocôndrias e, por conseguinte, são capazes de ocasionar esteatohepatite (Pessayre *et al.*, 2012).

No caso do tamoxifeno, a hipótese apresentada é a de que essa droga se acumule nas mitocôndrias e atinja elevadas concentrações na matriz mitocondrial. Tais altas concentrações levariam ao desenvolvimento de esteatose ao inibir a β -oxidação de ácidos graxos mitocondriais (Larosche *et al.*, 2007), assim como levariam a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) por prejudicar a respiração mitocondrial diretamente ou indiretamente através da inibição da replicação do mtDNA (Mansouri; Gattolliat; Asselah, 2018). A combinação das EROs com a esteatose contribuem para o aumento da peroxidação lipídica, podendo estar associadas ao desenvolvimento de esteatohepatite induzida por medicamentos (Mansouri; Gattolliat; Asselah, 2018).

3.5 Aumento da síntese de ácidos graxos pelo TAM

Na literatura, outra hipótese bastante apresentada para explicar a ocorrência de esteatose em pacientes tratados com TAM, é a de que esse medicamento leve ao acúmulo de lipídios por aumentar a síntese de ácidos graxos (Di Pasqua *et al.*,

2022; Rabinowich; Shibolet, 2015; Schumacher; Guo, 2015). Esse mecanismo tem sido sugerido devido a evidências apresentadas tanto por estudos *in vitro*, como *in vivo*.

Um estudo *in vitro* realizado por Fei Zhao *et al.* (2014) mostrou que o TAM induziu esteatose de hepatócitos por meio da regulação positiva da atividade transcricional da SREBP-1c, proteína que controla a síntese de ácidos graxos no fígado e ativa transcionalmente os genes necessários para o processo de lipogênese (Horton; Goldstein; Brown, 2002). Ademais, resultados de modelos *in vivo* também reforçam a ideia de que a síntese de ácidos graxos é o evento primário que conduz o desenvolvimento de esteatose pelo uso do tamoxifeno (Cole; Jacobs; Vance, 2010; Gudbrandsen; Rost; Berge, 2006).

3.6 Doença periodontal e tamoxifeno: inimigos em comum para DHGNA

A periodontite é uma doença crônica de alta prevalência global resultante de um desequilíbrio entre microbiota oral e resistência do hospedeiro, que leva à perda dos tecidos de suporte dos dentes e, caso não tratada, à perda dentária (Rinčić, 2022). O campo da pesquisa relacionada à medicina periodontal surgiu pela necessidade de elucidar a influência da infecção/inflamação periodontal na saúde extrabucal. Atualmente, possui grande destaque visto que a periodontite vem sendo relacionada a inúmeras doenças e condições sistêmicas, as quais totalizam mais de 50 (Beck *et al.*, 2019).

Em comparação com outras interações existentes, a conexão entre periodontite e órgãos do sistema digestivo é ainda pouco explorada. No entanto, tem existido nos últimos anos um crescente interesse em explicar como a doença periodontal se relaciona às doenças hepáticas (Kuraji *et al.*, 2021).

Assim como o uso de medicamentos, incluindo o tamoxifeno, pode influenciar no desenvolvimento e piora de vários estágios da DHGNA, a infecção periodontal crônica também parece impactar o curso clínico e a progressão dessa doença hepática, o que vêm sendo confirmado por crescentes evidências clínicas e científicas (Rinčić, 2022). Desse modo, por mais que o TAM e a periodontite estejam

relacionadas à DHGNA por mecanismos distintos, não é incorreto considerá-los fatores de risco em comum para a sua ocorrência.

3.7 Vias de ligação entre doença periodontal e doença hepática gordurosa não alcoólica

Para compreender como a doença periodontal está ligada à doença hepática gordurosa não alcoólica é importante conhecer quais são os possíveis caminhos anatômicos que permitem transportar fatores prejudiciais da boca para o fígado. Ryutaro Kuraji *et al.* (2021) apontam duas potenciais vias: a difusão sistêmica hematogênica e o transporte de bactérias orais pelo trato gastrointestinal.

A primeira via apresentada, a difusão hematogênica, ocorre em consequência da microulceração na bolsa periodontal quando os tecidos encontram-se em estado de doença (Saliem *et al.*, 2022). Sabe-se que o epitélio gengival de pacientes saudáveis funciona como uma barreira física que impede a passagem de substâncias nocivas do biofilme e constitui a linha de defesa primária contra a invasão de patógenos externos (Takahashi *et al.*, 2019). Contudo, em um periodonto doente, há o rompimento dessa barreira como resultado do aumento da permeabilidade e da microulceração do epitélio gengival. Tais alterações, somadas à mudanças estruturais nos capilares provocadas por inflamação, vasodilatação e perturbações no fluxo sanguíneo, permitem a infiltração de microrganismos patogênicos e seus produtos na circulação por meio dos tecidos periodontais. As moléculas inflamatórias circulantes provenientes da periodontite parecem influenciar no desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica e da esteatohepatite não alcoólica (Kuraji *et al.*, 2021).

O transporte de bactérias periodontopatogênicas através do trato gastrointestinal constitui outra possível rota que leva a DHGNA. Como relatado por Schmidt *et al.* (2019), micróbios orais são comumente encontrados no intestino mesmo no estado de saúde, indicando que a microbiota intestinal pode receber uma contribuição da microbiota oral. A colonização por bactérias orais é impedida principalmente devido a barreira constituída pelas bactérias intestinais residentes. Entretanto, alguns fatores que perturbam a microbiota do intestino, como uso de

antibióticos, consumo de álcool e obesidade, podem permitir que microrganismos periodontopáticos ingeridos colonizem ectopicamente esse órgão, mediando uma disbiose (Kuraji *et al.*, 2021).

A disbiose intestinal, resultante da translocação enteral de bactérias periodontopatogênicas, está associada a doença hepática gordurosa não alcoólica por possivelmente comprometer a função da barreira epitelial do intestino, levando a sua ruptura (Kuraji *et al.*, 2021). Como consequência, há liberação de produtos nocivos na circulação portal, expondo o fígado a níveis elevados de produtos pró-inflamatórios bacterianos, tais como o LPS, além de subprodutos metabólicos bacterianos tóxicos, o que poderia influenciar na patogênese da DHGNA (Wieland *et al.*, 2015).

3.8 Síndrome metabólica, doença periodontal e doença hepática gordurosa não alcoólica

A síndrome metabólica (SM) é um grupo de condições que, quando presentes simultaneamente, aumentam o risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (Pirih *et al.*, 2021). Tal patologia inclui achados clínicos compostos por obesidade abdominal, níveis elevados de glicose, triglicerídeos elevados, níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade e hipertensão (Samson; Garber, 2014).

Está bem estabelecido por evidências acumuladas que a SM possui uma relação bidirecional com a doença hepática gordurosa não alcoólica, além de estar ligada à ocorrência da doença periodontal (Kuraji *et al.*, 2021). Nesse contexto, considerando a íntima relação existente entre essas três condições distintas, torna-se importante compreender que a DHGNA também pode estar envolvida na patogênese da periodontite, mesmo que esse envolvimento ocorra de maneira indireta, através da síndrome metabólica.

Por fim, tais informações apresentadas sugerem que as doenças hepáticas ocasionados pelo uso do tamoxifeno, sobretudo a DHGNA, poderiam não apenas ser influenciadas pela doença periodontal, mas também influenciá-la, embora atualmente as evidências sejam limitadas e mais estudos sejam necessários para comprovar essa relação.

3.9 Efeitos do tratamento periodontal em pacientes com DHGNA

Assim como apresentado anteriormente, a associação entre DHGNA e doença periodontal vem recebendo grande atenção recentemente, sendo relatada por diversos pesquisadores nos últimos anos (Kuraji *et al.*, 2017; Nakahara *et al.*, 2017). Por esse motivo, algumas pesquisas estão sendo direcionadas à compreender como o tratamento periodontal poderia beneficiar pacientes com DHGNA e periodontite.

Em um estudo envolvendo 150 pacientes com DHGNA e 60 indivíduos controle, constatou-se que a frequência de detecção de *Porphyromonas gingivalis*, um importante patógeno associado à periodontite, foi consideravelmente superior na saliva do grupo afetado pela doença hepática. Além disso, foi descoberto também que a realização de um tratamento periodontal não cirúrgico e contínuo por 3 meses em indivíduos com DHGNA, incluindo instruções de higiene, raspagem e alisamento radicular e aplicação de cloridrato de minociclina, poderia levar a melhoria dos parâmetros da função hepática, como AST e ALT séricos (Yoneda *et al.*, 2012).

Ademais, Kamata *et al.* (2022) demonstraram através de um estudo multicêntrico e randomizado, realizado com portadores de doença periodontal e DHGNA, que houve uma significativa diminuição nos níveis de enzimas hepáticas e nos títulos de anticorpos quando executado o tratamento periodontal nesses pacientes. Esses resultados sugerem que os procedimentos direcionados à saúde periodontal podem ser intervenções de suporte valiosas no cuidado de indivíduos acometidos pela doença hepática gordurosa não alcoólica.

,

Considerações Finais

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesta revisão de literatura e levando em consideração o papel do tamoxifeno na terapia adjuvante do câncer de mama, seu mecanismo de ação e os potenciais efeitos adversos sistêmicos associados à sua administração, é possível compreender que embora o TAM seja uma peça-chave no tratamento da neoplasia mamária, sua utilização não está isenta de desafios, especialmente em relação à hepatotoxicidade.

Os efeitos no fígado ligados ao uso do tamoxifeno, manifestados principalmente como fígado gorduroso não alcoólico e esteatohepatite não alcoólica, representam uma preocupação significativa apresentada na literatura. Embora o mecanismo preciso seja desconhecido, múltiplas hipóteses foram propostas para explicar a associação entre esse medicamento e danos ao tecido hepático, incluindo sua atividade antagônica nos receptores de estrogênio, disfunção mitocondrial e aumento da síntese de ácidos graxos.

Outra discussão envolve a conexão entre a periodontite e a DHGNA, apontando para possíveis vias anatômicas que transportam fatores prejudiciais da boca para o fígado. Assim, foi observado que a periodontite e o tamoxifeno, embora atuem por mecanismos distintos, podem ser considerados fatores comuns que influenciam a ocorrência de DHGNA.

Ademais, alguns estudos têm demonstrado os efeitos benéficos do tratamento periodontal em pacientes com DHGNA através da melhoria dos parâmetros da função hepática. Dessa forma, sugere-se que intervenções direcionadas à saúde periodontal podem desempenhar um papel significativo no manejo de indivíduos afetados pela doença hepática gordurosa não alcoólica, fornecendo uma perspectiva promissora para futuras abordagens terapêuticas e destacando a importância crucial do cirurgião-dentista nesse processo.

Diante da complexidade dessas interações, é essencial considerar abordagens personalizadas no tratamento de pacientes com câncer de mama que necessitam de terapia adjuvante com tamoxifeno. Portanto, o monitoramento regular da função hepática e uma abordagem multiprofissional, envolvendo oncologistas, hepatologistas e cirurgiões-dentistas, são cruciais para garantir a eficácia do tratamento enquanto se minimizam os riscos associados. Contudo, mais estudos são

necessários para aumentar a compreensão dessas associações e levar a estratégias mais seguras e eficazes para o manejo do câncer de mama e suas complicações sistêmicas.

Referências

REFERÊNCIAS

- AHMED, N. S. *et al.* Tamoxifen and oxidative stress: an overlooked connection. **Discover Oncology**, v. 12, n. 1, p. 17, May 2021.
- AKHONDI-MEYBODI, M. *et al.* Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis in females treated with tamoxifen for breast cancer. **Arab Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 1, p. 34-36, Mar. 2011.
- ALBUQUERQUE-SOUZA, E.; SAHINGUR, S. E. Periodontitis, chronic liver diseases, and the emerging oral-gut-liver axis. **Periodontology** 2000, v. 89, n. 1, p. 125-141, Mar. 2022.
- ALLARD, J. *et al.* Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. **Advances in Pharmacology**, v. 85, p. 75-107, Jan. 2019.
- BECK, J. D. *et al.* Periodontal medicine: 100 years of progress. **Journal of Dental Research**, v. 98, n. 10, p. 1053-1062, Aug. 2019.
- BRUNO, S. *et al.* Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. **BMJ**, v. 330, n. 7497, p. 932, Mar. 2005.
- CARIOU, B. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: a literature review. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 5, p. 1069-1083, Feb. 2021.
- CATALDI, M. *et al.* New Avenues for treatment and prevention of drug-induced steatosis and steatohepatitis: much more than antioxidants. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 5, p. 2094-2113, Mar. 2021.
- CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328-357, Sept. 2017.
- CHOW, J. D. Y. *et al.* A selective estrogen receptor α agonist ameliorates hepatic steatosis in the male aromatase knockout mouse. **Journal of Endocrinology**, v. 210, n. 3, p. 323-334, Jun. 2011.
- CLEMONS, M.; DANSON, S.; HOWELL, A. Tamoxifen ("Nolvadex"): a review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 28, n. 4, p. 165-180, Aug. 2002.
- COLE, L. K.; JACOBS, R. L.; VANCE, D. E. Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis. **Hepatology**, v. 52, n. 4, p. 1258-1265, Jul. 2010.
- DI PASQUA, L. G. *et al.* Detailed molecular mechanisms involved in drug-induced non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: an update. **Biomedicines**, v. 10, n. 1, p. 194, Jan. 2022.

FISCHER, R. G. *et al.* What is the future of periodontal medicine? **Brazilian Oral Research**, v. 35, suppl. 2, p. e102, 2021.

GUDBRANDSEN, O. A.; ROST, T. H.; BERGE, R. K. Causes and prevention of tamoxifen-induced accumulation of triacylglycerol in rat liver. **Journal of Lipid Research**, v. 47, n. 10, p. 2223-2232, Oct. 2006.

HAN, P.; SUN, D.; YANG, J. Interaction between periodontitis and liver diseases. **Biomedical Reports**, v. 5, n. 3, p. 267-276, Sept. 2016.

HORTON, J. D.; GOLDSTEIN, J. L.; BROWN, M. S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. **The Journal of clinical investigation**, v. 109, n. 9, p. 1125-31, 2002.

KAMATA, Y. *et al.* Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 13, n. 11, p. e00520, Aug. 2022.

KUMAGAI, S.; HOLMÄNG, A.; BJÖRNTORP, P. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 149, n. 1, p. 91-97, Sept. 1993.

KURAJI, R. *et al.* Effects of experimental periodontitis on the metabolic system in rats with diet-induced obesity (DIO): an analysis of serum biochemical parameters. **Odontology**, v. 106, n. 2, p. 162-170, Dec. 2017.

KURAJI, R. *et al.* Periodontal disease–related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis. **Periodontology 2000**, v. 87, n. 1, p. 204-240, Aug. 2021.

LAROSCHE, I. *et al.* Tamoxifen inhibits topoisomerases, depletes mitochondrial dna, and triggers steatosis in mouse liver. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 321, n. 2, p. 526-535, Feb. 2007.

LEGHA, S. S. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 109, n. 3, p. 219-228, Aug. 1988.

LIN, Y. *et al.* A prospective, randomized study on hepatotoxicity of anastrozole compared with tamoxifen in women with breast cancer. **Cancer Science**, v. 105, n. 9, p. 1182-1188, Sept. 2014.

LIU, C. *et al.* Fatty liver and transaminase changes with adjuvant tamoxifen therapy. **Anti-Cancer Drugs**, v. 17, n. 6, p. 709-713, Jul. 2006.

LOUWRENS BRAAL, C. *et al.* Tamoxifen use and potential effects on liver parenchyma: a long-term prospective transient elastographic evaluation. **Hepatology Communications**, v. 6, n. 9, p. 2565-2568, Jun. 2022.

MANSOURI, A.; GATTOLLIAT, C.-H.; ASSELAH, T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. **Gastroenterology**, v. 155, n. 3, p. 629-647, Sept. 2018.

MARGOLIS, K. L. *et al.* Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. **Diabetologia**, v. 47, n. 7, p. 1175-1187, Jul. 2004.

MAURICE, J.; MANOUSOU, P. Non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical Medicine**, v. 18, n. 3, p. 245-250, Jun. 2018.

MCKENZIE, J. *et al.* Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. **Clinical Endocrinology**, v. 65, n. 1, p. 40-44, Jul. 2006.

NAKAHARA, T. *et al.* Involvement of Porphyromonas gingivalis in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 53, n. 2, p. 269-280, Jul. 2017.

NEMOTO, Y. *et al.* Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 105, n. 12, p. 1819-1825, Jun. 2000.

NISHINO, M. *et al.* Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy. **American Journal of Roentgenology**, v. 180, n. 1, p. 129-134, Jan. 2003.

OGAWA, Y. *et al.* Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer. **The Lancet**, v. 351, n. 9104, p. 725, Mar. 1998.

OSBORNE, C. K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 22, p. 1609-1618, Nov. 1998.

PAN, H. J.; CHANG, H.; LEE, C. H. Association between tamoxifen treatment and the development of different stages of nonalcoholic fatty liver disease among breast cancer patients. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 115, n. 6, p. 411-417, Jun. 2016.

PESSAYRE, D. *et al.* Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. **Drug Metabolism Reviews**, v. 44, n. 1, p. 34-87, Feb. 2012.

PESSAYRE, D. *et al.* Mitochondria in steatohepatitis. **Seminars in Liver Disease**, v. 21, n. 1, p. 57-70, 2001.

PIRIH, F. Q. *et al.* Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. **Periodontology 2000**, v. 87, n. 1, p. 50-75, Oct. 2021.

- PONNUSAMY, S. *et al.* An estrogen receptor β -selective agonist inhibits non-alcoholic steatohepatitis in preclinical models by regulating bile acid and xenobiotic receptors. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 6, p. 606-616, Jan. 2017.
- RABINOWICH, L.; SHIBOLET, O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-14, 2015.
- RIANT, E. *et al.* Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. **Endocrinology**, v. 150, n. 5, p. 2109-2117, Jan. 2009.
- RIBAS, V. *et al.* Impaired oxidative metabolism and inflammation are associated with insulin resistance in ER α -deficient mice. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 298, n. 2, p. E304-E319, Feb. 2010.
- RIGGS, B. L.; HARTMANN, L. C. selective estrogen-receptor modulators — mechanisms of action and application to clinical practice. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 7, p. 618-629, Feb. 2003.
- RINČIĆ, G. Association between periodontitis and liver disease. **Acta Clinica Croatica**, v. 60, n. 3, p. 510-518, 2022.
- SALIEM, S. S. *et al.* Pathogenesis of periodontitis: a potential role for epithelial-mesenchymal transition. **Japanese Dental Science Review**, v. 58, p. 268-278, Nov. 2022.
- SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 1-23, 2014.
- SAPHNER, T. *et al.* The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. **Cancer**, v. 115, n. 14, p. 3189-3195, Jul. 2009.
- SCHMIDT, T. S. *et al.* Extensive transmission of microbes along the gastrointestinal tract. **eLife**, v. 8, p. e42693, Feb. 2019.
- SCHUMACHER, J. D.; GUO, G. L. Mechanistic review of drug-induced steatohepatitis. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 289, n. 1, p. 40-47, Nov. 2015.
- SHAGUFTA; AHMAD, I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 515-531, Jan. 2018.
- SHARPE, A. J.; MCKENZIE, M. Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Disorders Associated with Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase (ECHS1) Deficiency. **Cells**, v. 7, n. 6, p. 46, Jun. 2018.
- TAKAHASHI, N. *et al.* Gingival epithelial barrier: regulation by beneficial and harmful microbes. **Tissue Barriers**, v. 7, n. 3, p. e1651158, Jul. 2019.

TINCOPA, M. A.; LOOMBA, R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, n. 7, p. 660-670, Jul. 2023.

VENETSANAKI, V.; POLYZOS, S. A. Menopause and non-alcoholic fatty liver disease: a review focusing on therapeutic perspectives. **Current Vascular Pharmacology**, v. 17, n. 6, p. 546-555, Oct. 2019.

VERONESI, U. *et al.* Breast cancer. **The Lancet**, v. 365, n. 9472, p. 1727-1741, May 2005.

WAGNER, J. D. *et al.* Insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in ovariectomized monkeys with estradiol alone or combined with norgestrel acetate. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 3, p. 896-901, Mar. 1998.

WIELAND, A. *et al.* Systematic review: microbial dysbiosis and nonalcoholic fatty liver disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 42, n. 9, p. 1051-1063, Aug. 2015.

YANG, G. *et al.* Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 139, n. 3, p. 392-404, Sept. 2013.

YONEDA, M. *et al.* Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Gastroenterology**, v. 12, n. 1, Feb. 2012.

ZHAO, F. *et al.* The effect and mechanism of tamoxifen-induced hepatocyte steatosis in vitro. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 3, p. 4019-4030, Mar. 2014.