Associação entre Doença Periodontal e Câncer de Mama em Mulheres Adultas: Uma Revisão de Literatura

Association Between Periodontal Disease and Breast Cancer in Adult Women: A Literature Review Asociación entre la Enfermedad Periodontal y el Cáncer de Mama en Mujeres Adultas: Una Revisión de la Literatura

Thais de Camargo Duarte

https/orcid.org 0009-0004-0132-7627 Aluna do curso de Especialização em Periodontia Faculdade Sete Lagoas/MG

Sérgio Lobo

http://orcid.org 0000-0002-5901-076X Disciplina de Periodontia, Faculdade Sete Lagoas/MG sergio.lobo@foa.org.br

Sérgio Barbosa Ribeiro

https/orcid.org 0000-0003-0527-3967 Faculdade Sete Lagoas/MG sergio.ribeiro@foa.org.br

Fernando dos Reis Cury

http://orcid.org 0009-0000-9478-2127 Faculdade Sete Lagoas/MG fernando.cury@foa.org.br

Luis Fernando Castro Valle

http://orcid.org 0009-0002-2792-5081 Faculdade Sete Lagoas/MG luis.valle@foa.org.br

Resumo

Este estudo tem como objetivo explorar as descobertas mais recentes sobre a possível relação entre a doença periodontal e o câncer de mama, com foco no papel da microbiota oral na tumorigênese e na progressão metastática dessa neoplasia. Diversos trabalhos sugerem uma conexão potencial entre a presença de *Fusobacterium nucleatum* e o desenvolvimento do câncer mamário, sendo a interação mediada por Gal-GalNAc-Fap2 um ponto de interesse relevante.

Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, priorizando estudos atuais com texto completo e relevância temática, sem restrições quanto ao idioma. Os termos utilizados como descritores incluíram: Doença Periodontal, Câncer de Mama e *Fusobacterium nucleatum*. Os achados apontam para interpretações variadas entre os autores, evidenciando a necessidade de novas investigações diante da complexidade do tema.

Palavras-chave: Doenças Periodontais; Câncer de Mama; Fusobacterium nucleatum.

Abstract

This study aims to explore the latest findings regarding the possible relationship between periodontal disease and breast cancer, focusing on the role of the oral microbiota in the tumorigenesis and metastatic progression of this neoplasm. Several studies suggest a potential link between the presence of *Fusobacterium nucleatum* and the development of breast cancer, with the interaction mediated by Gal-GalNAc-Fap2 representing a relevant point of interest.

A literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases, prioritizing recent studies with full text and thematic relevance, without language restrictions. The terms used as descriptors included: Periodontal Disease, Breast Cancer, and *Fusobacterium nucleatum*. The findings reveal varying interpretations among authors, underscoring the need for further research given the complexity of the topic.

Keywords: Periodontal Diseases; Periodontics; Breast Neoplasms; Fusobacterium nucleatum.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo explorar los hallazgos más recientes sobre la posible relación entre la enfermedad periodontal y el cáncer de mama, con énfasis en el papel de la microbiota oral en la tumorigenia y la progresión metastásica de esta neoplasia. Diversos estudios sugieren una posible conexión entre la presencia de *Fusobacterium nucleatum* y el desarrollo del cáncer de mama, siendo la interacción mediada por Gal-GalNAc-Fap2 un punto de interés relevante.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Google Académico, priorizando estudios recientes con texto completo y relevancia temática, sin restricciones de idioma. Los términos utilizados como descriptores incluyeron: Enfermedad Periodontal, Cáncer de Mama y *Fusobacterium nucleatum*. Los hallazgos muestran interpretaciones diversas entre los autores, lo que resalta la necesidad de nuevas investigaciones dada la complejidad del tema.

Palabras claves: Enfermedades Periodontales; Neoplasias de la Mama; Fusobacterium nucleatum.

1. Introdução

A doença periodontal é classificada como uma patologia inflamatória de natureza multifatorial, de origem bacteriana. É altamente prevalente na população e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), representa a principal causa de perda dentária, sendo desencadeada principalmente pela má higiene bucal e acúmulo de biofilme dental.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum entre mulheres em todo o mundo, ocupando a primeira posição em mortalidade por câncer feminino no Brasil. A etiologia do câncer de mama é complexa e envolve múltiplos fatores, incluindo aspectos genéticos, hereditários, hormonais, ambientais, comportamentais, idade e histórico reprodutivo (Adami et al., 2008).

Estudos recentes têm investigado a influência da disbiose da microbiota oral na carcinogênese mamária, com destaque para o *Fusobacterium nucleatum*, uma bactéria periodontopatogênica com potencial implicação no desenvolvimento tumoral.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis na literatura científica sobre a possível relação entre a doença periodontal e o câncer de mama, destacando os mecanismos biológicos envolvidos nessa associação.

2. Metodologia

Em relação à metodologia, realizou-se uma pesquisa bibliográfica do tipo narrativa e interpretativa. A coleta de dados foi realizada por meio de busca eletrônica nas bases PubMed e Google Acadêmico, sem delimitação temporal, mas com prioridade para os estudos mais recentes e relevantes sobre a temática.

Foram utilizados como descritores os termos: Doença Periodontal, Câncer de Mama e *Fusobacterium nucleatum*, combinados de diferentes formas. Os critérios de inclusão abarcaram exclusivamente artigos com acesso ao texto completo, relacionados diretamente ao tema proposto, independentemente do idioma de publicação. Artigos disponíveis apenas na forma de resumo foram excluídos da análise.

3. Revisão de Literatura

As bactérias do chamado "complexo laranja" desempenham papel fundamental na instalação e progressão das doenças periodontais. Elas atuam como ponte entre os colonizadores primários e os secundários, e muitas dessas espécies têm sido investigadas também por sua possível associação com enfermidades sistêmicas além da cavidade oral.

A bactéria *Fusobacterium nucleatum*, conhecida por sua relação com doenças periodontais, foi recentemente identificada em tecidos mamários humanos acometidos por câncer. Em modelos murinos, demonstrou capacidade de promover crescimento tumoral e progressão metastática (Van der Merwe M et al., 2021).

Os mecanismos exatos pelos quais *F. nucleatum* poderia influenciar o câncer de mama ainda não foram totalmente elucidados. Estudos experimentais e epidemiológicos sugerem uma possível relação causal, mas sem evidências conclusivas (Ding M et al., 2023).

Entre os fatores de risco conhecidos para o câncer de mama estão: histórico familiar da doença, menarca precoce, menopausa tardia, idade da primeira gestação, sobrepeso (IMC > 25), índice gengival elevado e tabagismo (Abolhasani-Zadeh F et al., 2025; Jia M et al., 2020).

No que se refere à associação entre periodontite e câncer mamário, os achados são divergentes. Enquanto alguns estudos apontam uma correlação positiva significativa, outros não identificaram relação estatisticamente relevante (Issrani R et al., 2021). Há evidências indicando que mulheres com periodontite podem ter de duas a três vezes mais chances de desenvolver câncer de mama em comparação com mulheres sem a doença (Sfreddo CS et al., 2017).

A doença periodontal crônica pode contribuir para a gênese de doenças sistêmicas por dois mecanismos principais. O primeiro é o direto: a inflamação gengival pode facilitar a entrada de microrganismos na circulação sistêmica, gerando bacteremias transitórias. O segundo é o indireto: sendo uma condição inflamatória persistente, pode amplificar processos inflamatórios em outras partes do corpo (Ohki et al., 2012; Linden et al., 2008; Paraskevas et al., 2008).

Issrani et al. (2021) destacam que microrganismos como *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Porphyromona*s são capazes de produzir mediadores inflamatórios que favorecem alterações genéticas celulares, incluindo mutações, parada do ciclo celular, proliferação exacerbada, dano ao DNA, angiogênese e metástase.

Há evidências de que a disbiose bacteriana está envolvida na evolução do câncer de mama, sendo o *F. nucleatum* apontado como um potencial impulsionador tumoral. Ele age por meio da ativação da via do receptor Toll-like 4 (TLR4), favorecendo a evasão do sistema imune, o aumento da proliferação celular e a resistência a terapias oncológicas (Van der Merwe M et al., 2021).

Microrganismos periodontopatogênicos podem alcançar regiões extra bucais por vias como a saliva, a aspiração pulmonar e a corrente sanguínea (Bartlett JG et al., 1974; El-Solh AA et al., 2003; Loos BG et al., 2005).

Uma hipótese relevante considera que os ductos mamários não são estéreis. Assim, durante a lactação, tecidos mamários podem entrar em contato com microrganismos. Estudos sugerem que a mama humana abriga uma microbiota própria, favorecida pela presença de tecido adiposo, extensa vascularização e rede linfática (Abolhasani-Zadeh F et al., 2025; Fernández et al., 2018; Pellegrini et al., 2020).

Essa microbiota pode desempenhar papel fundamental na maturação do sistema imunológico de recém-nascidos, além de influenciar processos locais nos tecidos mamários (Al-Hilu et al., 2020).

Microrganismos promotores de tumores já foram identificados em diversos tipos de câncer. *P. gingivalis* e *F. nucleatum*, por exemplo, foram detectados até 600 vezes mais em casos de carcinoma espinocelular oral do que em tecidos benignos ou normais (Baima G et al., 2024).

A literatura também relaciona doença periodontal com câncer de esôfago, próstata, neoplasias hematológicas e melanoma cutâneo (Zhang Y et al., 2023).

Em estudos sobre câncer colorretal, observou-se que *F. nucleatum* coloniza tecidos tumorais via corrente sanguínea, utilizando sua proteína Fap2, que se liga ao dissacarídeo Gal-GalNAc, comumente superexpresso em tecidos neoplásicos. Tal mecanismo parece se repetir no câncer de mama (Parhi L et al., 2020).

Comparando amostras saudáveis e tumorais, observou-se que os níveis de Gal-GalNAc eram 24 vezes mais altos em tecidos com hiperplasia atípica e 4,7 vezes maiores em carcinomas mamários do que em tecidos normais. Essa ligação é mediada por Fap2, cuja ausência inibe a aderência bacteriana (Parhi L et al., 2020).

Ainda, *F. nucleatum* parece atuar suprimindo mecanismos de defesa imune locais, contribuindo para o crescimento e disseminação do tumor. Evidências sugerem que a colonização bacteriana ocorre após a formação do tumor, à medida que o suprimento vascular local favorece a migração e fixação das bactérias bucais (Parhi L et al., 2020).

Alguns autores destacam que a terapia periodontal pode ter efeito preventivo sobre o câncer de mama (Zhang Y et al., 2023), e que o uso de antibióticos, como o metronidazol, pode neutralizar os efeitos tumorais associados à presença de *F. nucleatum* (Baima G et al., 2024; Parhi L et al., 2020).

4. Resultados e Discussão

As doenças periodontais são inflamações que afetam os tecidos responsáveis pelo suporte dos dentes, tendo como principais formas a gengivite e a periodontite (Cheng R et al., 2020). Segundo Siddiqui R et al. (2023), estima-se que entre 45% e 50% da população mundial seja afetada por algum tipo de doença periodontal, com cerca de 11,2% apresentando periodontite em estágio avançado.

Estudos recentes indicam que a microbiota de mulheres com câncer de mama difere significativamente da microbiota de mulheres saudáveis, sugerindo que determinados microrganismos podem estar associados ao desenvolvimento do câncer, além de influenciarem na resposta ao tratamento oncológico (Fernández MF et al., 2018).

Dados epidemiológicos também apontam aumento no risco de câncer de mama invasivo em mulheres na pós-menopausa com histórico de doença periodontal (Freudenheim JL et al., 2016).

Apesar do crescente interesse da comunidade científica, ainda não há consenso definitivo sobre a ligação entre periodontite e câncer de mama. Embora evidências sugiram uma correlação entre a presença de *Fusobacterium nucleatum* e o desenvolvimento da neoplasia mamária (Ding M et al., 2023), o mecanismo exato de ação ainda não está totalmente esclarecido.

Acredita-se que essa bactéria tenha capacidade de translocação para diversos tecidos, inclusive o mamário, via corrente sanguínea (Loos BG et al., 2005). Sua afinidade com células tumorais parece estar relacionada à presença do dissacarídeo Gal-GalNAc, cuja expressão é elevada em tecidos neoplásicos (Yang GY; Shamsuddin AM, 2016). Esse composto é formado por galactose (Gal) e N-acetilgalactosamina (GalNAc), sendo reconhecido por Fap2, uma proteína de adesão do tipo lectina produzida por *F. nucleatum* (Abed J et al., 2016).

A interação entre Gal-GalNAc e Fap2 foi evidenciada em estudos com modelos murinos, demonstrando associação direta entre *F. nucleatum* e o câncer de mama (Parhi L et al., 2020).

O câncer de mama progride em etapas, desde alterações epiteliais benignas até formas invasivas. Presume-se que a transição entre hiperplasia e carcinoma in situ ocorra durante o estágio de hiperplasia ductal atípica (Pinder SE; Ellis IO, 2003). Coincidentemente, os níveis de Gal-GalNAc também aumentam nesse período de transição, reforçando a hipótese de envolvimento bacteriano na progressão tumoral (Parhi L et al., 2020).

Os mesmos autores observaram que a colonização por *F. nucleatum* ocorre apenas após o surgimento do tumor. Em camundongos sem tumores, nenhuma presença bacteriana foi detectada nas glândulas mamárias. A hipótese é que o suprimento sanguíneo direcionado ao tumor facilita a chegada de bactérias provenientes da cavidade oral. Além disso, níveis elevados de Gal-GalNAc parecem atrair *F. nucleatum* por meio da interação com Fap2.

Em camundongos inoculados com cepas deficientes em Fap2, não foi observada aceleração do crescimento tumoral. Isso indica que a progressão do câncer de mama associada à bactéria é dependente da presença funcional dessa proteína (Parhi L et al., 2020).

Além disso, observou-se um aumento significativo no número de metástases pulmonares nos animais expostos à bactéria, o que reforça a hipótese de que *F. nucleatum* pode atuar na promoção da disseminação tumoral (Issrani R et al., 2021).

Os resultados, em conjunto, sustentam um modelo no qual *F. nucleatum* atinge os tumores por via hematogênica, aderindo especificamente aos tecidos tumorais por meio da interação entre Fap2 e o açúcar Gal-GalNAc. O tratamento com metronidazol, um antibiótico de amplo espectro, demonstrou potencial em conter esse processo, reduzindo tanto o crescimento tumoral quanto o avanço metastático (Parhi L et al., 2020).

Dessa forma, torna-se evidente a relevância de novas pesquisas que aprofundem os efeitos da microbiota oral — em especial *F. nucleatum* — sobre o desenvolvimento e progressão do câncer de mama.

5. Considerações Finais

O câncer de mama é uma neoplasia multifatorial de alta complexidade que impacta milhões de mulheres mundialmente. Sua etiopatogenia ainda não é totalmente compreendida, e a investigação de fatores microbianos pode contribuir significativamente para avanços na prevenção e no tratamento dessa neoplasia.

A hipótese de associação entre doença periodontal e câncer de mama vem ganhando destaque nas investigações científicas. No entanto, os mecanismos moleculares e biológicos que poderiam explicar essa associação ainda não são plenamente compreendidos. A literatura apresenta evidências promissoras, mas não definitivas, quanto ao papel do *Fusobacterium nucleatum* na promoção tumoral.

A colonização de tecidos mamários por esse microrganismo, mediada por Fap2 e Gal-GalNAc, abre novas perspectivas para a compreensão da disseminação bacteriana e sua interferência no microambiente tumoral. Além disso, os efeitos benéficos do metronidazol, observados em modelos experimentais, sugerem um possível papel adjuvante no controle da progressão neoplásica associada à microbiota oral.

Considerando a complexidade do tema, torna-se essencial a realização de novos estudos clínicos e experimentais que avaliem com maior profundidade os impactos da doença periodontal no câncer de mama, bem como a eficácia de intervenções terapêuticas direcionadas à microbiota.

Referências

Abed J, Emgård JE, Zamir G, Faroja M, Almogy G, Grenov A, Sol A, Naor R, Pikarsky E, Atlan KA, Mellul A, Chaushu S, Manson AL, Earl AM, Ou N, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G. Fap2. (2016) Mediates Fusobacterium nucleatum Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc. *Cell Host Microbe*. 10;20(2):215-25. doi: 10.1016/j.chom.2016.07.006. PMID: 27512904; PMCID: PMC5465824.

Abolhasani-Zadeh F, Kheirandish A, Rajaeinia H, Hashemipour MA. (2025). Relationship between the risk of breast cancer and periodontal disease: a case-control study. *Sci Rep.* 27;15(1):10518. doi: 10.1038/s41598-025-94710-x. PMID: 40140504; PMCID: PMC11947191.

Adami H.; Hunter, D.; Trichopoulos, D. (ed.). (2008). Textbook of cancer epidemiology. 2. ed. Oxford: Oxford University Press.

Al-Hilu SA, Al-Shujairi WH. (2020). Dual Role of Bacteria in Carcinoma: Stimulation and Inhibition. *Int J Microbiol*. 24;2020:4639761. doi: 10.1155/2020/4639761. PMID: 32908523; PMCID: PMC7463420.

Baima G, Minoli M, Michaud DS, Aimetti M, Sanz M, Loos BG, Romandini M. (2024). Periodontitis and risk of cancer: Mechanistic evidence. *Periodontol* 2000. 96(1):83-94. doi: 10.1111/prd.12540. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38102837; PMCID: PMC11579815.

Bartlett JG, Gorbach SL, Finegold SM. (1974). The bacteriology of aspiration pneumonia. Am J Med. 56(2):202-207.

Cheng R, Billet S, Liu C, Haldar S, Choudhury D, Tripathi M, Hav M, Merchant A, Hu T, Huang H, Zhou H, Bhowmick NA. (2020). Periodontal inflammation recruits distant metastatic breast cancer cells by increasing myeloid-derived suppressor cells. *Oncogene*. 39(7):1543-1556. doi: 10.1038/s41388-019-1084-z. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31685946; PMCID: PMC7018659.

Ding M, Zhang Z, Chen Z, Song J, Wang B, Jin F. Association between periodontitis and breast cancer: two-sample Mendelian randomization study. Clin Oral Investig. 2023 Jun;27(6):2843-2849. doi: 10.1007/s00784-023-04874-x. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36749410; PMCID: PMCI0264523.

El-Solh AA, Pietrantoni C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. (2003). Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. Am J Respir Crit Care Med. 167(12): 1650–4.

Fernández MF, Reina-Pérez I, Astorga JM, Rodríguez-Carrillo A, Plaza-Díaz J, Fontana L. (2018). Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *Int J Environ Res Public Health*. 14;15(8):1747. doi: 10.3390/ijerph15081747. PMID: 30110974; PMCID: PMC6121903.

Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X, Nwizu N, Andrews CA, Wactawski-Wende J. (2016). Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 25(1):43-50. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0750. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26689418; PMCID: PMC4713270.

Issrani R, Reddy RJ, El-Metwally TH, Prabhu N. (2021). Periodontitis as a Risk Factor for Breast Cancer - What We Know Till Date? Asian Pac J Cancer Prev. 1;22(10):3109-3114. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3109. PMID: 34710985; PMCID: PMC8858263.

Jia M, Wu Z, Vogtmann E, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP, Gierach GL. (2020). The Association Between Periodontal Disease and Breast Cancer in a Prospective Cohort Study. Cancer Prev Res (Phila). 13(12):1007-1016. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-20-0018. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32727823; PMCID: PMC7718282.

Lim G, Janu U, Chiou LL, Gandhi KK, Palomo L, John V. (2020). Periodontal Health and Systemic Conditions. Dent J (Basel). 19;8(4):130. doi: 10.3390/dj8040130. PMID: 33227918; PMCID: PMC7711538.

Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F (2008). Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 35, 741-7.

Ohki T, Itabashi Y, Kohno T, Yoshizawa A, Nishikubo S, Watanabe S, Yamane G, Ishihara K. (2012). Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction. *Am Heart J.* 163(2):164-7.

Loos BG. (2005). Systemic markers of inflammation in periodontitis. J Periodontol. 76 (11 Suppl): 2106–2115.

Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 35(4):277-90. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x. Epub 2008 Feb 20. PMID: 18294231.

Parhi L, Alon-Maimon T, Sol A, Nejman D, Shhadeh A, Fainsod-Levi T, Yajuk O, Isaacson B, Abed J, Maalouf N, Nissan A, Sandbank J, Yehuda-Shnaidman E, Ponath F, Vogel J, Mandelboim O, Granot Z, Straussman R, Bachrach G. (2020). Breast cancer colonization by Fusobacterium nucleatum accelerates tumor growth and metastatic progression. *Nat Commun.* 26;11(1):3259. doi: 10.1038/s41467-020-16967-2. PMID: 32591509; PMCID: PMC7320135.

Pellegrini M, Ippolito M, Monge T, Violi R, Cappello P, Ferrocino I, Cocolin LS, De Francesco A, Bo S, Finocchiaro C. (2020). Gut microbiota composition after diet and probiotics in overweight breast cancer survivors: a randomized open-label pilot intervention trial. *Nutrition*. 74:110749. doi: 10.1016/j.nut.2020.110749. Epub 2020 Jan 29. PMID: 32234652.

Pinder, S. E., & Ellis, I. O. (2003). The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: Ductal carcinoma in situ (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH) – current definitions and classification. *Breast Cancer Research*, 5(5), 254–257. https://doi.org/10.1186/bcr623.

Sfreddo CS, Maier J, De David SC et al. (2017). Periodontitis and breast cancer: a case-control study. Community Dent Oral Epidemiol. 45(6):545-551.

Shamsuddin AM, Tyner GT, Yang GY. (1995). Common expression of the tumor marker D-galactose-beta-[1-->3]-N-acetyl-D-galactosamine by different adenocarcinomas: evidence of field effect phenomenon. *Cancer Res.* 1;55(1):149-52. PMID: 7805025.

Siddiqui R, Badran Z, Boghossian A, Alharbi AM, Alfahemi H, Khan NA. (2023). The increasing importance of the oral microbiome in periodontal health and disease. Future Sci OA. 12;9(8): FSO856. doi: 10.2144/fsoa-2023-0062. PMID: 37621848; PMCID: PMC10445586.

Van der Merwe M, Van Niekerk G, Botha A, Engelbrecht AM. The onco-immunological implications of Fusobacterium nucleatum in breast cancer. Immunol Lett. 2021 Apr;232:60-66. doi: 10.1016/j.imlet.2021.02.007. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33647328.

Yang GY, Shamsuddin AM. (1996). Gal-GalNAc: a biomarker of colon carcinogenesis. Histol Histopathol. 11(3):801-6. PMID: 8839767.

Zhang Y, Ren X, Hu T, Cheng R, Bhowmick NA. (2023). The Relationship Between Periodontal Disease and Breast Cancer: From Basic Mechanism to Clinical Management and Prevention. *Oral Health Prev Dent.* 16;21:49-60. doi: 10.3290/j.ohpd.b3904343. PMID: 36794777; PMCID: PMC11619839.