

LETÍCIA DE SOUSA BRAGA

**Influência da administração do tamoxifeno no tecido ósseo:
revisão de literatura.**

Araçatuba - SP

2024

LETÍCIA DE SOUSA BRAGA

**Influência da administração do tamoxifeno no tecido ósseo:
revisão de literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Odontologia
de Araçatuba da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –
UNESP, como parte dos requisitos para
obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Milanezi de
Almeida

Araçatuba – SP

2024

*Aos meus pais,
fundamentais e ímpares
na missão de me ajudar a atingir
meus objetivos e sonhos.
À eles dedico esta conquista.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Manoel e Claudia, por terem sido o meu suporte durante os anos de graduação, por terem me presenteado com a oportunidade de estudar o curso que eu escolhi na faculdade que me escolheu, e por terem me permitido lançar voo rumo aos meus sonhos, me encorajando e garantindo que eu tivesse um ninho de amor sempre que quisesse retornar. Essa conquista é nossa, que acreditamos na sua realização e nos esforçamos juntos para que esse momento chegasse. Minha gratidão por todo amor, cuidado e apoio que me deram, não só nesses quase 6 anos, mas durante toda a minha vida escolar.

Aos meus familiares, que com muito amor e presença me incentivaram e ajudaram durante toda a minha graduação. Pude sentir o seu carinho e cuidado durante cada etapa e agradeço a todos que estiveram comigo.

À minha prima, Dra. Thayene de Oliveira, que como primeira dentista da minha família me apresentou a odontologia e foi o meu exemplo de profissionalismo, honestidade e amor à profissão e aos pacientes. Agradeço pelos ouvidos atentos, pelas palavras de incentivo que muitas vezes aliviaram a minha ansiedade, pela ajuda com materiais e por partilhar a sua experiência comigo.

Ao Aloísio Neto, meu namorado e encorajador, por ter sido o meu amparo e ter dividido comigo as alegrias e desafios dos anos de graduação. Agradeço por seu acolhimento e por ter dividido comigo a sua família, que passou a ser também a minha família em Araçatuba.

Aos amigos que fiz na graduação, com quem pude dividir as angústias e alegrias que surgiam durante a nossa formação. Agradeço pela leveza, pelo carinho no cotidiano e por terem nos permitido construir um laço de amor e amizade.

Aos meus amigos de Brasília, com quem tenho um vínculo que permaneceu mesmo com a distância. Agradeço por, junto da minha família, serem o meu lar.

Ao Prof. Dr. Luiz Guilherme Fiorin, por todo apoio e ensinamentos durante a graduação. Agradeço por estar sempre disposto a me orientar e ajudar, por toda paciência e pela amizade.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Juliano Milanezi de Almeida, pela atenção e ensinamentos durante a realização deste trabalho.

Aos meus professores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, que me ensinaram a boa odontologia, baseada em ciência e honestidade. Levarei seus ensinamentos e guardarei em minha memória e coração os bons momentos que vivemos juntos.

*“Quem sabe isso quer dizer amor
Estrada de fazer o sonho acontecer”*

Milton Nascimento

BRAGA, L.S. **Influência da administração do tamoxifeno no tecido ósseo: revisão de literatura.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

RESUMO

O Tamoxifeno (TAM) é um Modulador Seletivo do Receptor de Estrógeno 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 possui efeitos secundários nos diversos tecidos do organismo. Relatos na literatura reportam que o Tamoxifeno mimetiza os efeitos do estrógeno no tecido ósseo, possuindo assim um efeito agonista nesse tecido, dessa forma, previne alterações esquelética pela sua atuação na microestrutura do osso e expressão de proteínas como colágeno tipo I, osteopontina, osteocalcina, osteonectina e semelhantes, influenciando as populações celulares com: diminuição do número de osteoclastos, aumento do número de osteoblastos e aceleração do desenvolvimento dos osteócitos, o que induz formação óssea. Seu efeito principalmente antirreabsortivo no osso, está associado a proteção da densidade mineral óssea e do conteúdo mineral ósseo por meio de preservação do osso trabecular e, talvez em menor extensão, do osso cortical. Logo, pode-se concluir, por meio deste trabalho, que o tamoxifeno previne a perda óssea decorrente da deficiência do hormônio estrógeno consequente de ovariectomia ou menopausa, especialmente em pacientes em pós-menopausa.

Palavras-chave: Tamoxifeno. Moduladores Seletivos de Estrógeno. Tecido Ósseo.

BRAGA, L.S. **Influence of tamoxifen administration on bone tissue: literature review.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

Tamoxifen (TAM) is a Selective Estrogen Receptor Modulator considered the "gold standard" treatment for adjuvant therapy in the treatment of breast cancer, and is still the most widely used drug for this purpose. Administered systemically, TAM has side effects on various tissues in the body. Literature reports that Tamoxifen mimics the effects of estrogen on bone tissue, thus having an agonist effect on this tissue, thus preventing skeletal changes by acting on bone microstructure and the expression of proteins such as type I collagen, osteopontin, osteocalcin, osteonectin and the like, influencing cell populations by: decreasing the number of osteoclasts, increasing the number of osteoblasts and accelerating the development of osteocytes, which induces bone formation. Its mainly anti-resorptive effect on bone is associated with protecting bone mineral density and bone mineral content by preserving trabecular bone and, perhaps to a lesser extent, cortical bone. Therefore, it can be concluded from this study that tamoxifen prevents bone loss due to estrogen hormone deficiency resulting from ovariectomy or menopause, especially in postmenopausal patients.

Keywords: Tamoxifen. Selective Estrogen Modulators. Bone Tissue.

LISTA DE ABREVIATURAS

ATAC Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination

CMO Conteúdo mineral ósseo

CYP Citocromo P450

DMO Densidade mineral óssea

ER+ Receptor de estrogênio positivo

GLOBOCAN Global Cancer Observatory

HR- Receptor de hormônio negativo

HR+ Receptor de hormônio positivo

IA Inibidor da aromatase

LDL Lipoproteína de baixa densidade

LH Hormônio luteinizante

N-SAS BC National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer Trial

OCN Osteocalcina

OPG Osteoprotegerina

PR+ Receptor de progesterona positivo

RANKL Ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa- B

RE Receptor de estrógeno

RUNX2 Fator de transcrição 2 relacionado ao Runt

SERM Modulador seletivo do receptor de estrógeno

TAM Tamoxifeno

TEAM Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	11
<u>2 REVISÃO DE LITERATURA</u>	14
<u>2.1 Importância do tamoxifeno</u>	14
<u>2.2 Efeitos do tamoxifeno na densidade óssea</u>	17
<u>2.3 Efeitos de outros SERMS na densidade óssea</u>	20
<u>2.4 Relação entre os efeitos do tamoxifeno e a odontologia</u>	23
<u>3 CONCLUSÃO</u>	28
<u>REFERÊNCIAS</u>	29

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um dos principais problemas de saúde entre as mulheres devido à sua elevada taxa de mortalidade e morbidade (Kashyap et al., 2022). Dados do Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018 produzidos pela Agência Internacional de Pesquisas em Câncer em 185 países reportaram 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama e taxa de mortalidade de 6,9%, além disso, a doença apresenta maiores taxas em países desenvolvidos (Bray et al., 2018). Para o Brasil, foram estimados 73.610 casos novos de câncer de mama em 2023, com um risco estimado de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional de Câncer, 2023). Os cânceres são denominados receptores hormonais positivos ou negativos de acordo com a presença ou não dessas proteínas, sendo que, a proliferação celular dos mesmos é estimulada caso estas se liguem aos seus agonistas, podendo ser o estrógeno ou a progesterona. As células cancerígenas da mama podem ter apenas um, ambos ou nenhum receptor, sendo denominadas: Receptor de Estrogênio positivo (ER+); Receptor de Progesterona positivo (PR+); Receptor de Hormônio positivo (HR+) e Receptor de Hormônio negativo (HR-). A importância em conhecer o status dos receptores hormonais está na definição do tratamento do câncer, de modo que, caso este seja receptor positivo, é recomendada hormonioterapia para reduzir ou impedir a ligação do hormônio ao receptor (American Cancer Society, 2021).

O estrogênio é um dos principais reguladores do desenvolvimento da glândula mamária, além de estar envolvido no crescimento e progressão de cânceres de mama. O principal mecanismo pelo qual os efeitos do estrogênio são mediados em células alvo normais ou neoplásicas é através de uma interação inicial com o receptor de estrógeno (ER), esta proteína é um fator de transcrição ativado por ligante intracelular que regula a expressão de vários produtos genéticos, que em última análise resultam em respostas estrogênicas específicas do tecido-alvo. O ER pode ser dividido em vários domínios, denominados AF, e as análises mutacionais definiram várias regiões funcionais dentro de cada domínio, como por exemplo a região A/B, que contém uma função de transativação não ácida independente de ligante (AF-I), específica de células e promotores, que pode ter um papel na

atividade agonista dos antiestrogênios semelhantes ao tamoxifeno (Murphy et al., 1997).

O tamoxifeno (TAM) é um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) usado como terapia adjuvante do câncer de mama, é receitado para este fim desde 1969, pois, quando utilizado por mulheres com câncer de mama primário atrasa sua recaída e prolonga sua sobrevivência. A facilidade de administração, baixa toxicidade aguda e propriedades anticrescimento em câncer de mama tornam o tamoxifeno um medicamento ideal para prevenção e tratamento endócrino do câncer de mama. Avaliando seus efeitos sistêmicos além do antiproliferativo nas células afetadas pelo câncer, o Tamoxifeno possui efeitos antiestrogênico ou estrogênico a depender do tecido no organismo, com benefícios a longo prazo para os ossos e doença vascular (Powles et al., 1989), podendo, portanto, prevenir osteoporose e reduzir doenças cardiovasculares (Henderson; Paganini-Hill; Ross, 1991) e resultados definidos em mulheres em fase de pré-menopausa e pós-menopausa (Ward et al., 1993).

O mecanismo de ação do Tamoxifeno está relacionado à inibição da ligação de estrogênio a seus receptores nos tecidos alvos, sendo que, o principal objetivo do TAM é o bloqueio dos receptores de estrogênio nas células cancerígenas. De modo secundário, o TAM exerce influência em outros tecidos, sendo um agonista de estrogênio no tecido ósseo e antagonista nos tecidos reprodutivos (Fiorin et al., 2022).

Por meio de estudos in vitro e em animais, sabemos que o TAM influi no metabolismo ósseo reduzindo sua reabsorção e estimulando sua formação em processos de remodelação óssea, e prevenindo sua perda após ovariectomia ou menopausa (Fiorin et al., 2022), eventos que comprovadamente levam a redução da massa óssea (Nutti; Martini, 1993). Embora não tenha sido aprovado para prevenir a perda óssea, o tamoxifeno atua através da inibição da formação de osteoclastos e serve como agonista parcial no osso, prevenindo a perda óssea na coluna lombar e quadris de mulheres na pós-menopausa, sendo que, o mesmo não ocorre em mulheres na pré-menopausa (Pinkerton; Conner, 2019). Tais resultados se dão pela associação do efeito do tamoxifeno ao aumento da expressão de proteínas como a osteonectina em osteoblastos e osteócitos, estas promovem a indução de

remodelação óssea e desenvolvem formação óssea acelerada por efeito osteoindutor devido ao aumento da atividade osteoblástica, já que, a proteína é responsável pela conexão de mineral ósseo às fibrilas colágenas e pela adesão celular (Baloglu; Gökalp Özkorkmaz, 2019).

Ao avaliarmos a influência positiva do uso do tamoxifeno na manutenção da massa óssea e calcificação de tecido ósseo peri-implantar de pacientes com câncer de mama em pós-menopausa, observamos maior percentual de crescimento ósseo e contato osso-implante, maiores áreas de tecido ósseo em combinação a uma redução na área de tecidos conjuntivos e hematopoiéticos, e crescimento na diferenciação osteoblástica (Fiorin et al., 2022). Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura acerca dos efeitos secundários e positivos do Tamoxifeno no tecido ósseo e os possíveis benefícios do uso dessa medicação para a prática da periodontia e da implantodontia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Importância do tamoxifeno

O tamoxifeno é o medicamento Modulador Seletivo dos Receptores de Estrógeno mais comumente usado na terapia hormonal para câncer de mama quando este é positivo para receptor hormonal. SERM's foram um desenvolvimento revolucionário na história dos tratamentos para câncer de mama, pois, por seu efeito antiestrogênico, eles suprimem as células cancerígenas no tecido mamário, enquanto atuam como um análogo de estrogênio em outros tecidos (Ding; Field, 2007).

Quanto a sua farmacodinâmica, a bioativação do tamoxifeno é mediada pelas enzimas polimórficas do citocromo P450 (CYP), resultando na formação de metabólitos que possuem diferentes afinidades e potências para o ER α , conhecido por ser o principal alvo na terapia antiestrogênica, enquanto o papel do ER β ainda está sob investigação. A formação dos dois principais metabólitos primários do tamoxifeno, N-desmetil-tamoxifeno e 4-hidroxi-tamoxifeno, é predominantemente catalisada pelo CYP3A4/5 e CYP2D6, respectivamente, e, a formação do metabólito secundário 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno) é gerada a partir do N-desmetil-tamoxifeno pelo CYP2D6, e menos substancialmente do 4-hidroxi-tamoxifeno pelo CYP3A4/5. O endoxifeno e o 4-hidroxi-tamoxifeno são metabólitos antiestrogênicos potentes, com uma afinidade 100 vezes maior pelo RE e uma potência 30 a 100 vezes maior na supressão da proliferação celular em comparação com o tamoxifeno, apontando para papéis-chave do CYP2D6 e CYP3A4/5 na bioativação do tamoxifeno, além disso, como as concentrações plasmáticas de endoxifeno excedem as concentrações plasmáticas de 4-hidroxi-tamoxifeno, o endoxifeno é proposto como o metabólito mais importante do tamoxifeno. No entanto, o metabolismo do tamoxifeno demonstrou ser mais complexo do que apenas a transformação em endoxifeno via CYP2D6, dependendo de outros fatores, como a abundância sérica e a atividade de outras enzimas CYP, como CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Por conseguinte, temos a bioativação do medicamento como um processo importante causalmente envolvido na variabilidade

da resposta, sendo que, estudos com ênfase na genotipagem da linha germinativa como ferramenta para orientar o tratamento são importantes para adaptação da terapia, e a determinação do genótipo é sugerida para tomar decisões de tratamento tanto para mulheres na pós-menopausa quanto na pré-menopausa (De Vries Schultink et al., 2015).

A maioria dos tumores de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa são receptores hormonais positivos e, portanto, sensíveis à terapia de privação hormonal (Ding; Field, 2007).. Em mulheres em pré-menopausa, cuja função ovariana segue em atividade, as alternativas de tratamento para câncer de mama variam de acordo com o país em questão, de modo que: nos de rendimento elevado, muitas mulheres na pré-menopausa com tumores com receptores hormonais positivos são tratadas com quimioterapia e tamoxifeno, devido à conclusão de que os atuais regimes de quimioterapia, particularmente com taxanos, proporcionam maiores benefícios do que quaisquer terapias hormonais; no entanto, em países de baixo e médio rendimento, onde as combinações de agentes alquilante-antraciclina são o padrão, a ooforectomia cirúrgica mais tamoxifeno e a quimioterapia mais hormônio luteinizante (LH) e tamoxifeno proporcionam benefícios comparáveis nos resultados do câncer da mama (Love et al., 2013).

O tamoxifeno, um trifeniletileno, é um antagonista na mama que compete contra a formação de interações normais entre o 17β -estradiol e seu complexo receptor, levando a um efeito antiproliferativo nas células do câncer de mama, pois, se não ocorrer transcrição, há falta de crescimento celular ou apoptose. No entanto, o complexo receptor do tamoxifeno é um agonista no pulmão, fígado, ossos e útero. A respeito dos efeitos do tamoxifeno nos demais órgãos, observamos que na vagina são mistos, visto que, há alguns efeitos estrogênicos, mas também relatos adversos de dispareunia, leucorreia ou secura vaginal. O uso de tamoxifeno também está associado a um risco aumentado de pólipos endometriais, hiperplasia e adenocarcinoma do endométrio (relatos raros de sarcoma mesodérmico misto), eventos tromboembólicos venosos, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral em mulheres com mais de 50 anos de idade (Pinkerton; Conner, 2019).

Em ensaios de 5 anos de uso de tamoxifeno, observamos aumento na incidência de câncer endometrial em mulheres na pós-menopausa que não fizeram

histerectomia antes do início do estudo. Os cálculos da tabela de vida para essas mulheres sugerem que o uso de 5 anos de tamoxifeno como terapia adjuvante produziria um risco absoluto de câncer endometrial de 2-3% em 15 anos, e que o uso do mesmo por 10 anos produziria risco adicional de cerca de 2% em 15 anos. A taxa de mortalidade por câncer do endométrio foi, no entanto, apenas cerca de um décimo da taxa de incidência, sugerindo que o cumprimento total de 10 anos de tamoxifeno em mulheres pós-menopáusicas produziria, em 15 anos, um risco de eventual morte de alguns por mil, causado pelo excesso uterino.

Dessa forma, para o tamoxifeno, 10 anos de tratamento têm maiores efeitos protetores contra o câncer de mama ER-positivo do que 5 anos de tratamento, portanto, o mesmo pode ser verdade para qualquer tratamento endócrino comparativamente eficaz em mulheres na pós-menopausa, seja com outro modificador seletivo do receptor de estrogênio ou, com um inibidor de aromatase (Davies et al., 2013), como por exemplo os: anastrozol, letrozol e exemestano, avaliados em ensaios in vivo por sua potente inibição da aromatase e acentuada diminuição nos níveis séricos de estrógeno, em mulheres pós-menopausa (Saad et al., 2002). Em ambos os casos, espera-se que 10 anos de tratamento tenham um efeito protetor maior do que 5 anos de tratamento, mesmo que outros tratamentos endócrinos possam, como o tamoxifeno, também ter efeitos secundários a longo prazo.

Por outro lado, para mulheres na pré-menopausa com atividade ovariana contínua (entre as quais os inibidores da aromatase não são uma alternativa ao tamoxifeno), há pouco risco de o tamoxifeno causar câncer uterino ou efeitos colaterais vasculares para contrabalançar a grande redução absoluta na mortalidade por câncer de mama. Portanto, o uso do tamoxifeno por 10 anos é relevante para mulheres na pré-menopausa com doença ER-positiva, ganhando várias décadas de expectativa de vida (Davies et al., 2013).

Em um acompanhamento atualizado do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Breast Cancer Prevention Trial em mulheres com risco de câncer de mama, relataram que 5 a 8 anos de tamoxifeno reduziram significativamente a incidência de câncer de mama invasivo, com persistência de 7 a 12 anos. Quando administrado como adjuvante para cânceres positivos para receptores de estrógeno

por 2 a 5 anos, o tamoxifeno reduziu o risco de câncer de mama contralateral em mulheres, tanto para câncer de mama invasivo quanto para carcinoma ductal in situ, até 15 anos de acompanhamento. Dez anos de tamoxifeno são recomendados devido a uma redução mais forte no câncer de mama recorrente em comparação com 5 anos de uso, com 3,7% menos recorrências e uma redução absoluta de mortalidade de 2,8% em um grande estudo com 7.000 mulheres (Pinkerton; Conner, 2019).

2.2 Efeitos do tamoxifeno na densidade óssea

A osteoporose é uma doença esquelética multifacetada caracterizada pela diminuição da massa óssea e comprometimento da estrutura do tecido ósseo, resultando em perda de resistência mecânica e aumento do risco de fratura nos ossos. Este quadro é simulado pelo procedimento ovariectomia, no qual há remoção dos ovários e indução do estado hormonal de mulheres na pós-menopausa. A repercussão da doença nos ossos é caracterizada inicialmente por perda excedendo formação óssea, e, pouco depois disso, a remodelação óssea atinge um estado estacionário onde a absorção e a formação são equilibradas.

O efeito da deficiência de estrógeno é a redução da massa óssea e aumento da reabsorção óssea pelo aumento da atividade osteoclástica e a redução da formação óssea devido a diminuição da vida osteoblástica. O tamoxifeno atua como um agonista do estrogênio, prevenindo as alterações esqueléticas que resultam por deficiência de hormônio ovariano. O mesmo atua na microestrutura do osso, diminuindo o número e a atividade dos osteoclastos e, conseqüentemente, a perda líquida de osso trabecular, e também aumentando o número de osteoblastos e acelerando o desenvolvimento dos osteócitos, o que induz formação óssea. Dessa forma, o tamoxifeno simula o efeito do estrógeno na organização e expressão de proteínas como colágeno tipo I, osteopontina, osteocalcina, osteonectina e semelhantes. A osteonectina conecta minerais ósseos e fibrilas de colágeno, está relacionada à angiogênese e regula a produção de matriz extra-celular e metaloproteinases de matriz. Estudos sugerem que, devido ao efeito do tamoxifeno, a expressão de osteonectina foi aumentada em osteoblastos e osteócitos,

estimulando a indução da remodelação óssea, de modo que, a formação óssea foi acelerada por efeito osteoindutor devido ao aumento da atividade osteoblástica, sendo a expressão da osteonectina nessas células uma reação positiva (Baloglu; Gökalp Özkorkmaz, 2019).

Estudos apontam que o tamoxifeno produz um efeito de remodelação óssea transitório, e, por o osso trabecular ter uma taxa de remodelação basal mais elevada do que o osso cortical, uma redução na frequência de remodelação resulta em efeitos maiores na densidade mineral óssea (DMO) trabecular do que na densidade mineral óssea cortical. Dessa forma, resultados bioquímicos sugerem que o tamoxifeno exerce um efeito principalmente antirreabsortivo no osso e indica que ele suprime a renovação óssea em um grau semelhante ao observado com o estrogênio e os bifosfonatos (Grey et al., 1995), estando associado a um efeito protetor ou benéfico na densidade óssea esquelética (Ryan; Wolter; Bagdade, 1991). As evidências indicam que o tamoxifeno tende a preservar a densidade mineral óssea na coluna lombar, e que as mulheres que receberam tamoxifeno tiveram uma perda significativa de densidade óssea no rádio, um local composto principalmente de osso cortical. Seguindo as os resultados dos estudos em animais, há preservação do osso trabecular e, talvez em menor extensão, do osso cortical (Love et al., 1992). Em estudo com mulheres em pós-menopausa com câncer de mama de baixo risco e submetidas a cirurgias de lumpectomia ou mastectomia, foi observado que o tamoxifeno preveniu a perda óssea na coluna lombar e no colo do fêmur e estabilizou a DMO, demonstrando o efeito preventivo da medicação e que a mesma diminui a renovação e a remodelação óssea. Assim, ao avaliarmos os resultados bioquímicos e a densitometria óssea, confirmamos que o tamoxifeno tem efeitos semelhantes aos do estrogênio na DMO e no metabolismo ósseo (Zidan et al., 2004).

Estudos em animais apontam que o uso do tamoxifeno previne a diminuição do conteúdo mineral ósseo (CMO) e da DMO em ratas ovariectomizadas, e, ainda, há redução do fosfato sérico como resultado da diminuição da reabsorção óssea, já que, a ovariectomia resulta em um aumento de fosfato sérico, estando este relacionado ao aumento da reabsorção renal de fosfato, podendo refletir um efeito direto de receptores específicos de estrogênio no rim, e, por o fosfato sérico estar

relacionado ao nível de reabsorção óssea, conseqüentemente, a liberação de fosfato da matriz extracelular durante o aumento da reabsorção após a ovariectomia pode contribuir para o aumento do nível sérico, desta forma, podemos relacionar a redução da reabsorção óssea em pacientes em uso de tamoxifeno à encontrada redução do fosfato sérico. Além disso, foi descoberto que a administração do tamoxifeno reduz o colesterol sérico total e colesterol de baixa densidade em ratas ovariectomizadas, sugerindo que os efeitos hipolipemiantes do tamoxifeno são amplamente mediados pelos receptores de estrogênio, e, conseqüentemente, que os efeitos no metabolismo lipídico devido a terapia com tamoxifeno podem influenciar a morbidade e a mortalidade associadas a doenças cardiovasculares (Czerny et al., 2003).

A depender da fase reprodutiva da mulher, o tamoxifeno exerce efeitos diferenciais na DMO: em mulheres na pré-menopausa causa uma redução significativa da DMO, enquanto em pacientes na pós-menopausa melhora a formação óssea esponjosa (coluna) e compacta (quadril), pois, aumentos significativos na DMO foram demonstrados em diferentes estudos após a administração de tamoxifeno em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa (Rusz; Zsuzsanna, 2012). Elucidamos isso por meio de estudos em animais, ao verificar os efeitos, dependentes do estado gonadal, do TAM no equilíbrio do osso esponjoso, visto que, houve diminuição da perda óssea esponjosa em ratos submetidos a ovariectomia e aumento consistente dos índices de renovação óssea em ratos não submetidos, demonstrando efeito prejudicial na arquitetura óssea esponjosa dos mesmos. Já nas medições do osso cortical, o TAM não antagonizou os efeitos do estrogênio endógeno em ratos com ovários intactos. A discrepância em respostas da medicação entre osso cortical e esponjoso pode refletir as diferenças entre as populações de células ósseas nos respectivos locais, sendo a formação óssea da área cortical mediada por osteoblastos, enquanto a arquitetura óssea esponjosa é dependente do equilíbrio entre a formação óssea e a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Dessa forma, a regulação independente dos dois tipos de células ósseas não é inesperada, pois há evidências de receptores de estrogênio tanto nas células dos osteoclastos como nas linhagens de osteoblastos (Sibonga et al., 1996).

O uso de medicações para o câncer de mama que ajam de forma adjuvante de modo a preservar a massa óssea há anos está sob análise. Como os estrogênios desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão do câncer de mama sensível a hormônios, o objetivo comum das manipulações endócrinas atualmente aplicadas é a privação de estrogênio, seja por bloqueio competitivo do hormônio no nível de seu receptor ou pela inibição de sua síntese. A terapia adjuvante com inibidor da aromatase (IA) provoca uma privação significativa e duradoura de estrogênios circulatórios e teciduais, tendo como resultados, além da prevenção da recorrência do câncer de mama, o aumento da queda da DMO (Rusz; Zsuzsanna, 2012). No subprotocolo ósseo do estudo Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC), os pacientes tratados com anastrozol exibiram reduções significativas na DMO (~4%), enquanto aqueles tratados com tamoxifeno exibiram aumentos significativos na DMO de 1,2% e 2,2% nas regiões lombar e quadril, respectivamente (Perez et al., 2006). O Tamoxifen Exemestan Adjuvant Multinational (TEAM) Japão do National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer Trial (N-SAS BC) 04 é um sub-estudo de um estudo TEAM em andamento, desenhado para avaliar o efeito secundário a longo prazo do exemestano, anastrozol e tamoxifeno na terapia endócrina adjuvante pós-operatória e na qualidade de vida relacionada à saúde, e, com base em seus resultados, o tamoxifeno pode proporcionar melhor proteção óssea em comparação com o exemestano ou o anastrozol, além de que, o efeito do exemestano e do anastrozol na perda óssea pode ser comparável em pacientes japonesas com câncer de mama precoce na pós-menopausa (Aihara et al., 2010). Por meio do sub-estudo alemão do ensaio TEAM, que avaliou os efeitos do exemestano em comparação com o tamoxifeno nos marcadores de remodelação óssea, há indicativas de perda óssea com o tratamento com exemestano e um aumento na DMO com o tratamento com tamoxifeno (Hadji et al., 2009).

2.3 Efeitos de outros SERMS na densidade óssea

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio são um grupo de compostos não esteróides que têm efeitos semelhantes aos do estrogênio (agonismo) em alguns tecidos, como ossos, pele, coração ou epitélio vaginal, mas

efeitos antiestrogênicos (antagonismo) em outros tecidos, como mama ou útero. Dependendo da especificidade do tecido e do equilíbrio das atividades agonistas e antagonistas, estes agentes têm diferentes efeitos clínicos, diferentes indicações e diferentes efeitos secundários adversos. As indicações típicas para SERMS incluem tratamento ou prevenção do câncer de mama (tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno), tratamento ou prevenção da osteoporose pós-menopausa (raloxifeno, bazedoxifeno) e melhora dos sintomas da menopausa (ospemifeno).

O ospemifeno é usado para o tratamento de sintomas de dispareunia da menopausa moderados a graves, como atrofia vaginal, secura, coceira e irritação, bem como dor durante a relação sexual. Seu agonismo no epitélio vaginal é fundamental para alcançar os efeitos benéficos dos estrogênios nas secreções vaginais e na integridade epitelial, e, em vários ensaios clínicos de grande dimensão o ospemifeno demonstrou diminuir os sintomas de dispareunia (secura, corrimento vaginal e dor durante a relação sexual) sem estimular o crescimento mamário e uterino. O bazedoxifeno é usado para prevenir a osteoporose em mulheres na menopausa e tratar sintomas vasomotores, de moderados a graves, associados à menopausa, como ondas de calor e sudorese. Já o raloxifeno demonstrou aumentar a DMO e prevenir fraturas ósseas em mulheres em pós-menopausa com elevado risco de osteoporose, ao mesmo tempo que diminui os níveis de colesterol sérico - total e lipoproteína de baixa densidade (LDL)- e não estimula o crescimento mamário e uterino. Sua indicação inicial era tratar e prevenir a osteoporose pós-menopausa, porém, com o passar dos anos, passou a ser utilizado também na redução do risco de câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose, bem como naquelas com alto risco de câncer de mama (LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, 2021).

O estrogênio desempenha um papel importante na etiologia do câncer da mama e está relacionado a uma variedade de fatores de risco epidemiológicos para o mesmo, como: menarca precoce, intervalo curto entre a menarca e o estabelecimento de uma menstruação regular, nuliparidade, menopausa tardia e terapia de substituição de estrogênios, podendo ser vistos como marcadores de maior exposição cumulativa a estrogênios ao longo da vida, especialmente estrogênios sem oposição de progestinas. No diagnóstico, cerca de dois terços dos

tumores da mama podem conter receptores de estrogênio. A ablação cirúrgica da produção de estrogênio, por exemplo, por ooforectomia em mulheres na pré-menopausa e por adrenalectomia em mulheres na pós-menopausa, tem sido utilizada há muito tempo como um meio de controlar o crescimento de tumores da mama avançados, porém, nas últimas três décadas, o tratamento hormonal evoluiu de procedimentos cirúrgicos invasivos para meios médicos de contrariar a influência do estrogênio.

O tamoxifeno produz uma redução do tumor no câncer de mama avançado, reduz o risco de recidiva em mulheres em tratamento de câncer de mama invasivo e previne o câncer da mama em mulheres de alto risco. Embora inicialmente desenvolvido como um antiestrogênio, o tamoxifeno pode também prevenir a osteoporose pós-menopausa e reduzir o colesterol, devido aos seus efeitos estrogênio-agonistas. Porém, apesar dos benefícios citados, pela sua atividade estrogênio-agonista o tamoxifeno pode provocar efeitos secundários significativos, como câncer de endométrio e fenômenos tromboembólicos. Esta situação levou ao conceito de moduladores seletivos dos receptores de estrogênio "ideais", que seriam fármacos com efeitos estrogênio-agonistas ou antagonistas desejados, seletivos para os tecidos, com eficácia contra tumores ER-positivos.

O raloxifeno é o SERM "ideal" mais amplamente estudado em ensaios clínicos, ele se liga ao ER com uma afinidade igual à do estradiol. Um ensaio clínico realizado em doentes potencialmente sensíveis ao tamoxifeno demonstrou que o raloxifeno é um medicamento ativo contra o câncer da mama metastático. Neste ensaio 3 de 22 doentes obtiveram uma resposta importante, enquanto outras 4 tiveram uma estabilização prolongada da doença (dados apresentados por Joan Glusman, MD no Simpósio de Câncer da Mama de San Antonio, 1997). Em demais ensaios clínicos, controlados por placebo, foi demonstrada a capacidade de prevenir perda de DMO associada à menopausa, verificando-se que o seu efeito é semelhante ao do tamoxifeno, mas de menor magnitude do que o observado com os estrogênios ou os bifosfonatos. Esta preservação da DMO traduziu-se numa redução da incidência de fraturas vertebrais, e, além disso, também foi demonstrada uma redução de ~ 6% no colesterol total e uma redução de ~10% no colesterol LDL. Os dados clínicos que despertaram maior interesse no raloxifeno estão relacionados

com a incidência de câncer de mama observada em ensaios com raloxifeno para prevenção ou tratamento da osteoporose, tendo o maior, "Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation", mostrado uma incidência 76% mais baixa de câncer de mama nas mulheres que receberam raloxifeno para tratamento da osteoporose (Dhingra., 1999).

Em estudo feito com 601 mulheres na pós menopausa recebendo 30, 60 ou 150 mg de raloxifeno ou placebo diariamente durante 24 meses, observamos o aumento na densidade e conteúdo mineral ósseo total do corpo, tendo ocorrido redução global nos marcadores de reabsorção e formação óssea, com um estado estacionário alcançado após 12 meses de terapêutica, sendo o resultado consistente com um efeito anti-reabsorção do raloxifeno no tecido ósseo, além disso, a terapia com raloxifeno resultou em reduções significativas nas concentrações séricas de colesterol total e LDL que foram semelhantes às alterações que ocorrem durante a terapia de reposição de estrogênio e por meio de medições da espessura endometrial por ultrassonografia transvaginal, não foram encontradas diferenças significativas na espessura endometrial entre qualquer um dos grupos de terapia e placebo em nenhum momento. Dessa forma, conclui-se que houve aumento da densidade mineral óssea, diminuição da renovação óssea e redução das concentrações séricas de colesterol total e LDL sem estimulação endometrial em mulheres na pós-menopausa precoce. Este perfil clínico sugere que o raloxifeno pode ser útil na prevenção da osteoporose e doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa (Delmas et al., 1997).

Estudos em ossos de ratas ovariectomizadas demonstram com clareza que o raloxifeno produz efeitos semelhantes aos do estrógeno, sendo protetores em termos de densidade, histomorfometria e força biomecânica óssea, nestes, marcadores bioquímicos em soro ou urina oferecem um parâmetro adicional em que os efeitos do raloxifeno são muito semelhantes aos do estrogênio (Bryant et al., 1996). Também comprovado por estudos em animais, o raloxifeno induziu uma redução acentuada das concentrações de colesterol no soro sérico e atenuou a diminuição da massa óssea induzida pela ovariectomia, sendo que, tais efeitos foram observados com ausência de alterações significativas no útero, reforçando o conceito de que o raloxifeno é um agente único que aparentemente possui atividade

intrínseca suficiente para agir como um agonista no osso e fígado, mas é um antagonista relativamente puro no tecido uterino (Black et al., 1994).

2.4 Relação entre os efeitos do tamoxifeno e a odontologia

Atualmente, os implantes dentários endósseos são a principal alternativa para reabilitações orais totais e parciais, devido a sua previsibilidade e biocompatibilidade. Aspectos relacionados ao implante, leito receptor, técnica empregada e condição sistêmica do paciente influem no processo de osseointegração e remodelação óssea, cujo êxito é fundamental para o sucesso do tratamento (Esposito, 1998; Parithimarkalaignan, 2013). Sendo assim, podemos afirmar que a etiologia da perda de implantes é multifatorial, de modo que fatores sistêmicos podem afetar a taxa de sobrevivência dos implantes e, dentre esses, destacamos a osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes melitus, hipotireoidismo, tabagismo (Elsubeihi; Zarb, 2002) e a radioterapia.

O processo de osseointegração tem início a partir do contato sanguíneo com a superfície do implante e a formação de um coágulo nos espaços livres entre a linha de perfuração e o material. O fibrinogênio presente no sangue se deposita sobre o titânio, permitindo o contato das plaquetas à superfície, cuja degranulação libera elementos de crescimento e atraem células indiferenciadas. Durante a formação do coágulo, é formada uma rede tridimensional de fibrina. As células osteogênicas reconhecem a superfície do implante como estável e progridem a diferenciação em osteoblastos, células que secretam uma matriz proteica não colagênica, composta por osteopontina e sialoproteína, que passam por mineralização. A aposição óssea produz um osso trançado, que pode ser reconhecido pelo padrão desorganizado das fibras de colágeno mineralizadas. Posteriormente, os osteoblastos são incluídos na matriz óssea e se diferenciam em osteócitos. Após as etapas de maturação óssea do osso haversiano, em organização circular concêntrica de fibras de colágeno, as propriedades mecânicas aumentam (Dentz et al., 2018). A remodelação óssea consiste em um ciclo entre a reabsorção da velha matriz óssea por osteoclastos e deposição de nova matriz por osteoblastos, sendo que o equilíbrio entre ambos garante a massa óssea global e a

homeostase mineral do osso. Esses eventos complementares constituem o processo de cura (Burd, 2021; Fiorin, 2022).

Algumas doenças sistêmicas podem ser citadas como formas de alterações dessa homeostasia, como a osteoporose, considerada um fator de risco para o alcance da osseointegração dos implantes dentários em razão de ser um distúrbio caracterizado pela diminuição de massa óssea e pelo seu impacto nas propriedades de remodelação óssea na fisiologia esquelética, sendo a desnutrição, a falta de estresse físico dos ossos e a diminuição do hormônio estrógeno as causas mais comuns dessa doença (Marinho et al., 2017). A radioterapia tem efeitos sobre a microvasculatura e consequentemente sobre o endotélio, com redução das células de remodelação e reabsorção óssea, além de causar complicações na cavidade oral como a xerostomia, mucosite, alterações do paladar, cáries de radiação, trismo, infecções oportunistas, diminuição da capacidade de cicatrização óssea e osteorradionecrose (Silva, 2017). Outras condições médicas podem ser citadas como fatores de risco a instalação de implantes devido a influência sobre o metabolismo ósseo, estudos concluem que mesmo havendo essa alta taxa de falhas em alguns pacientes, de forma geral os índices de perdas de implantes são baixos (8,2% na maxila e 4,9% na mandíbula), e em adição, não identificaram qualquer fator de risco médico que possa contraindicar de forma absoluta o tratamento com implantes (Moy, 2005; Von Wowern, 2001).

O tamoxifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrógeno com efeitos agonistas no tecido ósseo, previne a perda de densidade mineral óssea e reduz a incidência de fraturas em suas usuárias em pós-menopausa (Dhingra., 1999). Devido aos resultados satisfatórios ao metabolismo ósseo vinculados a administração do TAM a pacientes em fase de pós-menopausa com câncer de mama, estudos foram realizados com objetivo de analisar uma suposta influência positiva na manutenção da massa óssea e calcificação em tecido ósseo peri-implantar. Como resultado, constatou-se que o grupo em que o tamoxifeno foi introduzido apresentou maior contato osso-implante quando comparado ao grupo controle em todos os períodos de análise, porém, sem alterações significativas em características estruturais e ultraestruturais. Além disso, os animais tratados com TAM apresentaram, em todos os períodos, maior percentual de crescimento ósseo quando comparados ao grupo tratado com solução salina, resultado corroborado

pela análise histológica, na qual o grupo TAM apresentou uma área mais ampla de tecido ósseo em combinação com a redução na área de tecidos conjuntivos e hematopoiéticos. Também foi notado uma expressão aumentada de biomarcadores relacionados a diferenciação osteoblástica por mm^2 , como o fator de transcrição 2 relacionado ao Runt (RUNX2) e a osteocalcina (OCN), o que resultou no aumento nas taxas de cálcio e potássio e maior recorrência no processo de mineralização do grupo TAM. Tendo em vista que, a remodelação óssea é um processo mantido durante toda a vida útil de um implante endósseo e que o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea é vital para a manutenção da massa e estrutura óssea, o estudo proposto confirmou o benefício do uso de TAM ao tecido ósseo periimplantar (Fiorin et al., 2022).

Além dos aspectos relacionados à implantodontia, devemos também ponderar a periodontia como área odontológica influenciada pela administração do tamoxifeno. Considera-se que a periodontite crônica se inicie como uma gengivite induzida por placa, uma condição reversível que, sem tratamento, evolui para periodontite crônica. As lesões da periodontite crônica se distinguem por perda de inserção e perda óssea, e são consideradas irreversíveis. A interpretação dos dados de estudos transversais iniciais levou à crença de que a gengivite não tratada sempre progride para periodontite crônica. Estudos mais recentes demonstraram, entretanto, não ser esse o caso. Lesões de gengivite podem permanecer estáveis por muitos anos e jamais evoluir para lesões periodontais com características como perda de inserção e perda óssea. Por isso, as duas condições têm sido consideradas entidades de doenças distintas, visto que a bactéria induzirá gengivite, mas o grau de resposta do hospedeiro (a suscetibilidade) determinará se ocorrerá ou não periodontite crônica. Atualmente, considera-se que a progressão da periodontite crônica é um processo contínuo na maioria dos indivíduos e dos locais, podendo ocorrer ocasionalmente períodos de exacerbação. Clinicamente, a natureza progressiva da doença somente pode ser confirmada por exames repetidos ao longo do tempo, mas é uma suposição segura que lesões não tratadas de periodontite crônica irão progredir e causar perda adicional de inserção e perda óssea (Kinane; Lindhe; Trombelli, 2018).

A osteoporose é uma doença caracterizada por perda da densidade mineral óssea, o que pode levar à fragilidade óssea e ao aumento da suscetibilidade a fraturas. Sexo feminino, idade avançada, história familiar de osteoporose, etnia (caucasianos ou asiáticos), relato de fratura óssea por baixo impacto, estrutura óssea delicada e menopausa precoce são fatores de risco não modificáveis para a osteoporose. Já foi proposto que a baixa densidade mineral óssea na maxila e na mandíbula como resultado da osteoporose contribui para a patologia periodontal por acelerar a reabsorção do osso alveolar iniciada pela infecção periodontal. Além disso, os fatores que afetam a remodelação óssea sistêmica -por exemplo, hereditariedade, estrógeno, vitamina D, ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa- B (RANKL) e osteoprotegerina (OPG)- também modificam a resposta tecidual local à infecção periodontal, aumentam a liberação dos mediadores pró-inflamatórios e intensificam a destruição dos tecidos periodontais (Lalla; Papapanou, 2018).

Levando em consideração a redução de perda óssea proveniente do uso do tamoxifeno por pacientes em pós menopausa em quadro de osteoporose, e a ligação entre a osteoporose e a doença periodontal, visto que ambas as condições envolvem perda óssea e compartilham os mesmos fatores de risco e mecanismos patogênicos potenciais, podemos inferir que os efeitos benéficos do agonismo do tamoxifeno ao tecido ósseo, como manutenção de densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo total pela sua atividade similar ao estrógeno, podem ter resultados positivos à pacientes periodontais, por meio da diminuição do número e da atividade dos osteoclastos, aumento do número de osteoblastos e aceleração do desenvolvimento dos osteócitos, o que induz formação óssea.

3 CONCLUSÃO

Pode-se concluir com essa revisão de literatura que o uso do tamoxifeno em mulheres acometidas por câncer de mama em pós menopausa previne alterações esqueléticas resultadas pela deficiência do hormônio estrógeno, isso ocorre por meio da atuação dessa medicação na microestrutura do osso e expressão de proteínas como colágeno tipo I, osteopontina, osteocalcina, osteonectina e semelhantes, dessa forma, há diminuição do número de osteoclastos, aumento do número de osteoblastos e aceleração do desenvolvimento dos osteócitos, o que induz formação óssea.

Evidências sugerem que o tamoxifeno exerce efeito principalmente antirreabsortivo no osso, estando associado a proteção da densidade mineral óssea e do conteúdo mineral ósseo por meio de preservação do osso trabecular e, talvez em menor extensão, do osso cortical.

Além disso, os efeitos da administração do tamoxifeno variam a depender da fase reprodutiva da mulher: em mulheres na pré-menopausa causa uma redução significativa da densidade mineral óssea, enquanto em pacientes na pós-menopausa melhora a formação óssea esponjosa e compacta.

REFERÊNCIAS

AIHARA, T. et al. Effects of Exemestane, Anastrozole and Tamoxifen on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Early Breast Cancer Patients: Results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan Substudy. *Oncology*, v. 79, n. 5-6, p. 376–381, 1 jan. 2010.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Hormone Receptor Status | Estrogen Receptor. 8 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-hormone-receptor-status.html>>.

BLACK, L. J. et al. Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. v. 93, n. 1, p. 63–69, 1 jan. 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Outubro Rosa 2023. 27 set. 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/outubro-rosa#:~:text=O%20C%C3%A2ncer%20de%20mama>>.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 12 set. 2018.

BRYANT, H. L. et al. A pharmacological review of raloxifene. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 14, n. 1, p. 1–9, 1 mar. 1996.

BURD, J. S.; PEREIRA, K. D. P. Princípios da osteointegração - uma revisão da literatura / Principles of osteointegration - a literature review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 8, p. 79024–79046, 10 ago. 2021.

CZERNY, B. et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density and blood lipids in ovariectomized rats. *Polish Journal of Pharmacology*, v. 55, n. 6, p. 1137–1142, 2003.

DAVIES, C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet*, v. 381, n. 9869, p. 805–816, mar. 2013.

DE VRIES SCHULTINK, A. H. M. et al. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 54, n. 8, p. 797–810, 5 maio 2015.

DELMAS, P. D. et al. Effects of Raloxifene on Bone Mineral Density, Serum Cholesterol Concentrations, and Uterine Endometrium in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*, v. 337, n. 23, p. 1641–1647, 4 dez. 1997.

DENTZ, D. et al. Osseointegração em implantes. *Revista Tecnológica*, v. 8, n. 2, p. 28 -37. 2018.

DHINGRA, K. Antiestrogens--tamoxifen, SERMs and beyond. *Investigational New Drugs*, v. 17, n. 3, p. 285–311, 1999.

DING, H.; FIELD, T. S. Bone health in postmenopausal women with early breast cancer: How protective is tamoxifen? *Cancer Treatment Reviews*, v. 33, n. 6, p. 506–513, out. 2007.

ELSUBEIHI, E. S.; ZARB, G. A. Implant prosthodontics in medically challenged patients: the University of Toronto experience. *Journal (Canadian Dental Association)*, v. 68, n. 2, p. 103–108, 1 fev. 2002.

ESPOSITO, M. et al. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants, (II). Etiopathogenesis. *European Journal of Oral Sciences*, v. 106, n. 3, p. 721–764, jun. 1998.

Fiorin, L. G. et al. Tamoxifen improves homeostasis in the peri-implant bone remodeling of osseointegrated titanium implants. *Journal of Periodontal Research*, v. 57, n. 4, p. 880–890, 20 jul. 2022.

GREY, A. B. et al. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *The American Journal of Medicine*, v. 99, n. 6, p. 636–641, dez. 1995.

HADJI, P. et al. The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: Results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial. *The Breast*, v. 18, n. 3, p. 159–164, jun. 2009.

HENDERSON, B. E.; PAGANINI-HILL, A.; ROSS, R. K. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Archives of Internal Medicine*, v. 151, n. 1, p. 75–78, 1 jan. 1991.

KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, v. 2022, p. 1–16, 18 abr. 2022.

KINANE, D.; LINDHE, J.; TROMBELLI, L. Periodontite crônica. In: LINDHE, J; LANG, N. *Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral*. 6. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 349-356.

LALLA, E.; PAPAPANOU, P. N. Fatores Modificadores. In: LINDHE, J; LANG, N. *Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral*. 6. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 246-263.

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Selective Estrogen Receptor Modulators. 21 set. 2021.

LOVE, R. R. et al. Bone mineral density following surgical oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy for breast cancer. *Cancer*, v. 119, n. 21, p. 3746–3752, 20 ago. 2013.

LOVE, R. R. et al. Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 326, n. 13, p. 852–856, 26 mar. 1992.

M BALOĞLU; E GÖKALP ÖZKORKMAZ. Biochemical and immunohistochemical investigations on bone formation and remodelling in ovariectomised rats with tamoxifen citrate administration. *Folia Morphologica*, v. 78, n. 4, p. 789–797, 4 dez. 2019.

MARINHO, D. R. et al. Implicações da osteoporose na implantodontia. *Revista Uningá*, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2017.

MOY, P. K. et al. Dental implant failure rates and associated risk factors. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, v. 20, n. 4, p. 569–577, 1 jul. 2005.

MURPHY, L. C. et al. Oestrogen Receptor Variants and Mutations in Human Breast Cancer. *Annals of Medicine*, v. 29, n. 3, p. 221–234, jan. 1997.

NUTI, R.; MARTINI, G. Effects of age and menopause on bone density of entire skeleton in healthy and osteoporotic women. *Osteoporosis International*, v. 3, n. 2, p. 59–65, mar. 1993.

PARITHIMARKALAINAN, S.; PADMANABHAN, T. V. Osseointegration: An Update. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, v. 13, n. 1, p. 2–6, 11 jan. 2013.

PEREZ, E. A. et al. Effect of Letrozole Versus Placebo on Bone Mineral Density in Women With Primary Breast Cancer Completing 5 or More Years of Adjuvant Tamoxifen: A Companion Study to NCIC CTG MA.17. *Journal of Clinical Oncology*, v. 24, n. 22, p. 3629–3635, 1 ago. 2006.

PINKERTON, J. V.; CONNER, E. A. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric*, v. 22, n. 2, p. 140–147, 4 mar. 2019.

POWLES, T. et al. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer. *British Journal of Cancer*, v. 60, n. 1, p. 126–131, jul. 1989.

RUSZ, O.; ZSUZSANNA KAHÁN. Bone Homeostasis and Breast Cancer: Implications for Complex Therapy and the Maintenance of Bone Integrity. *Pathology & Oncology Research*, v. 19, n. 1, p. 1–10, 5 dez. 2012.

RYAN, W. G.; WOLTER, J.; BAGDADE, J. D. Apparent beneficial effects of tamoxifen on bone mineral content in patients with breast cancer: Preliminary study. *Osteoporosis International*, v. 2, n. 1, p. 39–41, jan. 1991.

SAAD, E. D. et al. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 48, n. 4, p. 555–567, 30 dez. 2002.

SIBONGA, J. D. et al. Ovarian status influences the skeletal effects of tamoxifen in adult rats. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 41, n. 1, p. 71–79, 1 fev. 1996.

SILVA, Catarina Vanessa R. Impacto da radioterapia da cabeça e pescoço na reabilitação orla com implantes. 2017. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) – Instituto Universitário de Ciências da Saúde, Gandra, Portugal, 2017.

VON WOWER, N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clinical Oral Investigations*, v. 5, n. 2, p. 71–82, 1 jun. 2001.

WARD, R. L. et al. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone and Mineral*, v. 22, n. 2, p. 87–94, ago. 1993.

ZIDAN, J. et al. Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density and Metabolism in Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer. *Medical Oncology*, v. 21, n. 2, p. 117–122, 2004.