



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

**OSTEOPOROSE/OSTEOPENIA E PERIODONTITE EM MULHERES
PÓS-MENOPAUSADAS**

Johelle de Santana Passos

Salvador-BA

2011

Johelle de Santana Passos

**OSTEOPOROSE/OSTEOPENIA E PERIODONTITE EM MULHERES
PÓS-MENOPAUSADAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde Pública.

Área de concentração: Epidemiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna

Salvador-BA

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Passos, Johelle de Santana
Osteoporose/osteopenia e periodontite em mulheres pós -
menopausadas / Johelle de Santana Passos . Salvador -2011.

-- 121f.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna
Tese (Doutorado)– Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde
Coletiva, 2011.

1. Periodontite 2. Osteoporose. 3. Osteopenia 4. Pós – Menopausa. I.
Vianna, Maria Isabel Pereira. II. Universidade Federal da Bahia. III Instituto
de Saúde Coletiva IV. Título.

CDU: 616.11

OSTEOPOROSE/OSTEOPENIA E PERIODONTITE EM MULHERES PÓS-MENOPAUSADAS

Data de defesa: 30 de novembro de 2011.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna (Orientadora)

Faculdade de Odontologia - Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Maurício Lima Barreto

Instituto de Saúde Coletiva- Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing

Departamento de Odontologia Conservadora- Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho

Departamento de Saúde - Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof. Dr. Luis Fernando Fernandes Adan

Faculdade de Medicina da Bahia - Universidade Federal

*De tudo, ficaram três coisas: a certeza de que ele estava começando,
a certeza de que era preciso continuar
e a certeza de que seria interrompido antes de terminar.*

Fernando Sabino

AGRADECIMENTOS

A *Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna* - minha orientadora, pela competência, força, acolhida e carinho nessa caminhada.

Ao *Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho*, minha imensa gratidão pela confiança, incentivo e ensinamentos de ontem, hoje e sempre.

Aos *Profs. Dra. Simone Seixas da Cruz e Dr. Carlos Antonio de Souza Teles Santos*, pelas consultorias proporcionadas na construção desse trabalho, em especial na análise estatística.

Ao *Prof. Dr. Maurício Lima Barreto*, exemplo profissional, pelos direcionamentos dados nos momentos decisivos deste trabalho.

Ao *Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing* pela disponibilidade e pelo olhar crítico que nos motiva a seguir.

Às *funcionárias do CEPARH-Feira de Santana-BA*, em especial a *Carla e Leny*, pela colaboração e presteza no fornecimento dos exames densitométricos solicitados e encaminhamento das interessadas no estudo.

Aos pesquisadores, bolsistas e estagiários do *NUPPIIM-UEFS* pela colaboração na construção desse trabalho e dedicação no atendimento odontológico das participantes.

Aos meus *colegas de Doutorado (Goretti, Suelly e Ernane)*, que participaram de momentos importantes nesta etapa da vida.

Aos professores do *Instituto de Saúde Coletiva* pelos ensinamentos de excelência que contribuíram na minha formação.

Ao *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq* e *Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)* pelo apoio financeiro dado a essa pesquisa.

Às *participantes desse estudo*, sem as quais ele não seria possível.

APRESENTAÇÃO

Esta pesquisa surgiu da necessidade de avançar na produção científica sobre a tese de inter-relação entre deficiência estrogênica e periodontite, haja vista o intenso debate ainda existente sobre o tema e a emergência dos processos inflamatórios crônicos de baixo grau, como um mecanismo que fundamenta a plausibilidade biológica da relação entre doença periodontal e condições sistêmicas.

Neste trabalho de tese de doutoramento são apresentados os resultados do efeito da osteoporose/osteopenia, proveniente da deficiência estrogênica, sobre a condição periodontal de mulheres pós-menopausadas, atendidas em um serviço de diagnóstico de osteoporose em Feira de Santana-Bahia. Esta pesquisa se insere em uma ampla investigação tipo caso controle com desdobramento longitudinal que envolve avaliação da condição bucal de mulheres pós-menopausadas e acompanhamento periodontal por dois anos. Este projeto encontra-se registrado nos Comitês de Ética da Fundação de Desenvolvimento da Ciência da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil (protocolo No. 047/2005) e da Universidade Estadual de Feira de Santana-Ba (UEFS) (No.199/2009) e tem recebido todo o apoio técnico e institucional do Núcleo de Pesquisa, Prática Integrada e Investigação Multidisciplinar (NUPPIIM) da UEFS.

Dentro dessa proposta, mulheres com idade mínima de 50 anos e na fase pós-menopausal foram abordadas em serviço de saúde e convidadas para avaliação e tratamento odontológico necessário na Universidade Estadual de Feira de Santana-Ba (UEFS). Para isso, recursos financiados pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Científico e tecnológico (CNPq) foram captados para viabilizar o desenvolvimento desta investigação.

Dessa forma, este trabalho de tese está distribuído em três artigos complementares, sendo o primeiro uma revisão sistemática combinada a metanálise de estudos produzidos sobre o tema, e os dois últimos artigos, resultados diretos dessa pesquisa em campo:

Artigo 1- Efeito da deficiência estrogênica na condição periodontal de mulheres pós-menopausadas: uma revisão sistemática e meta-análise;

Artigo 2- Condição bucal de mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para osteoporose;

Artigo 3- Osteoporose/osteopenia como fator associado à periodontite em mulheres pós-menopausadas: um estudo caso-controle.

Ao final, são apresentadas as considerações finais, discutindo os avanços e limites do estudo, numa tentativa de síntese dos resultados, bem como as perspectivas futuras dentro do tema.

RESUMO

Estudos epidemiológicos e clínicos têm identificado alguns fatores sistêmicos associados com a doença periodontal, como a deficiência estrogênica resultante da menopausa. A proposta deste estudo foi investigar a associação entre a osteoporose/osteopenia e periodontite em mulheres pós-menopausadas. Os resultados dessa investigação são apresentados em formato de três artigos científicos. O **1º artigo** compreendeu uma revisão sistemática combinada a meta-análise de estudos que investigaram a relação entre osteoporose/osteopenia ou seu tratamento na presença de periodontite, obtendo uma medida sumária (OR) de 1,59 (IC95%: 1,33-1,91), estatisticamente significativa. Os outros dois artigos fazem parte de uma ampla investigação desenvolvida em mulheres pós-menopausadas, com idade mínima de 50 anos, convidadas nos serviços de diagnóstico de osteoporose em Feira de Santana-Bahia para avaliação e acompanhamento periodontal na Clínica de Extensão em Periodontia da Universidade Estadual de Feira de Santana. A osteoporose/osteopenia foi determinada a partir dos laudos densitométricos, seguindo os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde, bem como o uso de medicações para osteoporose foi registrado. A definição de periodontite adotada seguiu os critérios da Academia Americana de Periodontia. No **2º artigo**, através de corte transversal, são apresentados os resultados descritivos da condição bucal de 492 mulheres pós-menopausadas, segundo o uso de medicação para osteoporose, bem como razões de prevalência (RP) da associação entre uso de medicação para osteoporose e periodontite. Os achados mostraram que o grupo de usuárias da medicação apresentou melhor condição bucal do que o grupo de não usuárias. A RP ajustada para hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista, evidenciou que a ocorrência de periodontite foi quase 44% menor no grupo de usuárias (RP_{ajustada}=0,56; IC95%: 0,31-0,99; p=0,05). No **3º artigo**, estudo caso-controle (94 casos de periodontite e 427 controles), através de regressão logística não condicional, observou-se que as mulheres com osteoporose/osteopenia tiveram uma chance em dobro de apresentar periodontite em relação aquelas sem osteoporose/osteopenia, mesmo após ajustar por hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista (OR_{ajustada}=2,24; IC 95%: 1,24 – 4,06; p=0,01). Quando da análise exploratória de subgrupo para uso de medicação para osteoporose e perda dentária, evidenciou-se que entre aquelas não usuárias de medicação para osteoporose (OR_{ajustada}=2,51; IC 95%: 1,33-4,73; p=0,004) e com pelo menos dez dentes remanescentes (OR_{ajustada}=2,50; IC 95%: 1,18-5,27; p=0,016), a medida de associação elevou-se, mantendo a significância estatística. Esses achados sugerem que a osteoporose/osteopenia pode contribuir para a presença de periodontite no grupo estudado, sendo que não usar medicações para seu tratamento e a perda dentária parecem ter um efeito nesta associação. No entanto, estudos adicionais prospectivos são necessários para confirmação dessas hipóteses.

ABSTRACT

Epidemiological and clinical studies have identified some systemic factors associated with periodontal disease, such as estrogen deficiency resulting from menopause. The purpose of this study was to investigate the association between osteoporosis/osteopenia and periodontitis in postmenopausal women. The results of this investigation are presented in the form of three papers. The **1st article**, included a systematic review combined to a meta-analysis with studies that investigated the relationship between osteoporosis/osteopenia and its treatment in the presence of periodontitis, obtaining a summary measure (*OR*) of 1.59 (95% CI: 1.33 to 1.91), statistically significant. The other two articles are part of an extensive investigation carried out in postmenopausal women, with minimum age of 50 years, that were invited in the services of osteoporosis diagnosis in Feira de Santana, Bahia, to assess and to monitor the periodontal condition in the clinic of periodontics of the Feira de Santana State University. Osteoporosis/osteopenia was determined from the densitometric reports, according to World Health Organization criteria, and the use of osteoporosis medications was recorded. The definition of periodontitis followed the criteria of the American Academy of Periodontology. In the **2nd article**, through a cross-sectional study, the results are presented describing the oral condition of 492 postmenopausal women, according to the use of medication for osteoporosis, as well as prevalence ratios (*PR*) of the association between use of medication for osteoporosis and periodontitis. The findings showed that the group of users of the medication showed better oral condition than non-users group. $PR_{adjusted}$ for smoking, age, familiar income and last visit to dentist, showed that the occurrence of periodontitis was nearly 44% lower in the group of users ($PR_{adjusted} = 0.56$; 95%CI: 0.31 to 0.98; $p=0.05$). In the **3rd article**, case-control study (94 cases of periodontitis and 427 controls) using unconditional logistic regression, it was found that women with osteoporosis/osteopenia had a double chance to present periodontitis compared to those without osteoporosis/osteopenia, even after adjustment for smoking, age, familiar income and last visit to dentist ($OR_{adjusted} = 2.24$; 95% CI: 1.24 to 4.06; $p = 0.01$). When the exploratory subgroup analysis was employed for use of medication for osteoporosis and tooth loss, it became clear that among those non-users of medication for osteoporosis ($OR_{adjusted} = 2.51$; 95% CI: 1.33 to 4.73; $p = 0.004$) and those with at least ten remaining teeth ($OR_{adjusted} = 2.50$; 95% CI 1.18 to 5.27; $p = 0.016$), the association measurement increased, keeping the statistical significance. These findings suggest that osteoporosis/osteopenia may contribute to the presence of periodontitis in the study group, and not to use medications for its treatment and tooth loss appear to have an effect on this association. However, additional prospective studies are needed to confirm these hypotheses.

LISTA DE TABELAS

Artigo 1: Efeito da deficiência estrogênica na condição periodontal de mulheres pós-menopausadas: uma revisão sistemática e meta-análise.

<i>Tabela 01</i>	Características dos estudos revisados sobre relação entre densidade mineral óssea (DMO) e doença periodontal (DP).....	46
<i>Tabela 02</i>	Características dos estudos revisados sobre efeito do uso de medicação para tratamento de osteoporose e doença periodontal.....	52

Artigo 2: Condição bucal de mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para osteoporose.

<i>Tabela 01</i>	Características sociodemográficas, reprodutivas e de saúde geral das mulheres pós-menopausadas segundo uso de medicação para osteoporose.....	78
<i>Tabela 02</i>	Características relacionadas ao estilo de vida e cuidado bucal das mulheres pós-menopausadas segundo uso de medicação para osteoporose.....	79
<i>Tabela 03</i>	Condição bucal das mulheres pós-menopausadas segundo uso de medicação para osteoporose.....	80
<i>Tabela 04</i>	Razões de prevalência (RP) bruta e ajustada e intervalo de confiança (IC95%) para associação entre uso de medicação para osteoporose e periodontite em mulheres pós-menopausadas.....	81

Artigo 3: Osteoporose/osteopenia como fator associado à periodontite em mulheres pós-menopausadas: estudo caso-controle

<i>Tabela 01</i>	Características gerais dos grupos caso (com periodontite) e controle (sem periodontite).....	103
<i>Tabela 02</i>	Aspectos comportamentais relacionados à saúde bucal entre grupos caso (com periodontite) e controle (sem periodontite).....	105
<i>Tabela 03</i>	Distribuição (%) das condições periodontais clínicas entre os grupos caso e controle.....	106
<i>Tabela 04</i>	Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) para a associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas.....	107
<i>Tabela 05</i>	Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) para a associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas estratificada pelo uso de medicação para osteoporose e dentes remanescentes.....	107

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1: Efeito da deficiência estrogênica na condição periodontal de mulheres pós-menopausadas: uma revisão sistemática e meta-análise.

<i>Figura 01</i>	Fluxograma dos estudos revisados.....	45
<i>Figura 02</i>	Forest plot para diferença absoluta das médias de dentes presentes, ROA, SG e PS entre mulheres pós-menopausadas com e sem osteoporose/osteopenia.....	55
<i>Figura 03</i>	Forest plot para diferença absoluta das médias de NIC entre mulheres pós-menopausadas com e sem osteoporose/osteopenia.....	56
<i>Figura 04</i>	Gráficos de funil gerados para cinco estudos (topo- antes da correção <i>Trim and Fill</i>) e os mesmo dados com dois estudos “ausentes” (abaixo- após correção <i>Trim and Fill</i>).Diferenças médias de reabsorção óssea alveolar entre mulheres com e sem osteoporose/osteopenia.....	57
<i>Figura 05</i>	Forest plot para diferença absoluta das médias de dentes presentes, ROA, PS e NIC entre mulheres pós-menopausadas com e sem terapia de reposição hormonal.....	58
<i>Figura 06</i>	Florest plot das medidas de associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas (n=6).....	59
<i>Figura 07</i>	Gráficos de funil gerados para seis estudos (topo- antes da correção <i>Trim and Fill</i>) e os mesmo dados com dois estudos “ausentes” (abaixo- após correção <i>Trim and Fill</i>). Odds ratios entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas.....	60

Artigo 3: Osteoporose/osteopenia como fator associado à periodontite em mulheres pós-menopausadas: estudo caso-controle.

Figura 01 Fluxograma de elegibilidade das participantes do estudo..... 102

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	vi
INTRODUÇÃO.....	16
Artigo 1: Efeito da deficiência estrogênica na condição periodontal de mulheres pós-menopausadas: uma revisão sistemática e meta- análise.	
Resumo.....	22
Abstract.....	23
Introdução.....	24
Métodos	25
Resultados.....	28
Discussão.....	33
Referências	38
Artigo 2: Condição bucal de mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para osteoporose.	
Resumo.....	62
Abstract.....	63
Introdução.....	64
Métodos	65
Resultados.....	69
Discussão.....	70
Referências	73
Artigo 3: Osteoporose/osteopenia como fator associado à periodontite em mulheres pós-menopausadas: um estudo caso-controlado	
Resumo.....	83
Abstract.....	84

Introdução.....	85
Métodos	86
Resultados.....	91
Discussão.....	93
Conclusões.....	96
Referências	97
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	108
REFERÊNCIAS (Introdução).....	111
APÊNDICE A- Questionário	115
APÊNDICE B- Ficha de exame clínico.....	119
ANEXO A- Termo de Aprovação do Comitê de Ética – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências.....	120
ANEXO B- Termo de Aprovação do Comitê de Ética – Universidade Estadual de Feira de Santana-Ba.....	121

INTRODUÇÃO

Com o processo de envelhecimento, as mulheres tornam-se vulneráveis aos agravos e doenças crônicas degenerativas como a osteoporose. Na fase menopausal, iniciada por volta dos 50 anos de idade, ocorre uma baixa na produção de estrógenos e ,conseqüente redução na estimulação das células ósseas e imunes com receptores específicos¹. Essa deficiência estrogênica afeta não somente a capacidade reprodutora feminina, mas pode interferir em funções cardiovasculares, na absorção de cálcio pelo organismo, no metabolismo ósseo e na progressão de doenças crônica-degenerativas como a osteoporose².

A osteoporose, determinada por essa deficiência de estrógenos, e associada à queda de absorção de cálcio pelo organismo, decorrente do processo de envelhecimento, compreende redução da massa óssea associada a um desarranjo da sua microarquitetura, que resulta em maior fragilidade dos ossos e riscos aumentados a fraturas³. A principal consequência clínica dessa redução na densidade mineral óssea é a fratura osteoporótica que ocorre principalmente nas vértebras, colo do fêmur e punho. Dados estatísticos revelam que, no Brasil, a população feminina propensa a desenvolver a osteoporose aumentou de 14 milhões em 2000 para 21 milhões no ano de 2010⁴. No Brasil, são registradas aproximadamente 100.000 fraturas de fêmur por ano. Dos 10 milhões de brasileiros que sofrem de osteoporose, 2,4 milhões sofrerão um tipo de fratura a cada ano, e, destes, 200.000 morrerão por um fator que é resultado direto da fratura até 2050⁵. No que se refere às taxas de hospitalização no SUS entre mulheres com pelo menos 80 anos de idade, observadas no ano de 2006, a fratura de fêmur é a quinta causa mais freqüente de internação, com uma taxa de 8,9%⁶.

Quanto aos fatores determinantes da osteoporose, reconhece-se que a predisposição genética tem maior peso no conjunto dos casos quando comparado aos fatores ambientais ou individuais, reconhecidos como fatores predisponentes ou de risco. Além da idade avançada, sexo feminino, baixo índice de massa corpórea, raça branca e fatores nutricionais, como reduzida ingestão de cálcio e de vitamina D, são relatados na literatura como causadores de perda de massa óssea⁷. Outros fatores relacionados ao estilo de vida, como o sedentarismo, o hábito de fumar, o consumo excessivo de álcool, a ausência de terapia hormonal e medicamentos à base de corticosteróides⁸ podem aumentar a probabilidade de desenvolver a osteoporose.

Apesar da escassez de levantamentos nacionais sobre a prevalência de osteoporose e fatores associados, estima-se por alguns estudos isolados que a prevalência de osteoporose varie entre 22% a 45% com o avançar da idade⁸.

Somando-se às significativas prevalências de osteoporose no país, destacam-se ainda, neste cenário de elevação das doenças crônicas-degenerativas, o crescente número de indivíduos acometidos pela doença periodontal e edentulismo com o processo de envelhecimento. Embora a osteoporose e a doença periodontal tenham etiologias diferentes, ambas compreendem condições assintomáticas em grande parte do seu curso clínico, que não somente compartilham fatores de risco em comum, a exemplo da idade avançada e hábito de fumar, como parecem também estar inter-relacionadas.

A doença periodontal caracteriza-se por um processo de destruição das estruturas de proteção (gingivite) e suporte dos dentes (periodontite), que pode levar a perda dentária, e está associada à infecção por bactérias gram-negativas, resultando em aumento de mediadores biológicos, como prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias^{9,10}. No final dos anos 90, deu-se ênfase a um novo modelo de progressão da periodontite, multifatorial, no qual as bactérias gram-negativas específicas, apesar de essenciais, não eram mais suficientes para causar a doença¹¹, sendo o desenvolvimento da periodontite influenciado pela combinação de fatores genéticos e ambientais ou adquiridos que afetam a resposta do hospedeiro ao biofilme dentário¹². A doença periodontal, assim como a maioria das doenças e desordens humanas multifatoriais, abandona o caráter estritamente biológico, e passa a envolver fatores socioeconômicos, culturais, ambientais e subjetivos, demonstrando uma dimensão individual e coletiva.

Na última Pesquisa Nacional de Saúde Bucal no Brasil, concluída em 2010, registrou-se que o percentual da população sem nenhum problema periodontal (sangramento gengival, cálculo dental ou bolsa periodontal) foi de 17% para adultos entre 35 a 44 anos e de 1,8% para idosos¹³. A prevalência da doença, segundo dados divulgados em 2003, quando restrita apenas à presença de bolsas periodontais mínimas de 04 mm foi de 10% entre os adultos e de 6,3% entre os idosos, sendo que, neste último grupo, as mulheres mostraram menor proporção da doença em relação aos homens (4,9% vs 8,6%). O mesmo foi evidenciado para o critério perda de inserção periodontal mínima de 06 mm (6,9% em mulheres vs 15,4% em homens)¹⁴.

Essa heterogeneidade da doença quanto ao sexo tem sido justificada pela maior procura pelos serviços de saúde, inclusive odontológico, e maior perda dentária entre as mulheres (OR:

1,77; IC95%: 1,4 – 2,2)¹⁵, o que contribui para a subestimação da doença diante dos poucos sextantes de dentes válidos para avaliação da periodontite.

Razões para essa maior frequência de edentulismo e perda dentária parcial entre as mulheres necessitam ser melhor elucidadas, investigando que outros fatores relacionados ao sexo feminino podem estar contribuindo para a precariedade da sua condição bucal.

Algumas evidências apontam que a osteoporose, resultante da deficiência estrogênica, típica do período climatérico, poderia interferir no desenvolvimento da doença periodontal¹⁶⁻²² contribuindo para reabsorção óssea aumentada, perda de inserção clínica, mobilidade e perda dentária, e até mesmo, para retardar o processo de reparo tecidual do periodonto frente à terapia periodontal²³. Porém, os achados sobre a temática não são conclusivos e requerem o aprofundamento das discussões.

Algumas teorias tentam descrever os mecanismos biológicos envolvidos nesta relação. Uma delas é de que o decréscimo na densidade mineral óssea (DMO) dos maxilares, influenciado pela deficiência estrogênica e perda óssea sistêmica, pode acelerar a reabsorção do osso alveolar induzida por inflamação local, por razão de uma menor quantidade de osso, quando em comparação com indivíduos com densidade mineral óssea normal²⁴⁻²⁶. Essa densidade do osso alveolar diminuída poderia assim aumentar a susceptibilidade para a destruição periodontal. Outro caminho, porém não dissociado do referido acima, é de que a deficiência de estrógenos, aliada aos desafios bacterianos da cavidade bucal, ao promover maior liberação de citocinas reabsortivas produzidas por células imunes (macrófagos e monócitos) e osteoblastos, como interleucinas: 1 (IL-1) e 6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e o ligante do receptor ativador do fator de transcrição NF κ B (RANKL), podem exacerbar indiretamente a cadeia inflamatória em nível periodontal (RANKL-RANK-osteoprotegerina), agravando assim a destruição tecidual conjuntiva e reabsorção óssea, mediados pela suscetibilidade de cada indivíduo a essas injúrias.

A elevação de marcadores inflamatórios como RANKL e osteoprotegerina foi, recentemente, detectada em mulheres com osteoporose e periodontite²⁷ e provavelmente estes mediadores representem os mecanismos subjacentes que inter-relacionam estas duas doenças. Em estudo longitudinal com mulheres em terapia periodontal de manutenção, Reinhardt *et al.*²⁸ observaram que no grupo de indivíduos com periodontite avançada, os níveis de IL1- β foram mais elevados naqueles com insuficiência de estrógenos do que nos indivíduos estrógeno-

suficientes, reforçando a hipótese de influência da baixa de estrógeno típica da pós-menopausa na elevação de interleucinas inflamatórias ativas no processo de destruição periodontal. Esses níveis baixos de estrógenos no sangue têm sido associados com sinais de inflamação na gengiva²⁹ e com perda de inserção clínica²⁸. Sugere-se ainda que, a osteoporose grave reduz significativamente o conteúdo ósseo das arcadas dentárias e pode estar associada com um nível de inserção menos favorável nos casos de periodontite³⁰.

Nessa perspectiva, alguns ensaios clínicos têm avaliado os efeitos do uso de medicações para controle da osteoporose na condição bucal³¹⁻³³ havendo ainda dissenso sobre o tema. Rocha *et al.*³², em um desses ensaios clínicos controlado, evidenciaram que o uso de alendronato durante seis meses melhorou o quadro periodontal de mulheres pós-menopausadas. Em outro estudo, o uso de suplementação de cálcio reduziu em 60% a perda dentária³¹. Tais evidências do uso dessas medicações como variável interferente nesta associação despertam para a necessidade de adequado controle nas etapas analíticas dos estudos, uma vez que os resultados podem ser sobrepostos pela sua presença.

Diversos trabalhos de revisão em torno dos efeitos da deficiência estrogênica sobre a condição periodontal têm sido desenvolvidos³⁴⁻³⁷, porém o seguimento de protocolos explícitos que possibilitem uma síntese criteriosa das evidências não são observados. Tal procedimento possibilitaria evitar os vieses de publicação e contribuiria para nortear futuras investigações, na medida em que, limitações e avanços metodológicos seriam enfatizados.

Ressalta-se ainda que grande parte dos estudos analíticos realizados até então são do tipo transversal, envolvendo amostras reduzidas, e com emprego de variados critérios para avaliar a densidade mineral óssea e doença periodontal, o que tem dificultado a comparabilidade dos achados e comprometido a qualidade dos trabalhos. Além disso, são raros trabalhos que focalizam a população brasileira^{18,21,38,39}.

Diante da complexidade do tema e da necessidade de estudos adicionais com metodologias mais robustas para melhor compreensão da baixa densidade mineral óssea como determinante da periodontite em mulheres pós-menopausadas, este trabalho propôs-se, inicialmente, investigar essa associação através de uma revisão sistemática combinada a metanálise, de modo que possibilitasse obter um panorama da produção científica sobre a questão. Adicionalmente, buscou-se descrever a condição bucal dessas mulheres segundo o uso

de medicação para osteoporose, bem como estimar a magnitude da associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite.

ARTIGO 1

Efeito da deficiência estrogênica na condição periodontal de mulheres pós-menopausadas: uma revisão sistemática e meta-análise.

Effect of estrogen deficiency on periodontal status in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis

Doutoranda: Johelle de Santana Passos

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna

Instituto de Saúde Coletiva – UFBA.

Rua Basílio da Gama, s/n - Campus Universitário Canela

Cep: 40.110-040 - Salvador – BA, Brasil.

RESUMO

Objetivo: O impacto da deficiência estrogênica, resultante da menopausa, e osteoporose sobre a condição bucal ainda não está claro na literatura. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática combinada a uma meta-análise de estudos que investigaram a relação entre osteoporose/osteopenia ou seu tratamento na presença da doença periodontal em mulheres pós-menopausadas.

Métodos: Seguindo as orientações do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) uma busca sistemática foi desenvolvida utilizando as bases de dados PUBMED, SciELO, LILACS e Scopus. Foram rastreados estudos publicados até agosto de 2011. A qualidade metodológica foi avaliada conforme os critérios modificados de Downs e Black. *Odds ratio* e intervalo de confiança foram calculados para dados dicotômicos. Diferenças médias foram calculadas para dados contínuos. A heterogeneidade dos estudos incluídos na meta-análise foi analisada pelo teste Q de Cochran e estatística I^2 .

Resultados: Dos 1786 artigos identificados, 40 artigos foram incluídos na revisão sistemática. Destes 29 reportaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos comparados em pelo menos um dos descritores periodontais adotados. Do total de artigos adicionados na revisão sistemática, 20 preencheram os critérios para compor a meta-análise. As medidas sumárias globais obtidas para cada um dos descritores periodontais mostraram diferenças médias, estatisticamente significantes, entre os grupos, com exceção para profundidade de sondagem entre as mulheres com e sem osteoporose ($p=0,08$). Na meta-análise dos seis estudos com estimativas de *odds ratio*, obteve-se uma medida sumária de 1,59 (IC95%: 1,33-1,91), estatisticamente significativa.

Conclusões: Os achados sugerem que a deficiência estrogênica na menopausa pode interferir na condição periodontal. No entanto, estudos adicionais com desenhos analíticos prospectivos e experimentais são necessários para conclusões mais consistentes.

UNITERMOS: osteoporose, osteopenia, condição periodontal, deficiência estrogênica, revisão sistemática, meta-análise.

ABSTRACT

Objective: The impact of estrogen deficiency resulting from menopause and osteoporosis on the oral condition is unclear in the literature. The aim of this paper was to conduct a systematic review combined with a meta-analysis of studies that investigated the relationship between osteoporosis/osteopenia and its treatment in the presence of periodontal disease in postmenopausal women.

Methods: Following the guidelines of the document Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) a systematic search was carried out using the databases PubMed, SciELO, LILACS and Scopus. Studies published up to August 2011 were screened. The methodological quality was assessed according to modified Downs and Black criteria. Odds ratios and confidence intervals were calculated for dichotomous data. Mean differences were calculated for continuous data. The heterogeneity of studies included in meta-analysis was examined by Cochran's Q test and I^2 statistic.

Results: From 1786 identified articles, 40 were included in the systematic review. Of these 29 reported statistically significant differences between the groups compared in at least one of the periodontal parameters adopted. From the total number of articles added to the systematic review, 20 met the criteria to form the meta-analysis. The global summary measurements obtained for each of the periodontal parameter showed statistically significant mean differences between the groups, except for probing depth between women with and without osteoporosis ($p = 0.08$). In the meta-analysis of six studies with odds ratio estimates, we obtained a summary measure of 1.59 (95% CI: 1.33 to 1.91), statistically significant.

Conclusions: The findings suggest that estrogen deficiency at menopause can affect the periodontal condition. However, further studies with prospective analytical and experimental designs are needed to categorical conclusions.

KEYWORDS: osteoporosis, osteopenia, periodontal status, estrogen deficiency, systematic review, meta-analysis.

INTRODUÇÃO

A osteoporose, amplificada na fase menopausal pela queda na produção de estrógenos (hormônio regulador da produção de citocinas e fatores de crescimento) e redução da absorção de cálcio, compreende um distúrbio osteometabólico caracterizado pela perda de massa óssea e desarranjo da sua microarquitetura, com elevação da fragilidade dos ossos e riscos a fraturas¹, além de grandes implicações socioeconômicas.

Recentemente, a hipótese de que a osteoporose compromete também as estruturas da cavidade bucal tem se fortalecido. Inclusive, o incremento na expectativa de vida e envelhecimento populacional são algumas das razões para o crescente aumento na produção científica sobre o papel da deficiência estrogênica e redução na absorção de cálcio associado à osteoporose, bem como do seu tratamento, na condição bucal de mulheres pós-menopausadas, especificamente dos tecidos periodontais.

Embora a inflamação periodontal, caracterizada por um processo de destruição das estruturas de suporte dos dentes, tenha como agente causal a infecção por bactérias gram-negativas, a susceptibilidade à doença pode ser influenciada por fatores sistêmicos como a deficiência estrogênica^{2,3}.

A plausibilidade biológica para a existência dessa associação tem sido sistematizada em torno do seguinte pressuposto: a identificação de receptores de estrógeno no ligamento periodontal sinaliza que a deficiência estrogênica, ao provocar aumento de citocinas reabsortivas, pode promover exacerbação de fatores de inflamação local existentes no periodonto, agravando a condição bucal⁴⁻⁶.

Algumas evidências sugerem que a osteoporose poderia interferir no desenvolvimento da periodontite e perdas dentárias⁷⁻¹¹ ou ainda que o controle dessa perda óssea sistêmica através de drogas anti-reabsortivas possa minimizar o colapso periodontal¹²⁻¹⁴. No entanto, outros estudos não suportam esses achados, reforçando a inconclusa temática¹⁵⁻¹⁸.

Em vista do exposto e da controvérsia sobre o tema, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática qualitativa dos estudos que investigaram o efeito da deficiência estrogênica no desenvolvimento da doença periodontal em mulheres pós-menopausadas. Teve ainda como propósito analisar quantitativamente os resultados de estudos similares, usando meta-análise para determinar medidas sumárias desse efeito. Para tanto, duas hipóteses foram

formuladas: (1) mulheres com osteoporose apresentam uma maior frequência de doença periodontal do que aquelas sem osteoporose; (2) mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para tratamento de osteoporose apresentam melhor condição periodontal do que mulheres não usuárias.

MATERIAL E MÉTODOS

A construção desta revisão sistemática com metanálise combinada seguiu as recomendações do grupo PRISMA^{19,20}, conforme apresentado a seguir.

Busca da literatura

A busca dos estudos incluiu as seguintes bases eletrônicas: the National Library of Medicine, Washington DC, USA (MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scopus. As listas de referências dos artigos selecionados foram checadas para identificar outros artigos relevantes à questão de pesquisa. Todos os estudos indexados nas bases referidas até agosto de 2011 foram avaliados.

Crítérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram trabalhos originais nos idiomas Inglês, Espanhol ou Português; artigos com delineamentos do tipo transversal, caso controle, coorte ou de intervenção, envolvendo populações de mulheres na fase pós-menopausal, com objetivos claramente descritos e voltados a testar as hipóteses supracitadas. Trabalhos com população de homens e mulheres foram considerados, caso apresentassem dados estratificados por sexo passíveis de serem extraídos. Foram, portanto, excluídos os trabalhos de revisão, relatos de caso, cartas ao editor, estudos em animais ou apenas em indivíduos do sexo masculino e as duplicidades entre as bases bibliográficas. Além disso, aqueles reportando os mesmos resultados descritos em trabalhos anteriores, com emprego da mesma amostra, foram descartados.

Os estudos foram ainda inseridos na síntese qualitativa se apresentassem definições claras tanto da exposição: 1-presença/ausência de osteoporose determinada por exames de mensuração da densidade mineral óssea esquelética; 2- uso de medicação para tratamento de osteoporose

definidos por terapia de reposição hormonal/estrogênica ou uso de bisfosfonatos ou suplementação à base de cálcio e vitamina D.

Quanto à definição do desfecho da associação em estudo (doença periodontal) foram incluídos os trabalhos que descrevessem as medidas clínicas e/ou radiográficas da doença, empregando como variáveis *proxies*: profundidade de sondagem, perda de inserção clínica, sangramento gengival, e reabsorção óssea alveolar, além da perda dentária. Trabalhos que não reportassem o método de avaliação periodontal, não apresentassem os resultados dos descritores periodontais ou envolvessem diagnóstico auto-referido foram classificados como não claros/inadequados e excluídos da revisão.

Finalmente, os estudos analíticos a serem incluídos na meta-análise deveriam apresentar a estimativa do efeito da osteoporose ou do seu tratamento sobre a condição periodontal (*odds ratio-OR* ou risco relativo) ou permitir o cálculo desses valores, e/ou testes estatísticos para comparação dos descritores periodontais entre os grupos (diferenças em médias).

Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada com as seguintes palavras-chaves em inglês: (*osteoporosis OR bone mineral density OR postmenopausal women OR menopause OR hormonal replacement therapy OR calcium supplementation*) AND (*periodontal disease OR alveolar bone loss OR periodontitis OR periodontal attachment loss OR tooth loss*). Atualizações automáticas foram realizadas semanalmente, via email, pela base de dados PUBMED.

Seleção e extração dos dados

Para garantir a qualidade do trabalho, dois revisores acompanharam todo o processo de seleção e síntese dos dados. A pré-seleção dos estudos consistiu no rastreamento através dos títulos e abstracts, sendo que, posteriormente a isso, os artigos pré-selecionados foram obtidos na íntegra para análise mais aprofundada e inserção no trabalho de revisão. Caso houvesse discordância entre os avaliadores sobre os critérios de inclusão e exclusão, era feita uma discussão específica sobre o artigo em questão até o consenso final. Os dados dos estudos foram organizados em tabelas conforme a autoria, ano de publicação, local da pesquisa, desenho do estudo, tamanho da amostra, idade da amostra, descrição do desfecho e da exposição, variáveis controladas, e principais resultados.

Avaliação da qualidade metodológica

Para avaliar a qualidade dos artigos, adotou-se a metodologia proposta por Downs & Black²¹ para estudos observacionais, por meio da qual cada artigo recebeu um escore. Esse procedimento tem sido utilizado em outros trabalhos²², com adaptações do método original. Os itens propostos avaliam clareza da redação, validade externa, validade interna, fatores de confusão e poder do estudo.

A adaptação foi empregada para alguns itens do modelo de avaliação. O item relativo à descrição da intervenção foi também aplicável aos estudos observacionais considerando as medidas de exposição de interesse; o item-poder do estudo para detectar um efeito importante, com um nível de significância de 5%–foi simplificado. Assim, os artigos que descreviam um poder estatístico superior ou igual a 80% com um nível de significância de 5% ou relatavam cálculo amostral recebiam 01 ponto neste critério. O escore mínimo foi 1 e o máximo 28. As questões aplicáveis apenas a estudos de intervenção foram excluídas na contagem para os demais estudos, reduzindo a pontuação máxima para 20 nos estudos transversais e caso-controle e 22 nos de coorte.

A concordância entre os escores assinalados pelos avaliadores foi analisada pelo coeficiente de correlação intraclassa (CCI). A classificação do resultado foi feita de acordo com a escala de concordância entre métodos de avaliação que compreende cinco categorias: sem concordância (<0,1), fraco (0,11-0,40), razoável (0,41-0,60), moderado (0,61-0,80) e substancial (0,81-1,0)²³. O resultado da comparação entre os escores para os estudos incluídos indicou um nível elevado de concordância (CCI: 0,90; IC95%:0,16-0,99).

Síntese dos dados e métodos estatísticos

Foram incluídos na meta-análise estudos que forneceram medidas sumárias do desfecho (OR, RR ou diferenças médias dos descritores periodontais entre os grupos). Alguns estudos embora tenham fornecido essas estimativas para extração não foram incluídos uma vez que para realização da meta-análise estabeleceu-se um total mínimo de três estudos que respondesse a mesma pergunta, utilizassem pelo menos um desfecho em comum e tivessem desenhos de estudo semelhantes. Na meta-análise dos valores médios dos descritores periodontais, os dados foram combinados para estimar as diferenças sumarizadas com intervalo de confiança de 95% usando o método da variância inversa. Os dados foram apresentados pelo tipo de descritor periodontal.

Para os estudos que reportaram OR, foi usado modelo de efeitos fixos para combinar as ORs de cada estudo, obtendo-se uma representação gráfica *forest plot*. Se medidas ajustadas e brutas eram reportadas, deu-se preferência na extração para a estimativa com variáveis ajustadas.

Uma alta heterogeneidade tem sido interpretada como um indicativo de inconsistência entre os resultados dos estudos. Dessa forma, o pressuposto de homogeneidade dos estudos foi testado usando o teste Q de Cochran (X^2) com nível de $p < 0,10$. Esse nível de significância foi adotado para compensar o baixo poder do teste de heterogeneidade, principalmente quando o número de estudos é pequeno. A extensão da heterogeneidade, interpretada pela porcentagem total de variação entre os estudos envolvidos, foi medida com a estatística I^2 ²⁴. Quando a hipótese de heterogeneidade foi aceita, o modelo de efeitos aleatórios foi adotado para estimar a medida global. A avaliação da possibilidade de não publicação de resultados contrários à hipótese testada (viés de publicação) foi feita por meio dos testes de Egger e Begg^{25, 26} com nível de significância de 5%. O método *Trim and Fill*²⁷ foi empregado para estimar o número de estudos não publicados para posterior ajuste dos resultados da meta-análise, incorporando esses possíveis estudos ausentes. O pacote estatístico empregado foi o Stata (versão 10.0).

RESULTADOS

Em um primeiro momento são apresentados os resultados referentes à revisão sistemática e, em um segundo momento, são descritos os estudos incluídos apenas na meta-análise.

Dos 1786 artigos identificados, 40 foram elegíveis para esta revisão segundo os critérios de elegibilidade definidos (Figura 1). As características epidemiológicas e a classificação da qualidade metodológica são apresentadas segundo a exposição adotada (densidade mineral óssea-DMO ou uso de medicação para osteoporose). Desses estudos, 31 eram do tipo transversal, sendo que 23 tiveram como exposição a DMO e oito avaliaram o efeito de medicações para osteoporose. Houve ainda um estudo caso-controle, cinco coortes e dois ensaios clínicos. A maioria dos estudos incluídos foi encontrada no idioma Inglês e quatro em língua portuguesa.

Na meta-análise foram incluídos 20 estudos, sendo que apenas seis apresentaram medidas de associação (OR) para cálculo da medida metanalítica.

Revisão sistemática

Densidade mineral óssea x doença periodontal

Dos 29 estudos (23 transversais, cinco coortes e um caso-controle) que avaliaram a associação entre osteoporose e doença periodontal, 20 encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em pelo menos um descritor periodontal (Tabela 1).

O exame de densitometria óssea nas regiões de coluna lombar e fêmur proximal (absorciometria de raios-X de dupla energia-DEXA), difundido pela Organização Mundial de Saúde, foi o método mais freqüente de avaliação da densidade mineral óssea, tendo apenas quatro estudos^{7,17,18,28} utilizado outras técnicas e/ou sítios que permitem identificar essa perda de massa óssea (absorciometria radiográfica do metacarpo; ultra-som do calcâneo; absorciometria fóton única-SPA).

Quanto ao desfecho avaliado, o nível de inserção clínica e perda dentária foram os descritores periodontais mais utilizados, seguido da profundidade de sondagem, reabsorção óssea alveolar e sangramento gengival.

Em relação à caracterização geral da amostra, apenas dois estudos envolveram população do sexo masculino^{11,28} e mais três estudos incluíram análises com mulheres na pré-menopausa^{7,29}, porém os achados selecionados para discussão neste trabalho referem-se aos dados extraídos entre mulheres pós-menopausadas. A idade média das participantes dos estudos variou de 52 a 75 anos e o tamanho da amostra de 23 a 1356 indivíduos. Apenas cinco estudos publicados foram desenvolvidos no Brasil, com amostras reduzidas, sendo que três referem-se à mesma população de mulheres acompanhadas, diferenciando-se pelo desfecho avaliado ou pelo desenho de estudo³⁰⁻³².

As variáveis restringidas na seleção da amostra ou controladas durante a análise, seja pela sua relevância epidemiológica ou por razões empíricas, variaram entre os trabalhos sendo que seis não deixaram claro esse item avaliado^{30,33-37}. De modo geral, a idade, hábito de fumar e medicação para osteoporose foram citados por grande parte dos estudos^{7,9,11,17,18,28,29,31,32,38-47}.

A maioria dos trabalhos utilizou testes estatísticos comparativos de médias dos descritores periodontais, sendo que apenas oito trabalhos apresentaram seus achados na forma de medidas de associação tipo *odds ratio*^{7,9-11,44,46,47} ou risco relativo³⁸. Foram encontradas diferenças significantes nas medidas médias de inserção clínica (06 estudos), perda óssea alveolar (04 estudos), profundidade de sondagem (01 estudo) e percentual de sangramento gengival (01

estudo) entre os grupos com e sem osteoporose. Para os estudos que encontraram associação estatisticamente significativa entre densidade mineral óssea e doença periodontal, segundo esses descritores clínicos/radiográficos, a razão de chances variou entre 1,38 a 7,0.

Dos 18 trabalhos que avaliaram a relação da DMO com a quantidade de dentes, seis detectaram diferenças médias significantes entre os grupos^{7,29,30,43,48,49} e dois reportaram medidas de associação estatisticamente significantes para perda dentária^{9,38}.

Uso de medicação para tratamento da osteoporose x doença periodontal

Dos onze estudos (09 transversais e 02 ensaios clínicos) que compararam as medidas de doença periodontal entre mulheres com e sem tratamento para osteoporose (Tabela 2), oito encontraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos^{8,13,14,50-54}. Dos seis estudos que avaliaram a quantidade de dentes existentes, dois observaram uma menor frequência de dentes em mulheres não usuárias de terapia de reposição hormonal^{8,51}. Foram encontradas diferenças significantes nos níveis médios de inserção clínica (06 estudos), profundidade de sondagem (03 estudos) e sangramento gengival (02 estudos) entre os grupos.

A maioria dos trabalhos revisados utilizou como medida de exposição a terapia de reposição hormonal clássica (estrogênios conjugado a progesterona ou isolados), sendo que apenas três avaliaram o efeito dos bisfosfonatos como tratamento anti-reabsortivo^{13,14,54}. Dentre estes, um ensaio clínico detectou diferenças significantes das medidas periodontais entre grupos tratados e não tratados com alendronato¹³. O tamanho da amostra desses estudos variou de 40 a 448 mulheres, com médias de idade entre 55 e 80 anos. Quase 100% dos estudos^{8,13,14,16,50-55} levou em consideração o controle de variáveis interferentes como idade, hábito de fumar e diabetes.

Avaliação da qualidade metodológica

No processo de avaliação da qualidade metodológica segundo critérios de Downs e Black, obteve-se para os estudos transversais escore médio de 14,3 com variação entre 7 e 18 pontos. Para os estudos de coorte, um escore médio de 14,6 pontos, variando entre 14 e 16 pontos e para os ensaios clínicos, escore médio de 22, variando entre 17 e 27 pontos. Ainda segundo essa avaliação, nota-se a fragilidade das publicações sobre os temas nos seguintes itens analisados: apenas oito artigos foram capazes de estimar o cálculo do poder do estudo; quatro estudos não

descreveram claramente as características dos indivíduos incluídos; apenas 18 artigos apresentaram, mesmo que parcialmente, a distribuição dos principais fatores de confusão entre os grupos comparados; um dos ensaios clínicos não mencionou os possíveis eventos adversos da intervenção; cinco artigos não informaram sobre as características das perdas; e 12 não especificaram os valores de probabilidade para os principais desfechos. Com relação à validade externa, a amostra dos indivíduos convidados para participar do estudo não se mostrou representativa da população em 16 estudos, e ainda, a grande maioria das amostras incluídas não é passível de generalização. Quanto à validade interna, a grande maioria dos estudos não reportou se foi utilizado algum método para cegar os examinadores quanto à exposição, nem realizou ajustes adequados para confundimento nas análises propostas.

Meta-análise

Dos artigos incluídos na revisão sistemática (40), apenas 20 estudos foram incluídos na meta-análise, pois forneceram estimativas adequadas do desfecho para cálculo das medidas sumárias.

As estimativas das diferenças globais em cada uma das medidas periodontais e seus intervalos de confiança a 95% foram calculadas inicialmente usando o modelo de efeitos fixos, somente depois aplicado o modelo aleatório nos casos em que foi detectada heterogeneidade entre os estudos. Na meta-análise dos valores médios dos descritores periodontais entre os grupos com e sem osteoporose observou-se que as medidas sumárias para número de dentes presentes (-1,31; IC95%: -1.60 -1.03), reabsorção óssea alveolar (0,45; IC95%:0.18 0.72), sangramento gengival (6,50; IC95%: 2.06 10.93), e nível de inserção clínica (0,50; IC95%: 0.12, 0.89) foram estatisticamente significantes (Figuras 2 e 3) apontando uma pior condição bucal para os indivíduos com osteoporose.

Os estudos que apresentaram maior contribuição no cálculo dessas diferenças médias destacam-se pela maior área em cinza e pelos menores intervalos de confiança, sendo estes com maiores amostras ou menores dispersões das suas medidas entre os grupos.^{10,33,46,56}. Não foi observada diferença média global significativa para profundidade de sondagem. O teste de heterogeneidade mostrou-se estatisticamente significativo para reabsorção óssea alveolar ($I^2= 61,7\%$, $p=0,033$) e nível de inserção clínica ($I^2= 88,2\%$, $p<0,01$), tendo essa heterogeneidade variado entre moderada a alta. Não houve vieses de publicação para as diferenças médias

dispostas (Begg e Egger: $p > 0,10$). Quando aplicado o método *Trim and Fill* para esses descritores, houve correção da medida apenas para reabsorção óssea alveolar com inclusão de mais dois estudos no modelo, o que ocasionou redução da medida sumária de 0,45 para 0,33, porém ainda com significância estatística (Figura 4).

Na comparação entre os grupos em uso e não uso de medicação para osteoporose, não houve estudos suficientes para avaliação do efeito desse tratamento na reabsorção óssea alveolar. As medidas sumárias foram estatisticamente significantes para dentes presentes e profundidade de sondagem (Figura 5), com contribuição dos estudos de Krall *et al.*⁵¹ e Norderyd *et al.*⁵⁰, respectivamente. Quando do cálculo da medida sumária do NIC, inicialmente foram incluídos quatro estudos, porém um dos estudos⁵⁵ apresentou diferenças médias discrepantes ($DM=0,30$) em relação às demais, induzindo a heterogeneidade ($I^2= 79,4\%$, $p=0,002$), o que levou a sua exclusão da análise. A medida sumária refeita então para este desfecho mostrou-se estatisticamente significativa (0,36; IC95%: -0,57 -0,15) em um modelo de efeitos aleatórios, sem evidência de heterogeneidade estatística ($I^2= 0,0\%$, $p=0,454$). Não foi observado viés de publicação para essas medidas segundo os testes de Egger e Begg. Quando aplicado o método *Trim and Fill* não houve correção das medidas médias sumárias, mantendo-se aquelas originalmente apresentadas.

Para as estimativas de *odds ratio*, seis estudos transversais que descreveram a doença periodontal segundo os descritores clínicos/radiográficos como profundidade de sondagem, nível de inserção clínica ou perda óssea alveolar foram incluídos na meta-análise e geraram uma amostra global de 4318 indivíduos conjuntamente analisados. A medida de associação sumarizada obtida foi igual a 1,67 (IC 95%: 1.38, 2.03).

A Figura 06 mostra a distribuição dos estudos, considerando que as linhas horizontais representam cada um deles, com destaque para a sua contribuição no estudo (caixa sobreposta à respectiva linha). É possível observar que apenas um estudo não apresentou significância estatística, uma vez que a linha representativa do seu intervalo de confiança cruza ou se justapõe à linha cheia vertical do centro do gráfico. Foi observada homogeneidade entre os estudos com uso do modelo de efeitos fixos ($Q=3739$, $p=0,588$). Quando avaliado o viés de publicação, o teste de Egger mostrou-se estatisticamente significativo ($p=0,04$). Ao se tentar corrigir esse viés com método *Trim and Fill*, a medida sumária foi reduzida para 1,59 (IC95%: 1,33-1,91).

Em relação à definição das variáveis, a maioria dos estudos empregados no cálculo das medidas sumárias de *odds ratio* utilizou o exame de absorciometria óssea por emissão de energia dupla seguindo os critérios adotados pela OMS. Apenas 01 estudo, empregou a absorciometria radiográfica⁷. No que se refere à definição do desfecho três estudos utilizaram a perda óssea alveolar como variável substituta de doença periodontal^{11,44,46}, dois empregaram a combinação de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica^{10,35} e um apenas a profundidade de sondagem⁷.

DISCUSSÃO

Conforme os resultados apresentados na revisão sistemática, observou-se uma predominância dos estudos transversais, com escassos estudos nacionais. Houve uma tendência de associações estatisticamente significantes entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal, quando considerado pelo menos um dos descritores. Dentre os descritores periodontais, a quantidade de dentes perdidos/remanescentes e nível de inserção clínica compreenderam os principais desfechos analisados. No entanto, as interpretações das investigações devem ser feitas cuidadosamente uma vez que essa variabilidade na descrição dos desfechos revela a inconsistência dos achados, e dificulta a comparabilidade dos mesmos, com prejuízo para a consolidação do conhecimento sobre a temática.

Ressalta-se que a maioria dos estudos que não evidenciou associações significantes foi conduzida em amostras de conveniência, relativamente pequenas (< 100 indivíduos) e/ou sem controle para fatores de confusão ou interação^{18,31,34-36,41}. É importante destacar que na avaliação do impacto da osteoporose/osteopenia sob a condição bucal, co-variáveis como idade, hábito de fumar, obesidade, escolaridade, hábitos de higiene bucal, e tempo na menopausa devem ser vistas como potenciais fatores interferentes nesta associação e, conseqüentemente, cuidados analíticos precisam ser tomados para lidar com a questão do confundimento. Os poucos estudos que analisaram essas condições envolvidas ressaltam que a força da associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal pode variar a depender do nível de instrução do indivíduo⁴⁷, da presença de cálculo subgengival⁴⁶, ou ainda que a estimativa pode ser distorcida pela faixa etária ou hábito de fumar^{41,44}.

Quanto aos principais achados da meta-análise, estes sugerem que a osteoporose/osteopenia pode contribuir para ocorrência da doença periodontal e que mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para osteoporose apresentam condição periodontal melhor do que aquelas que não usam. Essas afirmações são evidenciadas tanto pelas diferenças médias dos descritores clínico-radiográficos da doença periodontal quanto pela *odds ratio* (OR) sumarizada. A interpretação da medida de associação sumarizada, corrigida pelo método *Trim and Fill*, sinaliza que as mulheres com osteoporose/osteopenia tem uma probabilidade aproximadamente 60% maior de apresentar pior condição periodontal do que aquelas sem osteoporose/osteopenia.

Em um estudo desta natureza, no sentido de dirimir limitações dos trabalhos avaliados, rigor metodológico foi empregado e alguns avanços devem ser destacados.

A aplicação dos critérios de Downs e Black permite relacionar a qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão com os resultados obtidos e assim obter uma estimativa da probabilidade de que seus resultados expressem a verdade. No entanto, ressalta-se, que nem sempre é possível distinguir entre má qualidade da condução da pesquisa e má qualidade da descrição feita pelos autores que pode ser provocada pelo reduzido espaço disponível para publicação nas revistas de referência⁵⁷.

Diversos trabalhos de revisão em torno dessa questão de pesquisa têm sido desenvolvidos⁵⁸⁻⁶¹, porém o seguimento de protocolos explícitos que possibilitem uma síntese criteriosa das evidências não são observados, o que possibilitaria evitar os vieses de publicação e contribuir para nortear futuras investigações na medida que limitações e avanços metodológicos são enfatizados. Além disso, subsídios podem ser oferecidos no que diz respeito à magnitude e significado do problema para a saúde pública. Dessa forma, frente à escassez de revisões sistemáticas criteriosas sobre o tema, este trabalho buscou selecionar estudos sem restrição de ano de publicação e nas principais bases eletrônicas do país e do mundo.

Alguns aspectos gerais sobre a associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal foram sumarizados por meio da revisão sistemática. Quanto aos critérios de aferição da exposição, adotou-se o emprego de medidas da densidade mineral óssea obtida pelo exame de absorciometria. A maioria dos estudos empregou o DEXA como método de escolha para a quantificação da massa óssea, sendo utilizado para diagnóstico e seguimento terapêutico recomendado, como o meio disponível mais adequado, até o momento, para avaliação de

indivíduos com risco de desenvolver osteoporose. Sua baixa dose de radiação, disponibilidade, capacidade de avaliar múltiplas áreas, e a facilidade no uso são as principais vantagens dessa técnica usada em maior escala para medir a densidade mineral óssea. Acrescenta-se que, para o desenvolvimento deste estudo, aquelas investigações com definição auto-referida de osteoporose ou estabelecida por presença de fraturas ósseas foram excluídas da revisão.

O mesmo foi seguido para a definição da doença periodontal, quanto a não inclusão de estudos com diagnóstico periodontal auto-referido, embora se perceba uma maior diversidade nos critérios de mensuração desse desfecho, em virtude da complexidade etiopatogênica da doença e ausência de consenso sobre o critério que melhor represente a doença em sua história natural. Os principais descritores da doença, usualmente utilizados, compreendem o nível de inserção clínica e a profundidade de sondagem, embora reconheça-se que a combinação de ambos favorece uma determinação mais precisa do diagnóstico da periodontite, uma vez que o primeiro reporta a história passada da doença e, quando incluídas populações idosas, ambas medidas deixam de se correlacionar em função do efeito de uma recessão gengival não inflamatória na precisão dessas medidas⁶².

E é neste sentido que se destaca a ausência de associação observada quando a doença periodontal foi definida pelas diferenças médias de profundidade de sondagem entre os grupos com e sem osteoporose/osteopenia (diferença média: 0.05 [IC95%: -0.01 - 0.11]). Alguns estudos afirmam que o uso isolado da profundidade de sondagem em populações idosas não oferece boa sensibilidade para progressão da doença subestimando a sua gravidade⁶², o que poderia justificar a não significância dos resultados dos estudos revisados.

A perda de dentes foi também adotada como um dos desfechos finais da doença periodontal e assim incluída nas análises. Embora existam outras razões para esta perda, como a cárie dental, ressalta-se ainda o efeito do viés de sobrevivência (dentes mais vulneráveis a doença periodontal teriam maior probabilidade de serem extraídos), subestimando a frequência da doença periodontal, especialmente em idosos.

Houve ainda uma preocupação de que estes estudos apresentassem amostras enviesadas, uma vez que trabalhos que reportaram significância estatística poderiam ter tido uma maior probabilidade de ser publicados do que aqueles que não reportaram essa significância, implicando em superestimação do efeito estudado. Para avaliação desse viés de publicação, optou-se pelos testes de Egger e Begg⁶³. O método *Trim and Fill*, uma técnica complementar aos testes

anteriores, usada para detectar desbalanço entre os dados que possam indicar a existência de estudos não publicados, encontrou evidência de viés de publicação para a medida *odds ratio* sumarizada.

Outro aspecto a ser ressaltado é a avaliação de possível heterogeneidade detectada pelos testes Q e Estatística de I^2 para as medidas sumárias estimadas através de diferenças médias, refletindo algumas limitações metodológicas dos estudos incluídos. A análise de subgrupo, como meio de explorar as potenciais fontes dessa heterogeneidade detectada na meta-análise das diferenças médias, não foi aplicada devido ao número de estudos reduzido ou nulo que integraram cada subgrupo.

Alguns outros aspectos limitantes podem ser destacados. Inicialmente, enfatizam-se os diferentes tamanhos amostrais dos estudos e a falta de poder para detectar diferenças que não sejam ao acaso. Outro ponto é a ausência, por parte de alguns estudos, de tratamento de fatores interferentes com possível efeito de interação ou confundimento para o alcance de resultados mais sólidos. A literatura tem pontuado que muitas das medidas significantes encontradas podem meramente refletir confundimento residual com outros fatores de risco comuns tanto à osteoporose quanto à doença periodontal, a exemplo do fumo, idade e diabetes. Esse problema de falta de comparabilidade entre os grupos antecede a seleção dos participantes e a mensuração das variáveis de interesse.

Algumas características dos indivíduos incluídos na amostra podem também ter influenciado essa variabilidade de resultados entre os estudos implicando em viés de seleção. A homogeneidade dos grupos quanto à fonte de recrutamento é um ponto crucial em estudos de associação. Alguns estudos não foram claros neste item comprometendo a validade interna dos seus achados^{33,48}. Outra característica refere-se a idade média das participantes. Estudos envolvendo mulheres mais velhas^{34,51} apresentaram menor frequência de dentes e maior perda óssea alveolar em ambos os grupos comparativos, sem significância estatística, podendo essa distribuição ter sido determinada pelo efeito cumulativo do envelhecimento e ainda refletir a falta de políticas preventivas de saúde destinada à população geriátrica para que este grupo mantenha seus dentes por toda a vida.

Embora a discussão dessa temática seja recente, a época de publicação dos estudos selecionados neste trabalho pode representar uma fonte adicional de heterogeneidade entre os achados. Os resultados de estudos mais antigos podem ser menos confiáveis, com emprego de

metodologias menos rigorosas e reprodutíveis. Portanto, podem não ser comparáveis aos estudos mais recentes, no que se refere, por exemplo, aos desfechos e forma de medi-los. Poucos estudos referiram o cuidado na precisão das medidas do desfecho com treinamento de examinadores e apresentação de testes de confiabilidade desses achados^{8,10,38,41}. Esse cuidado metodológico deve ser considerado para evitar que erros de medição sejam considerados como perda ou ganho de inserção clínica ou de osso alveolar, por exemplo.

Em relação ao desfecho avaliado, os estudos que apresentaram odds ratio ou possibilitaram o seu cálculo e, assim incluídos na meta-análise, utilizaram critérios diferentes, com a maioria empregando isoladamente a perda óssea alveolar^{11,44}, ou combinada a outros descritores como a profundidade de sondagem e nível de inserção clínica^{10,35,46}. Outros usaram profundidade de sondagem apenas⁷. Com exceção do trabalho de Inagaki *et al.*⁷, os demais estudos analíticos empregaram exame periodontal completo que reduz a subestimação da doença periodontal. Os trabalhos, em geral, referiram tratamento analítico de fatores de confusão, com exceção de dois^{11,35}.

Outra limitação da meta-análise foi a não inclusão de estudos de coorte e ensaios clínicos listados na revisão sistemática em função do número restrito de estudos existentes que possibilitassem a combinação de dados para gerar uma medida-sumária. O predomínio de estudos transversais fragiliza as conclusões obtidas uma vez que este delineamento favorece a ocorrência de viés de memória, além de não incluir o processo de randomização e, assim, estar sujeito à ocorrência de viés de seleção. Destaca-se ainda a impossibilidade de estabelecimento de relações causais.

No que diz respeito às evidências sobre o papel do uso de medicação para osteoporose na condição periodontal, observou-se que 80% desses estudos foram publicados nos últimos 10 anos, sendo ainda escassas investigações em níveis de evidência mais elevados (ensaios clínicos) provavelmente em função das barreiras éticas impostas pelas controvérsias em torno do uso, do custo elevado e da longa duração da terapia hormonal ou bifosfonatos.

Essas controvérsias sobre o tema têm suscitado debate ainda atual sobre os riscos de prescrever terapia hormonal⁶⁴. No entanto, evidências do uso de terapia hormonal e complementares como os bisfosfonatos reforçam os efeitos positivos da sua administração na redução de fraturas⁶⁵ e provocam os especialistas da área a ponderar a relação risco-benefício desse tratamento, levando em consideração características específicas de cada indivíduo.

Neste trabalho de revisão foram identificados poucos estudos que avaliaram a suplementação de cálcio como forma de controle da osteoporose, porém nenhum deles se enquadrou nos critérios de elegibilidade aqui adotados, embora o uso de suplementação de cálcio como tratamento para osteoporose tem sido incentivado pelas evidências científicas, e alguns estudos reportem o efeito desse tratamento ainda sob a condição periodontal^{12,66-68}.

Nessa perspectiva, embora os achados desta meta-análise confirmem as duas hipóteses levantadas, a relevância do tema requer realização de estudos adicionais para ampliar o corpo da evidência em torno da questão, para que se possa afirmar que a deficiência estrogênica na menopausa ou uso de medicação para tratamento da osteoporose influencia a presença da doença periodontal.

Estudos futuros que levem em consideração aspectos como cálculo do tamanho da amostra, precisão no diagnóstico das variáveis de exposição principal e de efeito, e análise de potenciais confundidores e de interação são necessários para obter resultados mais robustos e esclarecedores para avaliar se a deficiência estrogênica da menopausa é um fator associado à doença periodontal.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva:WHO; 1994 (Technical reports series).
2. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000* 2005; 38:135–187.
3. Reddy MS. Reaching a better understanding of non-oral disease and the implication of periodontal infections. *Periodontol 2000* 2007;44:9-14.
4. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman GJ Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *Dent Res* 2006; 85:102-5.
5. Lener UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85:596-607.
6. Cao M, Shu L, Li J, Su J, Zhang W, Wang Q, Guo T, Ding Y. The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007;29:329-35.

7. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:9-14.
8. Haas AN, Rosing CK, Oppemann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in Southern Brazilian woman. *J Periodontol* 2009; 80:1380-1387.
9. Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, Karayiannis A, Tsiklakis K, Jacobs R, et al. Tooth loss and osteoporosis: The osteodent study. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 190-7.
10. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol*. 2010;81:1613-21.
11. Renvert S, Berglund J, Persson RE, Persson GR. Osteoporosis and periodontitis in older subjects participating in the Swedish National Survey on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Acta Odontol Scand* 2011; 69:201-7.
12. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-45.
13. Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004;75:1579-85.
14. Palomo L, Buencamino-Francisco MC, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker H. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? *Menopause* 2011;18:164-70.
15. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1409-15.
16. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K, et al. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. *Menopause*. 2004;11:556-62.
17. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol* 2005; 76:11-15.

18. Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: A cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e440-7.
19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 21;339:b2700.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
21. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.
22. Silveira DS, Santos IS. Adequação do pré-natal e peso ao nascer: uma revisão sistemática. *Cad Saude Publica* 2004; 20:1160-8.
23. Shrout PE, Fleis JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86:420-8.
24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-60.
25. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-634
26. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*. 2006; 295:676-80.
27. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
28. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol* 2004; 31:680-4.
29. Lekamwasam S, Lenora J. Tooth loss and bone mineral density among women: a cross-sectional survey. *Ceylon Med J* 2006;51:102-5.
30. Lopes FF, Rodrigues VA, Cruz MCF, Nogueira AEF. Perda dentária em mulheres na pós-menopausa e sua relação com a osteoporose. *RPG ver pos-grad* 2006; 13:152-6.

31. Lopes FF, Loureiro FH, Pereira Ade F, Pereira AL, Alves CM. Associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008a;30:379-83.
32. Lopes FF, Loureiro FH, Alves CM, Pereira Ade F, Oliveira AE. Densidade mineral óssea sistêmica vs situação clínica periodontal: Estudo transversal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2008b;54:411-4.
33. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999; 10:34-40.
34. Lundström A, Jendle J, Stenström B, Toss G, Ravald N. Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J.* 2001;25:89-96.
35. Bullon P, Goberna B, Guerrero JM, Segura JJ, Perez-Cano R, Martinez-Sahuquillo A. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: Their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005; 76:513-9.
36. Mafetano LR, Souza DM, Perozini C, Pallos D. Influência dos níveis de densitometria mineral óssea na perda óssea alveolar e parâmetros clínicos periodontais em mulheres na pós-menopausa. *Rev AMRIGS* 2007; 51: 280-4.
37. Shen EC, Gau CH, Hsieh YD, Chang CY, Fu E. Periodontal status in post-menopausal osteoporosis: A preliminary clinical study in Taiwanese women. *J Chin Med Assoc* 2004;67:389-93.
38. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int.* 1996;59:433-7.
39. Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ, Chilvers CE, Ravn P, McClung M, Wasnich RD. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. EPIC study group. *Int J Epidemiol.* 1998;27:479-83.
40. Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol.* 1999;70:982-91.
41. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2000;71:1492-8.

42. Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crothers N, Vannier MW, Dotson M, Muckerman J, et al. Alveolar bone height and postcranial bone mineral density: negative effects of cigarette smoking and parity. *J Periodontol* 2000;71:683-9.
43. Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in postmenopausal Asian-American women *Int Dent J.* 2003;53:121-5.
44. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005; 76:2116-24.
45. Brennan RM , Genco RJ , Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol* 2007; 78: 2104-11.
46. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res* 2008;87:323-7.
47. Gomes-Filho IS, Passos Jde S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira Ede M, Oliveira DC, et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 2007;78:1731-40.
48. Kulikowska-Bielaczyc E, Gołbiewska M, Preferansow E. The relationship between mineral status of the organism and the number of teeth present and periodontal condition in postmenopausal patients. *Adv Med Sci* 2006;51:130-3.
49. Erdogan O, Incki KK, Benlidayi ME, Seydaoglu G, Kelekci S. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9:155-64.
50. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, Genco RJ. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993;64:957-62.
51. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 1997;102:536-42.

52. Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 1998;22:S30-6.
53. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol* 2000;27:778-86.
54. Palomo L, Bissada NF, Liu J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving risedronate. *Menopause* 2005;12:685-90.
55. Pizzo G, Guiglia R, Licata ME, Pizzo I, Davis JM, Giuliana G. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. *Med Sci Monit* 2011;17:PH23-7.
56. Mohammad AR, Bauer RL, Yeh CK. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont*. 1997;10:381-5.
57. Berlin JA, Rennie D. Measuring the quality of trials: the quality of quality scales. *JAMA* 1999;282:1083-5.
58. von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clin Oral Investig*. 2001;5:71-82.
59. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol*. 2005;76:2125-32.
60. Buencamino MC, Palomo L, Thacker HL. How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleve Clin J Med* 2009;76:467-75.
61. Megson E, Kapellas K, Bartold PM. Relationship between periodontal disease and osteoporosis. *Int J Evid Based Healthc*. 2010;8:129-39.
62. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol*. 2007;78:1387-99.
63. Sterne JAC, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1119
64. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2011;127:S26-9.

65. Bowring CE, Francis RM. National Osteoporosis Society's Position statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Menopause Int.* 2011;17:63-5.
66. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, et al. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol.* 2004;75:811-6.
67. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80:1433-9.
68. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. One-Year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:25-32.

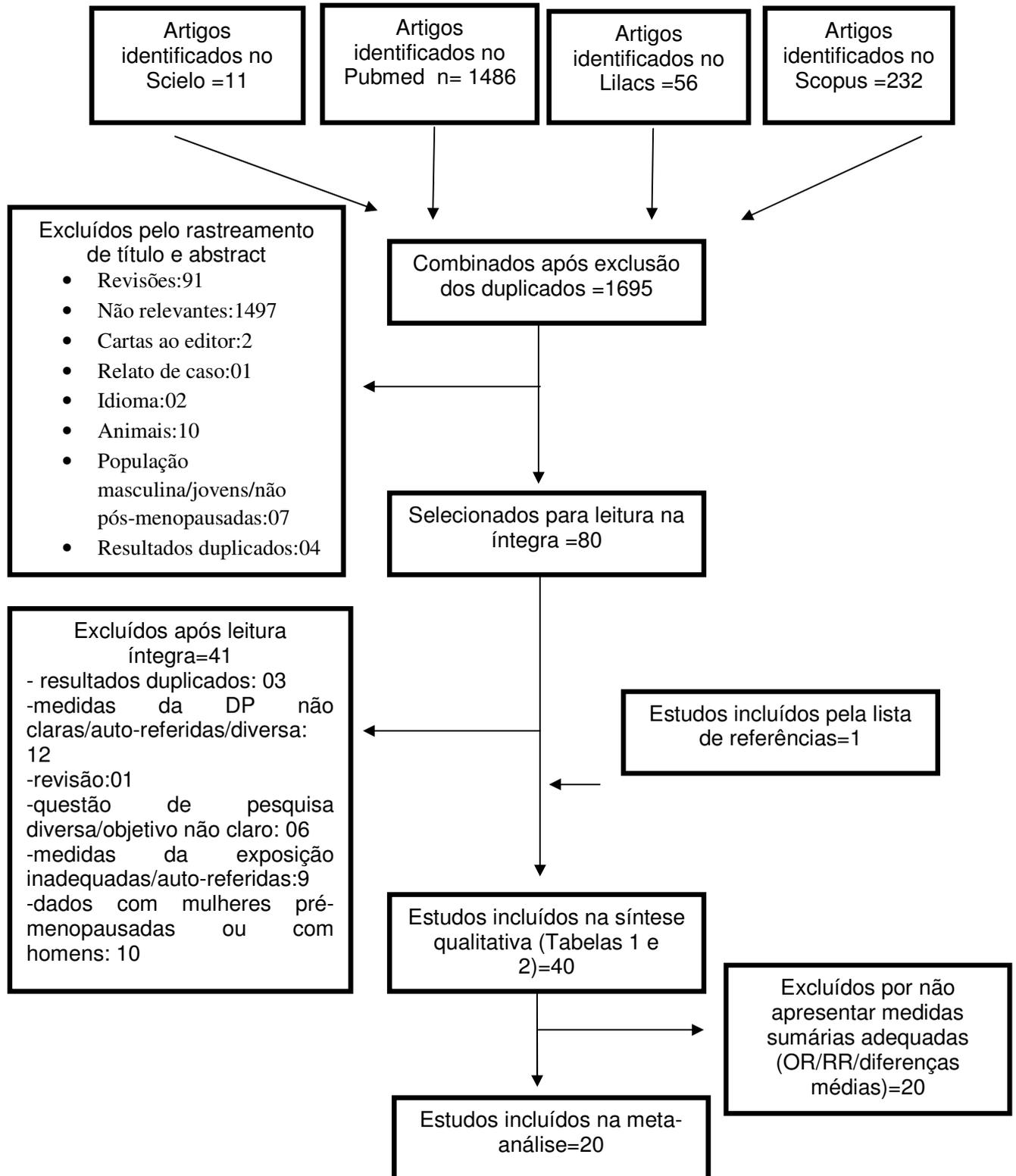


Figura 1- Fluxograma dos estudos revisados.

Tabela 1 – Características dos estudos revisados sobre relação entre densidade mineral óssea (DMO) e doença periodontal (DP).

Autor/ano (Local)	Desenho do estudo	Amostra/Idade (anos)	Medidas de exposição	Medidas de DP	Variáveis controladas	Resultados principais	Escore
Sultan <i>et al.</i> ¹⁸ 2011 (Índia)	Transversal	80 MPM Média da idade : 57,7	DMO do metacarpo (AR)	ROA, SG, NIC, dentes presentes	menopausa precoce, doenças na tireóide, histerectomia, idade, idade na menopausa, hábito de fumar, IMC	Ausência de correlação entre NIC, SG, dentes presentes e DMO	13/20
Renvert <i>et al.</i> ¹¹ 2011 (Suiça)	Transversal	778 indivíduos: 412 MPM, 366 homens Idade: 59-96	DMO do calcâneo (DEXA). Critérios da OMS	≥30% sítios com ROA ≥5mm, dentes presentes	hábito de fumar, idade	DS para médias de ROA. OR: 1.8; IC95%[1.1-3.3]	15/20
Al Habashneh <i>et al.</i> ¹⁰ 2010 (Jordânia)	Transversal	400 MPM Média da idade: 62,5	DMO da CL, FP. (DEXA) Critérios da OMS.	1) ≥2 sítios interproximais com PS ≥5mm, ROA e NIC ≥6mm. 2) Perda óssea grave: ROA ≥4mm.	diabetes, doenças na tireóide, doença renal, uso de corticosteróide, menopausa cirúrgica, renda, vitamina D	DNS para médias de PS e NIC. DS para OR ajustada (critério 1): 2,45; IC95%[1.38-4.34]. DS para OR ajustada (critério 2): 4,20; IC95%[1,57-11,22].	15/20
Nicopoulou-karayianni <i>et al.</i> ⁹ 2009 (Suiça, Grécia, Bélgica e Reino Unido)	Transversal	651 MPM Média da idade: 56,5	DMO da CL, FP. (DEXA) Critérios da OMS	dentes presentes	Idade, hábito de fumar, centro	DS entre DMO e perda dentária. OR (<6 dentes): 4,62; IC95%[1.96-10.96]	17/20

Erdogan <i>et al.</i> ⁴⁹ 2009 (Turquia)	Transversal	108 MPM Média da idade: 52,9 ± 5,6	DMO da CL. (DEXA) Critérios da OMS	PS, NIC, dentes presentes	diabetes, doenças na tireóide, doença renal	DS para médias de NIC e dentes presentes	15/20
Lopes <i>et al.</i> ³¹ 2008a (Brasil)	Transversal	47 MPM Idade: 51-80	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS	NIC	Hábito de fumar	DNS para média de NIC	15/20
Lopes <i>et al.</i> ³² 2008b (Brasil)	Coorte (01 ano)	39 MPM Idade: 51-80	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS	NIC, PS	Hábito de fumar	DS para NIC	14/22
Brennan-Calanan <i>et al.</i> ⁴⁶ 2008 (Estados Unidos)	Transversal	1256 MPM Idade média: 66,6 ± 7,0	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS	Média de ROA ≥ 2mm, 1 ou mais sítios com ROA >4mm ou perda dentária devido a DP.	Idade, hábito de fumar, terapia hormonal, peso, suplemento de cálcio e escolaridade	DS para médias de ROA. DS para OR ajustada : 1,77; IC95%[1,10- 2,85]	15/20
Brennan <i>et al.</i> ⁴⁵ 2007 (Estados Unidos)	Transversal	1329 MPM Idade média: 66,6 ± 7,0	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS	NIC, dentes presentes	Cálculo subgingival, idade, hábito de fumar, escolaridade, última visita ao dentista	Correlação entre DMO do antebraço para NIC. DS entre DMO e NIC na ausência de cálculo subgingival.	16/20
Mafetano <i>et al.</i> ³⁶ 2007 (Brasil)	Transversal	23 MPM Idade média: 51,9 ± 3,6	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS.	NIC, PS, ROA, dentes perdidos	Nao claro	DNS para médias de NIC, PS, ROA e dentes perdidos	14/20
Gomes-Filho <i>et al.</i> ⁴⁷ 2007 (Brasil)	Caso-controle	139 MPM Idade média: 58,8 ± 6,4	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS.	≥ 4 dentes com NIC ≥ 3 mm, PS ≥ 4mm, e SG; e/ou ROA > 2mm	doenças na tireóide, diabetes, doença renal, Idade, hábito de fumar e escolaridade	OR ajustada (≤ 4 anos de instrução) : 7.05; IC95%[1,9 - 26,2]	17/22

Lopes <i>et al.</i> ³⁰ 2006 (Brasil)	Transversal	50 MPM Idade: 51-80	DMO da CL e FP. (DEXA) Critérios da OMS.	Dentes perdidos	Não claro	DS para médias de dentes perdidos	12/20
Kulikowska- Bielaczyc <i>et al.</i> ⁴⁸ 2006 (Polônia)	Transversal	65 MPM Idade média: 66,2	DMO da CL, FP. (DEXA) Critérios da OMS	CPITN, dentes presentes	IMC, osteoporose secundária, TRH	Correlação negativa entre dentes presentes e DMO na região lombar.	10/20
Lekamwasam <i>et al.</i> ²⁹ 2006 (Sri Lanka)	Transversal	327(200 MPM e 127 MPRE) Idade: 56,9 ± 12,9	DMO da CL e FP. (DEXA)	Dentes perdidos	Idade, peso, altura, anos da menopausa	DS entre DMO e perda dentária (MPM).	14/20
Bullon <i>et al.</i> ³⁵ 2005 (Espanha)	Transversal	73 MPM Média da idade: 57,3 ± 7,7	DMO da CL, FP. (DEXA) Critérios da OMS	PS, NIC, SG. ≥2 dentes com NIC≥6mm e PS ≥5mm	Nao claro	DNS para SG, NIC, PS. OR=1,40; IC95% [0,49-4,06]	15/20
Wactawski-Wende <i>et al.</i> ⁴⁴ 2005 (Estados Unidos)	Transversal	1341 MPM Média da idade:66,7	DMO da CL, FP. (DEXA) Critérios da OMS.	Leve/moderada: Média da ROA ≥ 2mm e < 3mm, ou ≥ 1 sítio ≥ 4mm, sem perda dentária por DP. Grave:Média da ROA ≥ 3mm, ou ≥ 2 sítios ≥ 5mm, com perda dentária por DP	Idade, peso, escolaridade, TRH, suplemento de cálcio e vitamina D, hábito de fumar	DS para OR ajustada (leve moderada ou grave)= 1,90; IC95% [1,19- 3,05]	15/20

Inagaki <i>et al.</i> ⁷ 2005 (Japão)	Transversal	356 (171 MPREM e 185 MPM) Média da idade: 63,3 ± 7,7	DMO metacarpal (AR).	CPITN, dentes presentes (< 20 dentes)	Idade, terapia hormonal e condição menopausal	DS para média de dentes presentes. OR ajustada (CPITN) = 1,38; IC95%[1,02- 1,87] OR ajustada (dentes presentes) = 1,6; IC95%[0,7-3,9]	15/20
Famili <i>et al.</i> ¹⁷ 2005 (Estados Unidos)	Coorte (02 anos)	398 MPM Média da idade: 75,5	DMO do quadril e FP (DEXA). DMO do calcâneo (SPA).	NIC > 4mm, dentes perdidos	Idade, peso, escolaridade, suplemento de cálcio, consumo de álcool, PAF	DNS para NIC >4mm, edentulismo	16/22
Yoshihara <i>et al.</i> ²⁸ 2004 (Japão)	Coorte (3 anos)	179 indivíduos (86 homens; 93 mulheres) Média da idade: 70	DMO do calcâneo (ultra- som)	Dentes presentes, NIC, PS. Número de sítios com NIC adicional ≥ 3mm	diabetes, hábito de fumar, medicação para osteoporose	DNS para médias de DA na linha de base e pós 3 anos. DS para médias de sítios com NIC progressivos.	14/22
Shen <i>et al.</i> ³⁷ 2004 (Taiwan)	Transversal	34 MPM Idade: 50-59	DMO da CL.(DEXA) Critérios da OMS	NIC ,PS	Não claro	DS para médias de PS	14/20
Mohammad <i>et al.</i> ⁴³ 2003 (Estados Unidos)	Transversal	30 mulheres pós- menopausadas Média da idade: 63,4	DMO da CL, FP (DEXA).Critérios da OMS.	NIC, PS, dentes perdidos. Critérios de Ramfjord	TRH	DS para médias de dentes perdidos. Correlação negativa entre DMO, dentes	11/20

perdidos e NIC

Ludstrom <i>et al.</i> ³⁴ 2001 (Suiça)	Transversal	36 MPM Média da idade: 70	DMO do quadril (DEXA)	ROA, dentes presentes, PS, SG	Nao claro	DNS para médias de PS, SG,ROA e dentes presentes	16/20
Hildebolt <i>et al.</i> ⁴² 2000 (Estados Unidos)	Transversal	134 MPM Média da idade: 59,0 ± 6,2	DMO da CL, FP (DEXA)	ROA	Paridade, hábito de fumar	Correlação entre DMO e ROA	14/20
Tezal <i>et al.</i> ⁴¹ 2000 (Estados Unidos)	Transversal	70 MPM Média da idade: 62,0 ± 7,1	DMO da CL e FP (DEXA)	NIC, ROA	doenças na tireóide, idade, anos de menopausa, tempo de TRH, IMC, hábito de fumar, placa supragengival	Ausência de correlação entre NIC e DMO	13/20
Earnshow <i>et al.</i> ³⁹ 1998 (Estados Unidos)	Transversal	1356 MPM Média da idade: 53,2	DMO da CL, FP. Critérios da OMS (DEXA)	Dentes perdidos	idade, anos da menopausa, tipo de menopausa, TRH	Ausência de correlação entre dentes perdidos e DMO	12/20
Weyant <i>et al.</i> ⁴⁰ 1999 (Estados Unidos)	Transversal	292 MPM Média da idade: 75,5 ± 4,38	DMO da CL. Critérios da OMS (DEXA)	PS, NIC, SG. NIC ≥ 4mm ou ≥ 6mm	Idade, hábito de fumar e dentes remanescentes	DNS para NIC, PS, sítios NIC ≥ 4mm	18/20
Payne <i>et al.</i> ³³ 1999 (Estados Unidos)	Coorte (dois anos)	38 MPM Média da idade: 53,1	DMO da CL. Critérios da OMS (DEXA)	ROA, SG, dentes presentes	Nao claro	DS para % sangramento gengival e ROA	15/22
Mohammad <i>et al.</i> ⁵⁶ 1997 (Estados Unidos)	Transversal	54 MPM Média da idade: 66,6	DMO da CL.(DEXA)	NIC, PS, SG, dentes perdidos	Idade	DS para médias de NIC. DNS para médias de PS, dentes perdidos	14/20

Krall <i>et al.</i> ³⁸ 1996 (Estados Unidos)	Coorte (7 anos)	189 MPM Média da idade: 59,5	DMO da CL e FP. (DEXA)	Dentes perdidos	uso de estrógeno, história de fratura, IMC, hábito de fumar	RR (RF): 1,50; IC95%:1,02- 2,22. RR (CL): 1,45; IC95%:1,0- 2,1	14/22
--	-----------------	------------------------------------	---------------------------	-----------------	--	--	-------

AR: Absorciometria radiográfica; CL: coluna lombar; DEXA: absorciometria de raios-X de dupla energia; DMO: densidade mineral óssea; DS: diferença significativa; DNS: diferença não significativa; MPRE: mulheres pré-menopausadas; MPM: mulheres pós-menopausadas; NIC: nível de inserção clínica; PS: profundidade de sondagem; RF: Região do fêmur; RR: risco relativo; ROA: reabsorção óssea alveolar; SG: sangramento gengival.

Tabela 2 – Características dos estudos revisados sobre efeito do uso de medicação para tratamento de osteoporose e doença periodontal.

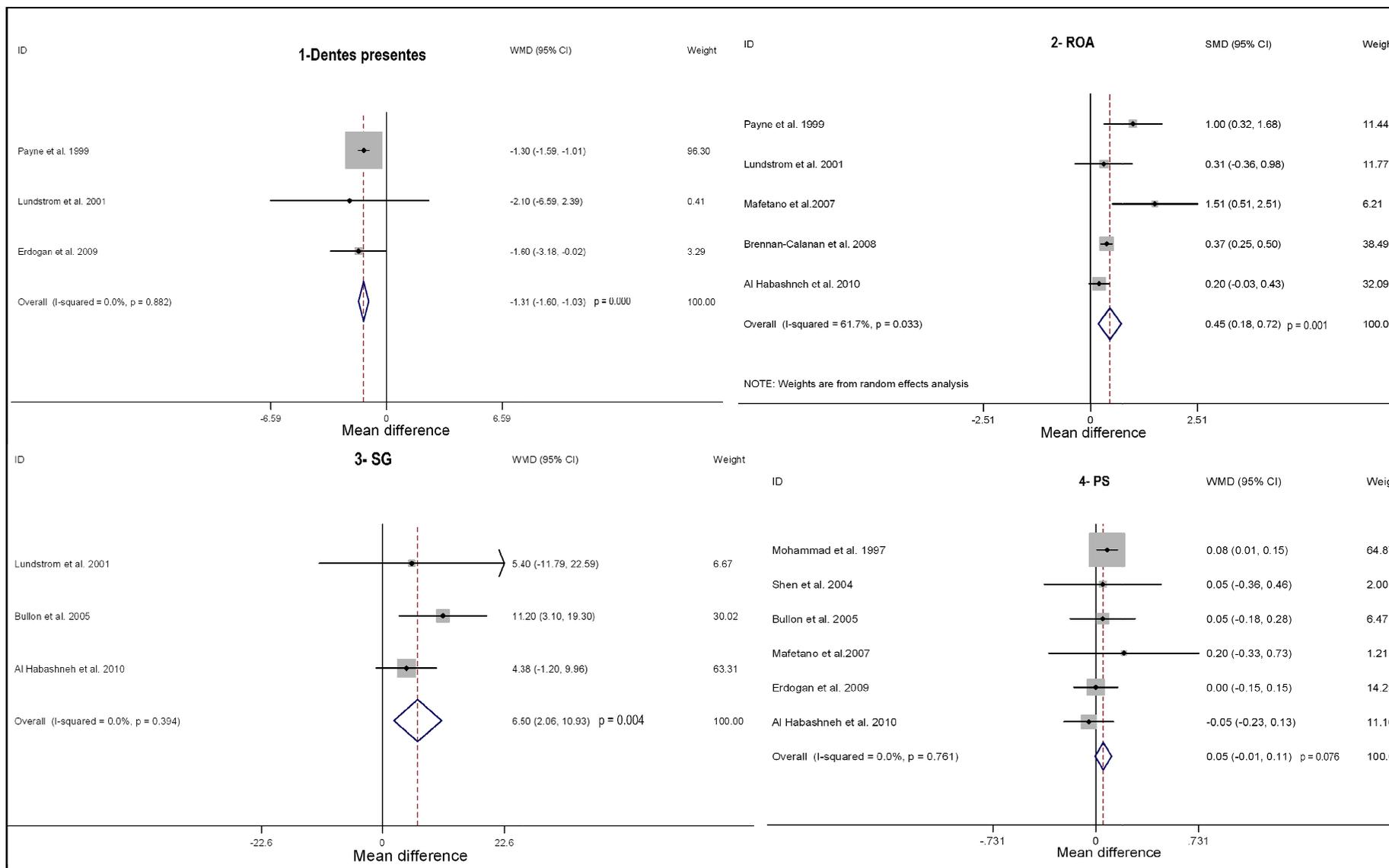
Autor/ano (Local)	Desenho do estudo	Amostra/Idade (anos)	Medidas de exposição	Medidas de DP	Variáveis controladas	Resultados principais	Escore
Pizzo <i>et al.</i> ⁵⁵ 2011 (Itália)	Transversal	91 MPM (TRH:52; 39: S/TRH) Média da idade:55,12 ± 3,81	TRH: autoreferida	PS, NIC, SG	doenças na tireóide, menopausa precoce, hábito de fumar, terapia periodontal prévia	DNS para médias de PS, NIC e SG.	12/20
Palomo <i>et al.</i> ¹⁴ 2011 (Estados Unidos)	Transversal	56 MPM (TRH:28;S/TRH: 28) Média da idade:63,2	Bisfosfonato:prontuários	PS, NIC, ROA, SG	diabetes, leucemia, doença renal, baixa adesão a TRH, placa dental	DS para médias de NIC e PS	17/20
Haas <i>et al.</i> ⁸ 2009 (Brasil)	Transversal	348 mulheres (PREM:144; PMTH+:49; PMTH -:135) Idade: 40-69	TRH: autoreferida	NIC, >30% dentes com NIC ≥ 5mm	Idade, hábito de fumar, condição socioeconomica e cuidado dental	DS para média de dentes perdidos e NIC em PMTH- .	16/20
Palomo <i>et al.</i> ⁵⁴ 2005 (Estados Unidos)	Transversal	60 MPM (TRH:30;S/TRH: 30) Média da idade:57,0	Bisfosfonato:prontuários	PS, NIC, ROA	Hábito de fumar, diabetes, obesidade, uso de corticosteróide	DS para média de NIC, PS, ROA	15/20

Taguchi <i>et al.</i> ¹⁶ 2004 (Japão)	Transversal	330 MPM (TRH:66; S/TRH:264) Média da idade:56,8 ± 7,6	TRH:prontuários	dentes presentes	Hábito de fumar, diabetes, uso passado de estrógeno, doença renal, IMC, idade, anos da menopausa, história de histerectomia	DNS para médias de dentes presentes	17/20
Rocha <i>et al.</i> ¹³ 2004 (México)	Ensaio clínico (6 meses)	40 MPM (TRH:20; s/TRH:20) Média da idade:57,9	Bifosfonato	NIC, PS, SG, DE, ROA	hábito de fumar, diabetes, TRH, Anos de menopausa, níveis basais de estradiol	DS para médias de PS, sangramento gengival, ROA	17/27
Civitelli <i>et al.</i> 2002 ¹⁵ (Estados Unidos)	Ensaio clínico (3 anos)	135 MPM (TRH:67; S/TRH:68) Média da idade:59,0	TRH/placebo	ROA, dentes presentes	doença renal, doenças da tireóide	DNS para médias de ROA e dentes presentes	23/27
Ronderos <i>et al.</i> ⁵³ 2000 (Estados Unidos)	Transversal	- 5371 homens - 5922 mulheres: (2174 MPM) Idade média não clara	TRH: autoreferida	NIC	Idade, raça, hábito de fumar, frequência ao dentista, presença de cálculo dental	DS para médias de NIC	16/20
Grossi <i>et al.</i> ⁵² 1998 (Estados Unidos)	Transversal	412 mulheres: (236 MPM: TRH - 59; S/TRH:177) 50-75 anos de idade	TRH: autoreferida	NIC ou ROA ≥ 3mm	Idade, hábito de fumar	DS para NIC e ROA	7/20
Krall <i>et al.</i> ⁵¹ 1997 (Estados Unidos)	Transversal	488 MPM (TRH:184; S/TRH:304) Média da idade:	TRH: autoreferida	dentes presentes	idade, hábito de fumar e nível de escolaridade	DS para média de dentes presentes	17/20

80,0

Norderyd <i>et al.</i> ⁵⁰ 1993 (Estados Unidos)	Transversal	228 MPM (PMTH-:171; 57 PMTH+) Idade: 56,0 ± 4,4	TRH: autoreferida	SG, PS, NIC,ROA,dentes presentes	idade, placa dental, hábitos de higiene bucal, escolaridade	DS para médias de SG. DNS para médias de NIC, PS, ROA e dentes presentes.	14/20
---	-------------	--	-------------------	--	--	---	-------

DS: diferença significativa; DNS: diferença não significativa; MPRE: mulheres pré-menopausadas; MPM: mulheres pós-menopausadas; NIC: nível de inserção clínica; PS:profundidade de sondagem; PMTH-: mulher pós-menopausada sem terapia de reposição hormonal; PMTH+: mulher pós-menopausada com terapia de reposição hormonal; RF: Região do fêmur; RR: risco relativo; ROA: reabsorção óssea alveolar; SG: sangramento gengival; TRH: terapia de reposição hormonal; S/TRH: sem terapia de reposição hormonal



3-menopausadas com e sem

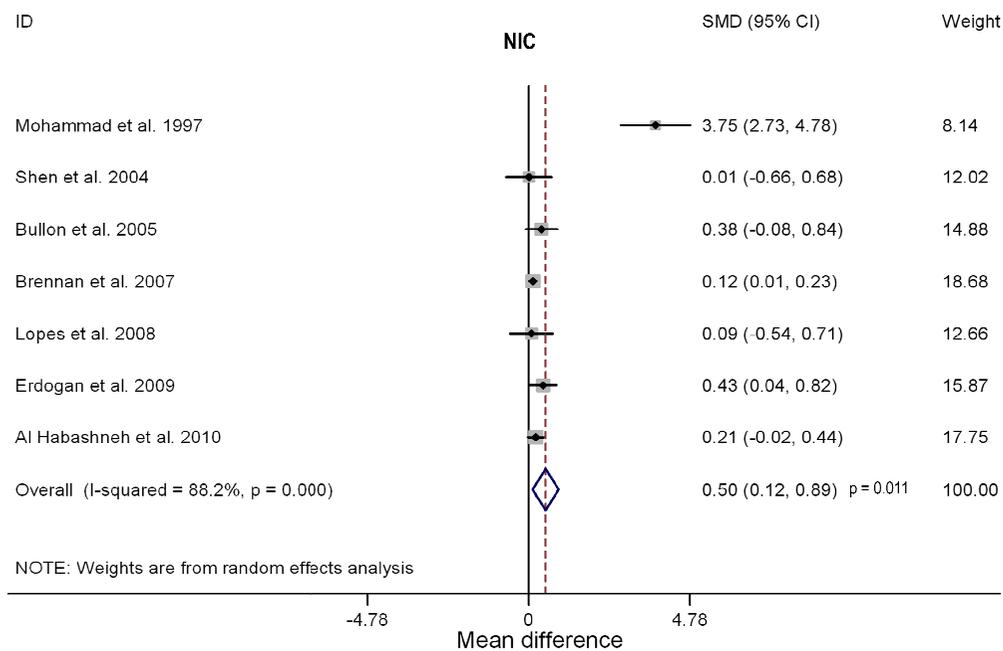


Figura 3 - Forest plot para diferença absoluta das médias de NIC entre mulheres pós-menopausadas com e sem osteoporose/osteopenia. NIC: Nível de inserção clínica.

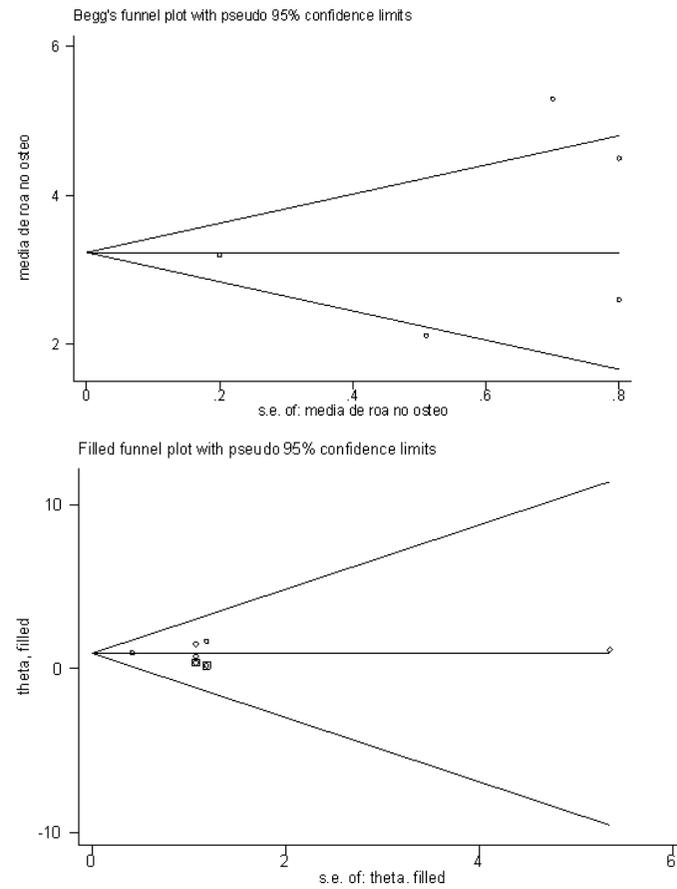
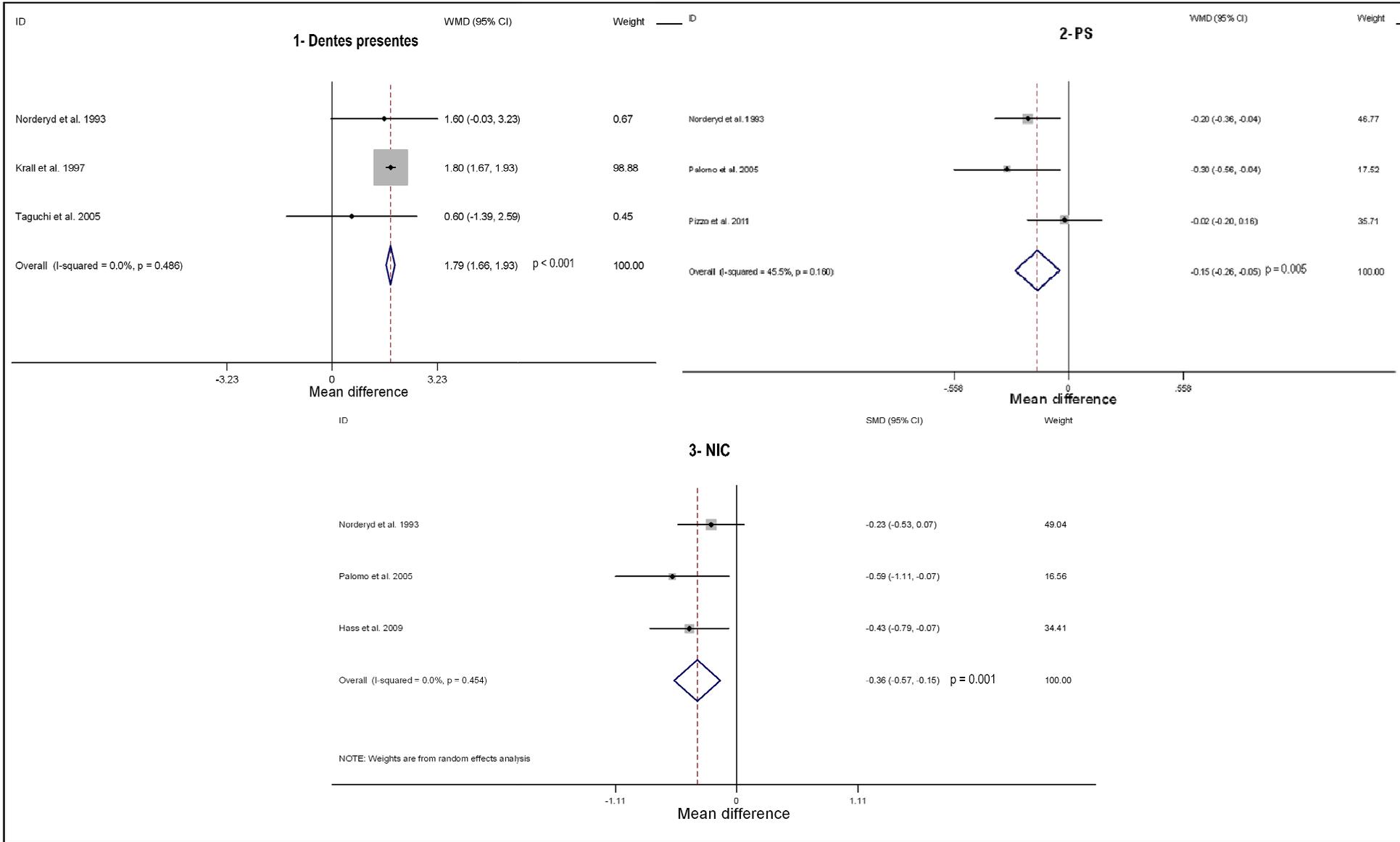


Figura 4 – Gráficos de funil gerados para cinco estudos (topo- antes da correção *Trimm and Fill*) e os mesmo dados com dois estudos “ausentes” (abaixo- após correção *Trimm and Fill*). Diferenças médias de reabsorção óssea alveolar entre mulheres com e sem osteoporose/osteopenia.



usadas com e sem terapia de

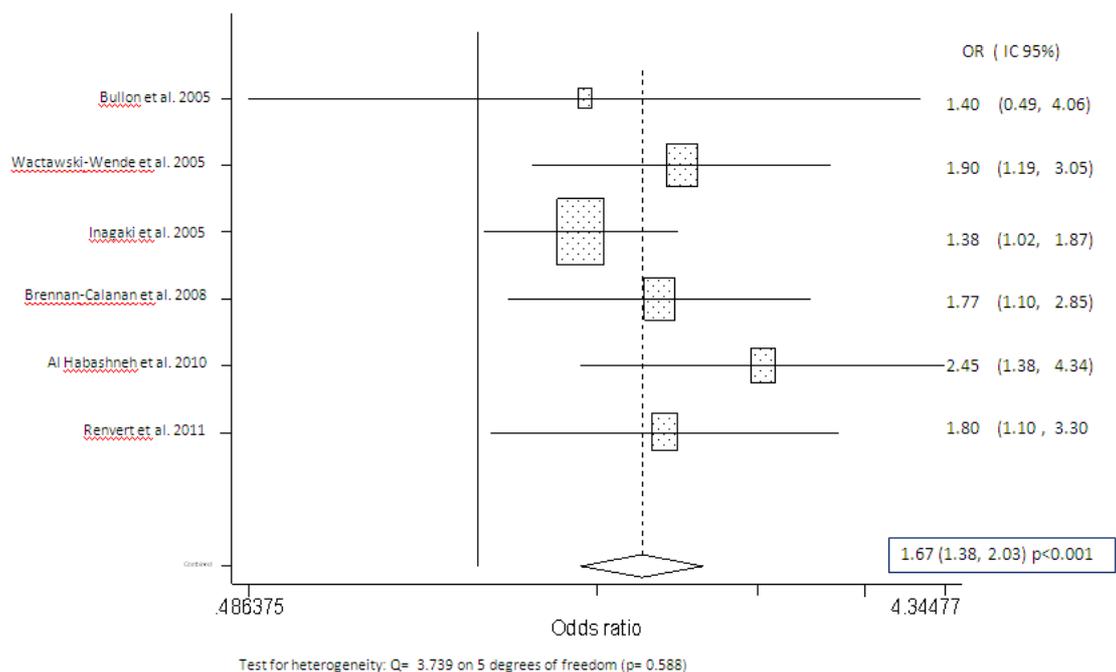


Figura 6 - Forest plot das medidas de associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas (n=6).

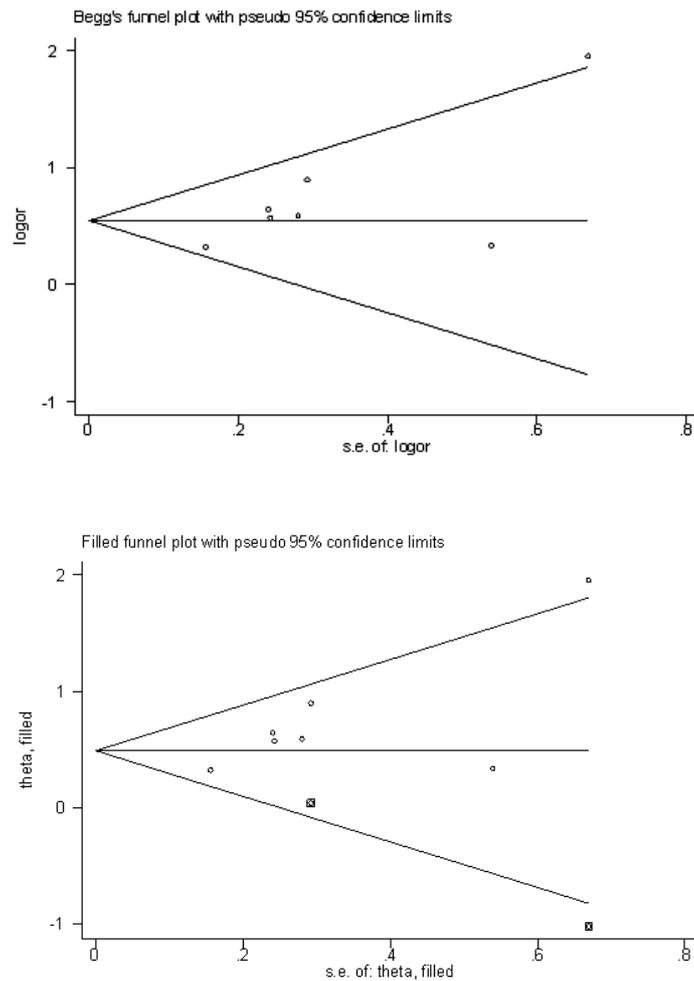


Figura 7 – Gráficos de funil gerados para seis estudos (topo- antes da correção *Trim and Fill*) e os mesmos dados com dois estudos “ausentes” (abaixo- após correção *Trim and Fill*). Odds ratios entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas.

Artigo 2

Condição bucal de mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para osteoporose

Oral condition of postmenopausal women undergoing medication for osteoporosis

Doutoranda: Johelle de Santana Passos

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna

Instituto de Saúde Coletiva – UFBA.

Rua Basílio da Gama, s/n - Campus Universitário Canela

Cep: 40.110-040 - Salvador – BA, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Alguns trabalhos sugerem que mulheres que não fazem uso de medicação para osteoporose parecem apresentar piores condições bucais do que aquelas em uso destes medicamentos. Este estudo tem por objetivo descrever a condição bucal de mulheres pós-menopausadas, segundo o uso de medicação para osteoporose, bem como estimar a associação entre uso de medicação para osteoporose e condição periodontal.

Métodos: estudo transversal com 492 mulheres pós-menopausadas, sendo 113 usuárias de medicação para osteoporose e 379 não usuárias. Após aplicação de questionário, foram realizados exames clínicos bucais para diagnóstico periodontal e de cárie por um único cirurgião-dentista treinado. As frequências simples foram obtidas e diferenças estatísticas avaliadas com os testes Qui-quadrado e T-Student em nível de significância de 5%. A magnitude da associação entre uso de medicação para osteoporose e variáveis referentes à condição bucal foi expressa em razão de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para verificar a relação entre uso de medicação e periodontite utilizou-se análise multivariada de Poisson com variância robusta para estimar as RPs bruta e ajustada com IC 95%.

Resultados: evidenciou-se que o grupo de usuárias da medicação apresentou medidas médias de profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento gengival menores do que no grupo que não fazia uso, sendo essas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,01$; $p = 0,05$). O Índice CPO-D médio estimado foi aproximadamente 20 unidades, tendo como componente mais freqüente o número de dentes perdidos. A RP para associação entre uso de medicação para osteoporose e periodontite foi 0,56 e estatisticamente significativa (IC95%: 0,31-0,99; $p = 0,05$), mesmo ajustada para hábito de fumar, última visita ao dentista, renda familiar e idade.

Conclusões: A condição bucal das mulheres pós-menopausadas em uso de medicação para osteoporose tende a ser melhor do que daquelas mulheres que não usam.

Palavras-chave: condição bucal; menopausa; terapia hormonal; osteoporose; suplementação com cálcio.

ABSTRACT

Objective: Some studies suggest that women no-users of osteoporosis medication appear to have worse oral conditions than those using these drugs. This study aims to describe the oral condition of postmenopausal women, according to the use of medication for osteoporosis, and to estimate the association between use of medication for osteoporosis and periodontal status.

Methods: A cross-sectional study with 492 postmenopausal women, with 113 users of medication for osteoporosis and 379 non-users. After a questionnaire, oral clinical examinations were performed to diagnose periodontal status and caries by a single trained dentist. Simple frequencies were obtained and statistical differences were evaluated with the chi-square and t-Student tests with significance level of 5%. The magnitude of association between the use of medication for osteoporosis and variables related to oral conditions was expressed as prevalence ratio (PR) and confidence intervals of 95% (CI95%). To investigate the relationship between medication use and periodontitis, multivariate Poisson regression was used with robust variance to estimate the crude and adjusted PRs with CI95%.

Results: It was showed that the group of users of medication had mean measurements of probing depth, clinical attachment level and gingival bleeding smaller than the group that did not use, and these differences were statistically significant ($p < 0.01$, $p = 0.05$). The DMFT index was estimated to approximately 20 units, with the most frequent component the number of missing teeth. PR for the association between use of medication for osteoporosis and periodontitis was 0.56 and statistically significant (95% CI: 0.31 to 0.99, $p = 0.05$), even adjusted for smoking, age, family income and last visit to dentist. **Conclusions:** The oral condition of postmenopausal women on medication for osteoporosis tends to be better than in those women who do not use.

Keywords: oral condition, menopause, hormone therapy, osteoporosis, calcium supplementation.

INTRODUÇÃO

As transformações ocorridas no século XX trouxeram impactos na estrutura etária da população e na distribuição da morbimortalidade. Nessa perspectiva, o aumento da expectativa de vida acarretou elevação na prevalência das doenças crônico-degenerativas como doenças cardiovasculares, neuro-degenerativas, cérebro-vasculares, diabetes, hipertensão, osteoporose, entre outras¹, exigindo mudanças sobre a atuação no processo saúde-doença, e a compreensão dos fatores determinantes.

Dentre as alterações decorrentes do processo de envelhecimento, podemos destacar a menopausa. Durante a menopausa ocorre queda de níveis de estrógeno e aumento de interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), fator de necrose tumoral, e macrófagos no circuito de remodelagem óssea, com conseqüente ativação osteoclástica e maior reabsorção óssea^{2,3}. Essa perda de densidade mineral óssea, especialmente acima dos 50 anos, caracteriza a osteoporose e osteopenia, doenças osteometabólicas que enfraquecem os ossos e aumentam o risco de fratura⁴.

Nesse período, são comuns algumas alterações bucais como redução do fluxo salivar, modificação do paladar, aumento na prevalência de doença cárie e destruição periodontal^{5,6}. Esse comprometimento da saúde bucal pode afetar o nível nutricional, o bem-estar físico e mental, e diminuir o prazer de uma vida social ativa.

Visando desacelerar os efeitos da deficiência estrogênica e da perda de cálcio sobre a densidade mineral óssea, reduzir os sintomas da menopausa (fogachos, alterações de humor ou libido) e assim aumentar a qualidade de vida dessas mulheres, têm sido desenvolvidas drogas anti-reabsortivas. Tais drogas, ao reduzir ou inibir a atividade osteoclástica através da sua ação anti-inflamatória, permitem a neoformação óssea nas lacunas, antes que um novo ciclo de remodelação se inicie. Os medicamentos mais utilizados na atualidade para controle da reabsorção óssea após a menopausa são os estrogênios, bisfosfonatos e os suplementos à base de cálcio e vitamina D⁷.

Por sua vez, alguns estudos sugerem que os efeitos dessas medicações para osteoporose podem repercutir ainda na condição bucal, com aumento da retenção dentária e controle de alguns descritores periodontais como nível de inserção clínica, altura da crista óssea alveolar e diminuição da inflamação gengival⁸⁻¹⁴. Os mecanismos biológicos que suportam essa possível inter-relação ainda não estão claros, porém alguns estudos têm discutido o papel do estrógeno no controle da reabsorção óssea através da sua ação sob a osteoprotegerina (OPG) e no receptor ativador do ligante fator

nuclear Kb (RANKL), presentes também na mucosa do epitélio bucal e ligamento periodontal, e sob os fatores de regulação óssea como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (FNT)^{15,16}. A ação de bisfosfonatos é evidenciada pela redução da perda de densidade mineral óssea, mediada por osteoclastos, via inibição do recrutamento e/ou apoptose de osteoclastos¹⁷.

No modelo proposto por Genco & Grossi¹⁸, a deficiência estrogênica promove maior liberação de citocinas reabsortivas produzidas por células imunes (macrófagos e monócitos) e osteoblastos. Este sistema imune do hospedeiro quando também desafiado por produtos bacterianos do biofilme dental, produz mais citocinas, iniciando uma cascata inflamatória constante, formada por proteinases e enzimas degradantes, que levam a destruição dos tecidos conjuntivos e reabsorção óssea.

Frente a algumas evidências de associação entre condição bucal e alterações sistêmicas, em especial do efeito protetor das medicações para condições sistêmicas nos tecidos periodontais, este trabalho propôs-se a descrever a condição bucal de mulheres pós-menopausadas considerando o uso de medicações para controle da osteoporose, bem como estimar a associação entre uso de medicação para osteoporose e periodontite.

MÉTODOS

Desenho do estudo e amostra

Este trabalho compreende um corte transversal derivado de um estudo longitudinal, primariamente desenvolvido para investigar a associação entre osteoporose e doença periodontal. Nessa pesquisa, mulheres pós-menopausadas atendidas nos Serviços de Diagnóstico de Osteoporose em Feira de Santana- BA são encaminhadas para avaliação, tratamento e acompanhamento da condição bucal na Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

O tamanho da amostra para este estudo foi calculado com o emprego do programa Epi Info (versão 6.0), utilizando os seguintes parâmetros disponíveis na literatura¹⁹: frequência da doença periodontal de 49 % entre grupo de usuárias de medicação para osteoporose e de 64% para grupo de não usuárias. A amostra mínima foi estimada em 112 expostos e 336 não expostos, perfazendo um total de 448 participantes, admitindo-se um nível de confiança de 95%, um poder do estudo (1- β) de 80% e proporção de 3:1.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Desenvolvimento da Ciência da Bahia, Salvador Bahia (Protocolo No.047/2005) e

posteriormente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana-Ba (Protocolo No.199/2009). Todas as participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando sua inclusão na pesquisa.

Crítérios de seleção da amostra

Foram incluídas apenas mulheres com: 1) idade mínima de 50 anos; 2) fase pós-menopausal há pelo menos 01 ano; 3) presença de pelo menos quatro dentes em boca; 4) apresentação do exame densitométrico realizado nos serviços de diagnóstico de osteoporose.

Os critérios de exclusão envolviam presença de diabetes, tratamento periodontal prévio nos últimos seis meses, doença sistêmica ou uso de medicação que pudesse interferir na resposta inflamatória, no sistema imunitário e no metabolismo ósseo como insuficiência renal, alteração endócrina como hipertireoidismo ou uso de corticosteróides. Ressalta-se ainda que mulheres que fizeram uso de terapia hormonal no passado e não mais faziam uso foram excluídas do estudo.

Foram incluídas no **grupo de usuárias de medicação** para controle da osteoporose, mulheres que faziam atualmente uso de terapia hormonal ou bifosfonatos e/ou de suplementação à base de cálcio e vitamina D há pelo menos seis meses.

O **grupo de não usuárias** compreendeu aquelas que não recebiam nenhuma das medicações referidas nas condições especificadas.

Procedimentos de coleta de dados

Após consentimento livre e informado, as participantes responderam a um formulário para obtenção dos dados relacionados aos fatores sócio-demográficos, biológicos, e hábitos de vida. Foi registrado o uso de medicações para osteoporose como: suplementação diária com cálcio e/ou terapia de reposição hormonal ou bifosfonatos. Embora esse processo tenha sido auto-referido pela participante, todos os esforços foram feitos para facilitar a compreensão das questões formuladas às participantes.

A partir dos dados colhidos nos formulários, as mulheres foram divididas em dois grupos: um grupo formado pelas mulheres que fazem uso de medicação para osteoporose. E um segundo grupo constituído por mulheres que não fazem uso da medicação.

Em seguida, um único examinador treinado realizou o exame clínico odontológico e todas as medidas bucais foram registradas em ficha específica. Ressalta-se que neste momento o avaliador desconhecia se a participante fazia uso ou não de medicação para osteoporose.

Os laudos densitométricos das participantes, realizados nos serviços de diagnóstico de osteoporose em Feira de Santana, foram solicitados e algumas informações contidas como peso, altura, densidade mineral óssea (g/cm^2) e *t-score* foram extraídas. O peso e altura foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (IMC) estabelecido pela divisão do peso (kg) pela altura (m^2).

Exame clínico da condição bucal

No exame clínico bucal foi avaliada presença de dentes presentes, e registrado dentes cariados, perdidos, restaurados através do índice CPO-D²⁰. Também foi investigada a presença de doença periodontal em todas as unidades dentárias existentes, com exceção dos terceiros molares.

Para diagnosticar a condição periodontal, as seguintes medidas foram obtidas: profundidade de sondagem (PS), recessão/hiperplasia gengival, nível de inserção clínica (NIC), e sangramento gengival à sondagem (SG). A PS, distância da margem gengival à extensão mais apical de penetração da sonda, foi executada em seis locais para cada dente existente em boca²¹. Em cada um desses sítios, foram obtidas as medidas de SG²² e recessão gengival, e o NIC calculado. A medida de recessão/hiperplasia compreendeu a distância da margem gengival à junção cimento esmalte, enquanto que o NIC foi o resultado da somatória do valor de PS com recessão/hiperplasia²³. Foi ainda avaliado, como descritor da condição periodontal, o índice de placa visível avaliado nas quatro faces de cada dente (vestibular, lingual, mesial e distal). Todas as medidas foram feitas com sonda milimetrada do tipo Williams (Hu-Friedy, Chicago, EUA).

Foi considerado com diagnóstico de periodontite o indivíduo que apresentasse pelo menos dois sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 06 mm, e pelo menos um sítio interproximal com profundidade de sondagem maior ou igual a 05 mm²⁴.

Exame de densitometria óssea

Os laudos densitométricos das participantes foram solicitados, no momento da entrevista, para avaliação do nível de densidade mineral óssea. Os critérios que

definiram o diagnóstico de doença osteoporose/osteopenia foram aqueles estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde⁴. Desta maneira, as mulheres com osteopenia e osteoporose foram agrupadas em uma mesma categoria, representing low bone mineral density.

Análise dos dados

Após finalização da coleta de dados, foi procedida a análise descritiva da variável uso de medicação para osteoporose e todas as co-variáveis consideradas no estudo, através de medidas numéricas. As frequências simples e medidas de tendência central foram obtidas e diferenças estatísticas avaliadas empregando-se o teste Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e Teste T Student para variáveis contínuas. Diferenças foram consideradas quando $p \leq 0,05$.

A magnitude da associação entre uso de medicação para osteoporose e as variáveis referentes à condição bucal foi expressa em razão de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) pelo método de Mantel-Haenszel para a inferência estatística.

Para análise do efeito do uso de medicação para osteoporose sob a variável periodontite, inicialmente foi realizada análise estratificada, para, em seguida, aplicar a análise multivariada de Poisson com variância robusta. Esta última análise se justifica quando o desfecho estudado apresenta uma prevalência alta (acima de 10%), o que provocaria uma superestimativa da medida de efeito, odds ratio (OR), obtida por meio da análise de regressão logística.

A presença das co-variáveis modificadoras de efeito foi verificada usando teste de Razão de Máxima Verossimilhança ($p < 0,05$), comparando os modelos com e sem os termos produto. Para aquelas variáveis nas quais não se identificou empiricamente a presença de modificação de efeito, o papel de variável de confundimento foi avaliado empregando-se a estratégia *backward*. Bases teóricas e empíricas foram consideradas para selecionar potenciais variáveis confundidoras, assumindo como tal aquela que produzisse uma alteração de pelo menos 10% na medida de associação.

Os resultados foram analisados no programa estatístico Stata (Stata Corp. College Station, Estados Unidos), versão 9.0.

RESULTADOS

Um total de 492 mulheres pós-menopausadas foi incluído no presente estudo, sendo que 113 reportaram fazer uso da medicação e 379 mulheres relataram não usar. A amostra desse estudo apresentou média de idade de 60,6 anos \pm 7,4 anos, sendo a mínima de 50 anos e máxima de 87 anos. A média de idade da menopausa foi de 47 anos \pm 6,5 anos, sendo a menopausa natural o tipo mais comum (69,6%). Do total de usuários de medicação para osteoporose, 69 (61%) usavam suplementação com cálcio e 44 (39%) faziam uso de terapia hormonal ou bisfosfonato.

Outras características sócio-demográficas, reprodutivas e de saúde geral são apresentadas na Tabela 01, segundo o uso de medicação para prevenção/controle da osteoporose, detectando-se diferenças estatisticamente significantes entre os grupos apenas para presença de osteoporose/osteopenia ($p=0,01$).

Quanto ao estilo de vida e hábitos de cuidado bucal, observou-se que o grupo que faz uso de medicação para osteoporose apresentou maior frequência de indivíduos que reportaram consultar o dentista há menos de dois anos, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,03$) (Tabela 02).

Na tabela 03, onde são dispostas as medidas de condição bucal, evidenciou-se que o grupo de usuárias da medicação apresentou medidas médias de profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) e sangramento gengival menores do que no grupo que não fazia uso, sendo essas diferenças estatisticamente significantes ($p \leq 0.01$; $p= 0.05$, $p= 0.05$, respectivamente).

O Índice CPO-D médio estimado foi aproximadamente 20 unidades, tendo como componente mais freqüente o número de dentes perdidos ($P \approx 9$ unidades), seguido pela média de dentes cariados ($C \approx 8$ unidades) e obturados/restaurados ($O \approx 2$ unidades). Na comparação entre os grupos, não houve diferenças estatisticamente significantes ($p= 0,20$).

Na associação bivariada, quando analisada a condição periodontal pelo critério de nível de inserção clínica ≥ 5 mm em pelo menos 30% dos dentes examinados, observou-se menor frequência dessas condições entre o grupo de mulheres usuárias, porém sem significância estatística ($p=0,20$) (Tabela 03). No entanto, no que se refere à quantidade de dentes com profundidade de sondagem ≥ 04 mm e a presença de periodontite, evidenciou-se associações estatisticamente significantes (RP = 0,45; IC95%: [0,24- 0,84]; $p= 0,01$; RP=0,52; IC95%: [0,29- 0,91], $p= 0,02$, respectivamente).

Na análise estratificada e multivariada não foram identificados modificadores de efeito ou confundidores. Porém, diante da relevância epidemiológica do *hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista* nesses estudos de associação, estas co-variáveis foram mantidas no modelo para ajuste partindo-se das bases teóricas, obtendo uma $RP_{ajustada} = 0,56$ (IC95%:[0,31-0,99]) ainda estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

Os achados principais desse estudo sinalizam que mulheres que usam medicação para osteoporose apresentam uma melhor condição periodontal que o grupo de mulheres que não usam essa medicação. Mais especificamente, as usuárias da medicação apresentaram níveis médios de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica (NIC) e percentual de sangramento gengival menores e ocorrência de periodontite 44% menor do que no grupo que relatou não usar a medicação, mesmo após ajuste para co-variáveis como hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista. O mesmo raciocínio pode ser feito para o descritor clínico: quantidade de dentes com profundidade de sondagem ≥ 04 mm, sugerindo assim uma ação protetora dessas medicações sobre a condição periodontal. Esses resultados são consistentes com a literatura^{9,10,25-29} que tem enfatizado o provável efeito protetor dessas medicações, não somente contra mudanças osteoporóticas ou osteoclastogênese, mas ainda, no controle da condição periodontal e retenção dentária.

Quando a condição periodontal foi avaliada em termos de porcentagem de dentes com NIC ≥ 5 mm e dentes remanescentes, não foi detectada associação estatisticamente significativa, contrariando estudos também de corte transversal¹⁹ que observaram que mulheres pós-menopausadas que não faziam uso de terapia de reposição hormonal (TRH) tinham precária condição bucal. Este aspecto foi representado pelo maior percentual de dentes com NIC ≥ 5 mm, e grande perda dentária dentária quando comparadas aquelas que faziam uso, mesmo após ajuste para variáveis como tabagismo, idade, nível de escolaridade e cuidados bucais.

O índice CPO-D médio, na ordem de 20, foi alto e claramente influenciado pelo componente perdido. No último Levantamento das Condições de Saúde Bucal da População Brasileira reportados em 2010³⁰, este índice foi de 27,1 para o grupo etário de 65 a 74 anos. Para compreender esse panorama das condições de saúde bucal dos idosos, é preciso considerar que esse grupo populacional carrega a herança de um modelo assistencial centrado em práticas curativas e mutiladoras. Embora no Brasil, a

principal causa de perda dentária seja a cárie, ressalta-se que a ausência de dentes tem sido altamente prevalente em indivíduos com periodontite e esta condição pode interferir na estimativa da doença, especialmente em idosos. Isso nos conduz a necessidade de uma maior reflexão sobre o efeito dessa perda dentária como resultante da osteoporose em mulheres pós-menopausadas.

Embora os níveis elevados de escolaridade, renda e idade acima dos 60 anos compreendam aspectos imbricados no acesso e uso do serviço de saúde³¹ e também sejam determinantes de aspectos comportamentais, os grupos de usuários e não usuários da medicação para osteoporose foram comparáveis quanto a essas variáveis.

Apesar da não-observação de confundidores segundo as análises empregadas, as co-variáveis *hábito de fumar*, *idade*, *renda familiar* e *última visita ao dentista* foram mantidas no modelo, uma vez que a literatura apresenta fortes evidências do impacto do fumo na perda de inserção clínica e altura óssea alveolar³² e na mudança de densidade do tecido ósseo no período pós-menopausal³³ bem como da idade avançada na progressão da periodontite e risco a fraturas ósseas^{34,35}. A co-variável *última visita ao dentista*, como *proxy* de cuidados com a saúde, ao se apresentar diferentemente entre os grupos com significância estatística sugere que as mulheres que frequentam o dentista em menor tempo possuem comportamento e atitudes mais preventivos. Alguns trabalhos afirmam que mulheres em tratamento para osteoporose parecem apresentar atitudes mais saudáveis, ter nível de escolaridade maior³⁶ e ser mais colaboradoras quanto aos aspectos de higiene bucal^{29,37}. Nossos resultados mostraram uma maior frequência de prática de atividade física e de uso de fio dental no grupo de usuárias, embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significantes.

Alguns aspectos podem ter fragilizado a interpretação dos achados do presente estudo. Dentre eles, destacam-se a dificuldade do conhecimento da relação temporal nos desenhos tipo transversal, a natureza auto-referida do uso de medicações para osteoporose podendo, portanto, ser sujeita a vieses de memória e de informação, e o recrutamento de indivíduos oriundos de centros de saúde, e não da base populacional. Conseqüentemente, os achados deste estudo devem ser avaliados com cautela e tomados na perspectiva de uma análise exploratória.

Frente a essas limitações e por razões práticas impostas pelo desenho do estudo, foi realizado esforço metodológico que proporcionasse compreensão das questões formuladas às participantes, com a cautela dos pesquisadores de incluir no grupo de usuárias apenas mulheres pós-menopausadas, com pelo menos um ano com ciclo

menstrual interrompido. Ademais, que reportassem um tempo mínimo de 06 meses da medicação prescrita por médico, uma vez que estudos têm demonstrado que o efeito das medicações na densidade mineral óssea é evidente apenas a partir desse período mínimo e que o tempo de duração da medicação pode ainda influenciar a retenção dentária^{10,38}. Além disso, foram excluídas para a análise desse trabalho aquelas mulheres que reportaram em algum momento terem feito terapia hormonal/estrogênica no passado, para evitar tanto o efeito residual desse tipo de medicação na avaliação da condição bucal, quanto a potencialização do viés de memória.

Ressalta-se que são poucos os estudos que avaliaram o efeito da suplementação de cálcio^{8,12,29} sobre a condição bucal. Embora os seus efeitos benéficos sobre a perda óssea sistêmica e redução de risco de fraturas sejam reconhecidos^{39,40}, seu potencial papel sobre a condição periodontal ainda não tem sido amplamente compreendido. A observação de que a suplementação de cálcio e vitamina D, isolada ou combinada a terapia hormonal ou uso de bisfosfonatos, também aumenta a densidade mineral óssea dos ossos maxilares⁴¹ sugere que a remodelagem que ocorre nos ossos maxilares envolve os mesmos mecanismos que causam a diminuição da massa óssea em outras partes do esqueleto humano.

Embora no ensaio clínico de Krall et al.⁸ tenha se observado efeito protetor da suplementação de cálcio na retenção dentária (OR: 0,4; IC95%:0,2 -0,9), destaca-se como principal limitação do estudo o auto-relato da quantidade de dentes perdidos ao longo da investigação. No presente estudo, exame periodontal de todos os dentes em boca, em seis sítios, foi realizado e houve cuidado na escolha de critérios para definição da condição periodontal, que minimizassem os erros de diagnóstico. Neste sentido, vale salientar que o critério adotado para classificação de periodontite foi proposto pela Academia Americana de Periodontia, o qual define esta doença periodontal no seu nível mais avançado. No entanto, tratando-se de uma amostra de mulheres com idade superior a 50 anos, sabe-se que nestes indivíduos, a margem gengival deve-se encontrar mais apical da junção cimento-esmalte, como um processo natural de erupção dentária passiva, além do trauma no tecido gengival aos meios de escovação e desgaste dentário. Desse modo, a escolha do critério empregado foi devida não apenas a sua validação como instrumento de diagnóstico, como também a sua capacidade de identificar níveis de descritores clínicos periodontais compatíveis com a faixa etária analisada.

Destaca-se ainda, que os exames odontológicos, em todas as participantes desse estudo, foram realizados por um único cirurgião-dentista, devidamente treinado, por

periodontista experiente, de forma a garantir a confiabilidade e reprodutibilidade das medidas clínicas bucais. Os resultados tanto da reprodutibilidade inter quanto intra-examinador apresentaram uma concordância muito boa (índices Kappa interexaminador: 0,80 e 0,89; intraexaminador: 0,81 e 0,88).

Apesar dos prováveis benefícios do uso das medicações para tratamento da osteoporose, em especial da terapia de reposição hormonal e dos bisfosfonatos, na redução de fraturas ósseas, na minimização de sintomas da menopausa, e dos possíveis efeitos em algumas medidas clínicas periodontais, como aqui descritos nestes achados, é importante salientar que o tema ainda é controverso. Isto se deve aos riscos de osteonecrose dos maxilares em indivíduos com câncer, tromboembolismo, e câncer de mama⁴². Tomando essas evidências ainda como não conclusivas, a FDA (*Food and Drug Administration*, Estados Unidos) tem recomendado cautela na prescrição dessas medicações, enfatizando as baixas dosagens e o curto período de tempo de administração, segundo cada caso.

De modo geral, este estudo sinalizou que mulheres pós-menopausadas que usam medicação para osteoporose apresentam condição periodontal melhor quando comparadas àquelas que não fazem uso, sugerindo que o tratamento pode ter um efeito protetor nessa população.

No entanto, estudos futuros prospectivos, com monitoramento de marcadores biológicos devem ser incentivados para melhor avaliação dessa hipótese. Por fim, mesmo diante desses achados preliminares, torna-se evidente a necessidade de uma comunicação mais próxima entre os diferentes profissionais de saúde para dar conta dessa relação entre alterações hormonais e condição bucal.

REFERÊNCIAS

1. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Schramm, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cienc Saude Col* 2004; 9:897-908.
2. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1043–51.

3. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol* 2004; 31:680-4.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva:WHO; 1994 (Technical reports series).
5. Giuca MR, Carli E, Pasini M, Bonfigli D, Cappè MR. Evaluation of efficacy of estrogen and phytotherapy in oral cavity alterations of women in menopause. *Minerva Ginecol.* 2009;61:13-22.
6. Buencamino MC, Palomo L, Thacker HL. How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:467-75.
7. Gali JC. Osteoporose. *Acta ortop. Brás* 2001; 9:53-62.
8. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-45.
9. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2002; 162:1409–15.
10. Tagushi A, Sanada M, Sueti M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K. Effect of estrogen use in tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal woman. *Menopause* 2004; 11:556–62.
11. Tarkkila L, Kari K, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH. Periodontal disease-associated micro-organisms in peri-menopausal and post-menopausal women using or not using hormone replacement therapy. A two-year flow-up study. *BMC Oral Health* 2010; 10:1-8.
12. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. One-Year Effects of Vitamin D and Calcium Supplementation on Chronic Periodontitis. *J Periodontol* 2011; 82:25-32.
13. Pizzo G, Guiglia R, Licata ME, Pizzo I, Davis JM, Giuliana G. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. *Med Sci Monit* 2011; 17:23-27.

14. Palomo L, Buencamino-Francisco MC, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker H. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? *Menopause* 2011; 18:64-170.
15. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85:596-607.
16. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman GJ. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two hit" model. *J Dent Res* 2006; 85:102-5.
17. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-87.
18. Genco RJ, Grossi SG. Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease? *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 1998;22:23-9.
19. Haas AN, Rosing CK, Oppemann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in Southern Brazilian woman. *J Periodontol* 2009; 80:1380-1387.
20. Organização Mundial da Saúde. Levantamentos Básicos em Saúde Bucal. 4a Ed. São Paulo:Editora Santos, 1999.
21. Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52:227-242.
22. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25:229-35.
23. Ramfjord SP. Indice for prevalence and indice of periodontal disease. *J Periodontol* 1959; 30:51-59.
24. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:1387-99.
25. Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 1998;(22):S30-6.
26. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/ osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70:823-828.
27. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: Cross-

- sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol* 2000; 27:778-786.
28. Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crothers N, Vannier MW, Dotson M, Muckerman J, et al. The pattern of alveolar crest height change in healthy postmenopausal woman after 3 year of hormone estrogen replacement therapy. *J Periodontol* 2002; 73:1279-1284.
 29. Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2009;80:1433-9.
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal – 2010. Nota para imprensa. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/cnsb/sbbrasil/resultados.htm>. Acessado em: 03/02/2011.
 31. Moreira RS, Nico LS, Tomita NE, Ruiz T. A saúde bucal do idoso brasileiro: revisão sistemática sobre o quadro epidemiológico e acesso aos serviços de saúde bucal. *Cad saude publica* 2005; 21(6):1665-75.
 32. Bergstrom J. Tobacco smoking and risk for periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; 30:107-13.
 33. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254: 572–83.
 34. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2002;29:177-206.
 35. Buttros Dde A, Nahas-Neto J, Nahas EA, Cangussu LM, Barral AB, Kawakami MS. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from southeast Brazilian. *Rev Bras Ginecol Obstet (In Portuguese)* 2011;33:295-302.
 36. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol*. 1996;143:971-8.
 37. Tarkkila L, Furuholm J, Tiitinen A, Meurman JH (2008) Oral health perimenopausal woman and early postmenopausal from baseline to 2 years on follow-up with reference to hormone replacement therapy. *Clin Oral Invest* 2008; 12: 271-277.
 38. Paganini-Hill A (1995) The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. *Arch Intern Med* 155:2325-2329.

-
39. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis—a clinical update. *J Intern Med*. 2006; 259(6):539–552.
 40. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *New Eng J Med* 2006; 354(7):669–683.
 41. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, et al. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol*. 2004;75:811-6.
 42. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1227-1231.

Tabela 1- Características sociodemográficas, reprodutivas e de saúde geral das mulheres pós-menopausadas segundo uso de medicação para osteoporose. Feira de Santana-Ba. (n=492).

Características	Uso de medicação para osteoporose		P*
	Sim (n=113) n (%)	Não (n=379) n (%)	
Idade			
< 60 anos	49 (43,4)	202 (53,3)	
≥ 60 anos	64 (56,6)	177 (46,7)	0,06
Cor da pele			
Branca	23 (20,4)	56 (14,8)	
Preta/parda	90 (79,6)	323 (85,2)	0,16
IMC (Kg/m²)			
< 30	98 (86,7)	323 (85,2)	
≥ 30	15 (13,3)	56 (14,8)	0,69
Situação conjugal			
Com companheiro	66 (58,4)	186 (49,1)	
Sem companheiro	47 (41,6)	193 (50,9)	0,08
Idade da menopausa			
≥ 48 anos	63 (55,8)	227 (59,9)	
< 48 anos	50 (44,2)	152 (40,1)	0,43
Osteoporose/osteopenia			
Não	21 (18,6)	115 (30,3)	
Sim	92 (81,4)	264 (69,7)	0,01
Gestações			
01 ou mais	101 (89,4)	352 (92,9)	
Nenhuma	12 (10,6)	27 (7,1)	0,23
Renda própria			
Sim	79 (71,2)	285 (76,4)	
Não	32 (28,8)	88 (23,6)	0,27
Fonte de renda**			
Trabalho formal/informal	24 (29,6)	95 (32,9)	
Pensão/aposentadoria	57 (70,4)	194 (67,1)	0,58
Renda familiar (salário mínimo)			
< 01	21 (18,6)	56 (14,8)	
01 a 03	84 (74,3)	296 (78,1)	0,33
> 03	8 (7,1)	27 (7,1)	0,62
Nível de escolaridade			
> 04 anos de estudo	20 (17,7)	72 (19,0)	
até 04 anos de estudo	93 (82,3)	307 (81,0)	0,77

*Valor de p obtido com teste qui-quadrado de Pearson

**Para aquelas mulheres que reportaram possuir renda própria

Tabela 2- Características relacionadas ao estilo de vida e cuidado bucal das mulheres pós-menopausadas segundo uso de medicação para osteoporose. Feira de Santana -Ba. (n=492).

Características	Uso de medicação para osteoporose		P*
	Sim (n=113) n (%)	Não (n=379) n (%)	
Hábito de fumar			
Não	75 (66,4)	236 (62,3)	0,43
Sim	38 (33,6)	143 (37,7)	
Consumo de álcool			
Não	97 (85,8)	305 (80,5)	0,20
Sim	16 (14,2)	74 (19,5)	
Prática de atividade física			
Não	60 (53,1)	230 (60,7)	0,15
Sim	53 (46,9)	149 (39,3)	
Última visita ao dentista			
≤ 02 anos	80 (70,8)	226 (59,6)	0,03
> 02 anos	33 (29,2)	153 (40,4)	
Consulta periódica ao dentista			
Sim	56 (49,6)	156 (41,2)	0,11
Não	57 (50,4)	223 (58,8)	
Uso de fio dental			
Sim	46 (40,7)	119 (31,4)	0,07
Não	67 (59,3)	260 (68,6)	

*Valor de p obtido com teste qui-quadrado de Pearson ($p \leq 0,05$)

Tabela 3 – Condição bucal das mulheres pós-menopausadas segundo uso de medicação para osteoporose. Feira de Santana -Ba. (n=492).

Medidas clínicas bucais	Uso de medicação para osteoporose		P* RP (IC95%)
	Sim n=113	Não n=379	
PS (mm) ¹			
Média ± DP	2,0±0,5	2,2±0,5	
Min - Max	1,3-4,0	1,3-5,1	<0,01
NIC (mm) ¹			
Média ± DP	2,7±0,9	2,9±1,0	
Min - Max	1,2-7,5	1,3-8,4	0,05
Sangramento gengival (%) ¹			
Média ± DP	16,6±16,0	20,2±18,3	
Min - Max	0 - 80,9	0 - 97,2	0,05
Placa visível (%) ¹			
Média ± DP	26,3±22,1	28,0±23,6	
Min - Max	0-100,0	0-100,0	0,48
Dentes presentes (n) ¹			
Média ± DP	12,8±6,2	13,1±6,3	
Min - Max	4 - 27	4 - 28	0,55
CPO-D (n) ¹			
Média ± DP	20,1±5,6	19,2±5,6	
Min - Max	3 - 28	0 - 29	0,20
NIC ≥ 5mm (n, %) ²			
< 30% dentes	68 (60,2)	177 (46,7)	0,20
≥ 30% dentes	45 (39,8)	202 (53,3)	0,85 (0,66- 1,10)
PS ≥ 4mm (n, %) ²			
< 4 dentes	103 (91,2)	304 (80,2)	0,01
≥ 4 dentes	10 (8,8)	75 (19,8)	0,45 (0,24- 0,84)
Periodontite (n, %) ²			
Não	101 (89,4)	301 (79,4)	0,02
Sim	12 (10,6)	78 (20,6)	0,52 (0,29- 0,91)

RP: Razão de Prevalência; IC95%: Intervalo de Confiança a 95% ; PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica; CPO-D: índice de dentes cariados, extraídos e restaurados.

* $p \leq 0,05$

¹Teste T

² Qui-quadrado

Tabela 4 – Razões de prevalência (RP) bruta e ajustada e intervalo de confiança (IC95%) para associação entre uso de medicação para osteoporose e periodontite em mulheres pós-menopausadas.

	RP	IC95%	P*
<i>Bruto</i>	0,52	0,29-0,91	0,02
<i>Ajustado**</i>	0,56	0,31 - 0,99	0,05

** Ajuste para hábito de fumar, última visita ao dentista, idade e renda familiar

Artigo 03

Osteoporose/osteopenia como fator associado à periodontite em mulheres pós-menopausadas: um estudo caso-controle

Osteoporosis/osteopenia as associated factor to periodontal disease in postmenopausal women: a case control study

Doutoranda: Johelle de Santana Passos

Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabel Pereira Vianna

Instituto de Saúde Coletiva – UFBA.

Rua Basílio da Gama, s/n - Campus Universitário Canela

Cep: 40.110-040 - Salvador – BA, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Embora muitos estudos epidemiológicos e clínicos sobre o papel da osteoporose no desenvolvimento da doença periodontal têm sido publicados, persiste o debate sobre a existência dessa associação. O presente estudo investigou se a osteoporose/osteopenia está associada a periodontite em mulheres pós-menopausadas e explorou o efeito do uso de medicação para osteoporose e da perda dentária nessa associação.

Métodos: A amostra deste estudo caso-controle foi composta por 521 mulheres pós-menopausadas (94 casos com periodontite e 427 controles), com idade mínima de 50 anos, em Feira de Santana, Bahia, Brasil. Características sócio-demográficas, sobre condições de saúde, uso de medicações e hábitos de vida foram registradas. Exame periodontal em todos os dentes foi realizado e diagnóstico de periodontite foi baseado nos critérios da Academia Americana de Periodontia/Centro para Controle de Doença (AAP/CDC). A densidade mineral óssea foi estabelecida por meio dos laudos de densitometria óssea da coluna lombar e fêmur, obtidos por absorciometria de raios x de emissão dupla. Regressão logística não condicional foi usada para calcular a força da associação entre osteoporose/osteopenia e ocorrência de periodontite. Análises exploratórias de subgrupos para avaliar efeito do uso de medicação para osteoporose e perda dentária foram realizadas.

Resultados: As portadoras de osteoporose/osteopenia apresentaram duas vezes mais a chance de ter periodontite, em relação a indivíduos sem osteoporose/osteopenia, mesmo após ajustar por hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista ($OR_{ajustada}=2,24$; IC 95% [1,24 – 4,06], $p=0,008$). Em particular, entre aquelas não usuárias de medicação para osteoporose ($OR_{ajustada}=2,51$; IC 95% [1,33-4,73], $p=0,004$) e com pelo menos dez dentes remanescentes ($OR_{ajustada}=2,50$; IC 95% [1,18-5,27], $p=0,02$), a medida de associação elevou-se mantendo a significância estatística.

Conclusões: Os achados desse estudo evidenciam a osteoporose/osteopenia como fator associado positivamente à periodontite, particularmente entre não usuárias de medicações para osteoporose e com maior número de dentes remanescentes.

Palavras-chave: periodontite, menopausa, osteoporose, osteopenia, fator associado.

ABSTRACT

Objective: Although many epidemiological and clinical studies have been published about the role of osteoporosis in the development of periodontal disease, the debate continues about the actual existence of this association. This study investigated whether osteoporosis/osteopenia is associated with periodontitis in postmenopausal women and explored the effect of osteoporosis medication and dental loss on this association.

Methods: The sample of this case-control study consisted of 521 postmenopausal women (94 cases with periodontitis and 427 controls), with minimum age of 50 years, in Feira de Santana, Bahia, Brazil. Socio-demographic characteristics, health conditions/medications and lifestyle habits were recorded. Complete periodontal examination was performed and the diagnosis of periodontitis was obtained based on the criteria of the American Academy of Periodontology/Center for Disease Control (AAP/CDC). Bone mineral density was established by reports of bone densitometry of the lumbar spine and femur, obtained by x-ray absorptiometry dual emission. Logistic regression was used to calculate the strength of association between the occurrence of osteoporosis/osteopenia and periodontitis. Exploratory subgroup analysis to evaluate the effect of use of osteoporosis medication and dental loss were done.

Results: Women with osteoporosis had twice higher chance to present periodontitis compared to those without osteoporosis, even after adjusting for smoking, age and last visit to dentist ($OR_{adjusted} = 2.24$, 95% CI [1.24 to 4.06], $p = 0.008$). In particular, among those non-users of medication for osteoporosis ($OR_{adjusted} = 2.51$, 95% CI [1.33 to 4.73], $p = 0.004$) and at least ten remaining teeth ($OR_{adjusted} = 2.50$ 95% CI [1.18 to 5.27], $p = 0.02$), the odds ratio increased and it was statistically significant.

Conclusions: These findings highlight the osteoporosis/osteopenia as a factor positively associated with periodontitis, particularly among non-users of osteoporosis medications and with greater number of remaining teeth.

Palavras-chave: periodontitis, menopause, osteoporosis, associated factor.

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida, se observa a elevação da ocorrência de doenças relacionadas ao envelhecimento, a exemplo da osteoporose que acomete principalmente as mulheres. Estima-se que, no Brasil no ano de 2010, havia 14 milhões de idosos, dos quais mais da metade era formada pelo sexo feminino (55,8%)¹. Segundo a Organização Mundial de Saúde uma em cada seis mulheres com 50 anos apresentam osteoporose de quadril, prevalência que aumenta para 50% aos 80 anos². Esta vulnerabilidade das mulheres idosas à osteoporose é devido à fase de transição menopausal, na qual ocorre uma redução do efeito estrogênico, com conseqüente reabsorção óssea acelerada suplantando a taxa de formação óssea.

A osteoporose caracteriza-se por perda de densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura do osso, e aumenta o risco de quedas e fraturas ósseas, resultando em declínio na qualidade de vida³. Os mecanismos moleculares subjacentes a essa perda óssea, relativa à deficiência estrogênica, estão relacionados a uma superprodução de citocinas reabsortivas tais como o ligante do receptor ativador do fator de transcrição NFκB (RANKL), o fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucinas (IL-1β, IL6)⁴. Sugere-se que essa estimulação de mediadores inflamatórios na menopausa pode promover uma exacerbação da cascata de inflamação periodontal co-existente, com conseqüente redução óssea alveolar e perda dentária^{5,6}. Elevada presença de marcadores inflamatórios como RANKL e osteoprotegerina (OPG) foi recentemente detectada em mulheres com osteoporose e periodontite⁷ e provavelmente estes mediadores representem os mecanismos biológicos comuns que inter-relacionam estas duas doenças.

A doença periodontal compreende uma infecção bacteriana crônica que acomete os tecidos ao redor dos dentes e resulta em dor, sangramento gengival, mobilidade dental, perda de tecido conjuntivo e destruição do osso alveolar. Sua ocorrência, em função do acúmulo de bactérias sobre a superfície externa dos dentes, resulta em desequilíbrio entre a agressão bacteriana e outros fatores externos e a capacidade de defesa do organismo. A progressão dessa doença quando não controlada pode levar a perda dentária. Sua prevalência e gravidade parecem aumentar com a idade⁸, contribuindo para um destaque na saúde pública como o problema de saúde bucal mais freqüente no mundo, ao lado da cárie.

A plausibilidade da repercussão da osteoporose na condição bucal tem sido investigada em estudos clínicos e epidemiológicos como uma possível contribuição da deficiência estrogênica na progressão da periodontite, seja pelo estímulo indireto de produção de citocinas inflamatórias locais ou diminuição da densidade mineral óssea dos maxilares, aumentando a suscetibilidade para o colapso periodontal. No entanto, os resultados desses estudos são insuficientes e contraditórios na confirmação dessa hipótese, com alguns evidenciando ausência de associação⁹⁻¹⁴ enquanto outros revelam uma significativa associação¹⁵⁻²⁰ entre osteoporose e doença periodontal. Ressalta-se que a interpretação desses achados na literatura é dificultada ainda pela falta de padronização da definição da doença periodontal, pelo baixo poder de alguns estudos, e pela ausência de fatores interferentes (modificadores de efeito e confundidores) não devidamente controlados nos modelos multivariados a exemplo do papel do uso de medicações para osteoporose nesta associação ou da quantidade de dentes perdidos que podem subestimar a frequência da doença periodontal.

Diante dos resultados controversos e da possibilidade de fatores biológicos e ambientais estarem promovendo a referida associação, torna-se relevante a investigação em busca de consenso em torno da temática. No intuito de ampliar o conjunto de evidências acerca da questão, o objetivo primário desse estudo foi estimar a magnitude da associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite em mulheres pós-menopausadas. O objetivo secundário foi explorar essa associação estratificada para o uso de medicação para osteoporose e quantidade de dentes perdidos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle sobre a presença da doença periodontal em mulheres pós-menopausadas atendidas em um dos principais serviços de diagnóstico de osteoporose em Feira de Santana-Bahia, Brasil. O Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana – CEPARH é instituição filantrópica que oferece assistência à população do município na área de Saúde da Mulher e Planejamento Familiar.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação de Desenvolvimento da Ciência da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil (protocolo 047/2005).

Sujeitos da pesquisa

As mulheres pós-menopausadas presentes no serviço de diagnóstico em osteoporose, que aceitaram o convite para avaliação bucal e subsequente acompanhamento odontológico na Universidade Estadual de Feira de Santana-Bahia, após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, foram divididas em **Grupo caso** (mulheres com periodontite) e **Grupo controle** (sem periodontite).

Os critérios de inclusão compreenderam: presença mínima de quatro dentes em boca, idade mínima de 50 anos, ciclo menstrual cessado há pelo menos um ano e apresentação do laudo densitométrico obtido no serviço. Foram excluídas as mulheres que tivessem realizado tratamento periodontal prévio nos últimos seis meses, apresentassem doença sistêmica que pudesse interferir na resposta inflamatória, no sistema imunitário e no metabolismo ósseo, como insuficiência renal, diabetes, ou alteração endócrina, como hipertireoidismo, ou fizessem uso de medicações que podem interferir no metabolismo ósseo, como corticosteróides.

Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, adotou-se um intervalo de confiança igual a 95%, poder do estudo igual a 80%, relação de 3:1 entre controles e casos, frequência de 17% para doença osteoporose entre os controles e de 39% entre os casos²¹. Assim, o tamanho mínimo estimado da amostra foi de 332 indivíduos (casos de periodontite = 83 e controles = 249).

Procedimentos de coleta

Os indivíduos elegíveis foram entrevistados através de questionário estruturado para obtenção de dados sócio-demográficos, biológicos, e hábitos de vida como idade, cor/raça, renda, nível de escolaridade, uso de medicação para osteoporose, início da menopausa, anos de menopausa, história médica, hábito de fumar, consumo de álcool, prática de atividade física e hábitos bucais. O uso de medicação para osteoporose foi definido pela terapia de reposição hormonal ou suplementação a base de cálcio e vitamina D. Os questionários foram aplicados por pesquisadores previamente treinados na condução das questões, de modo a minimizar os vieses de informação que poderiam comprometer a validade interna do estudo.

Todos os dentes foram examinados, com exceção dos terceiros molares, utilizando sonda periodontal manual milimetrada (Williams -Hu-Friedy,EUA), em seis

sítios por dente (mésio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, médio-lingual e disto-lingual)²². A profundidade de sondagem compreendeu a distância da margem gengival à porção de maior penetração da sonda. A perda de inserção clínica consistiu da somatória dos valores da profundidade de sondagem com as medidas de recessão ou hiperplasia gengival. O sangramento à sondagem foi determinado observando se o sangramento esteve presente dentro de dez segundos após a remoção da sonda milimetrada da bolsa ou sulco²³. A presença de placa visível foi avaliada apenas em quatro sítios (vestibular, lingual, mesial e distal) por meio da certificação da presença do biofilme sobre a superfície dentária com o uso da sonda.

Todas as medidas clínicas periodontais feitas foram obtidas por um único examinador que, no momento do exame, desconhecia a densidade mineral óssea da mulher avaliada. A avaliação da reprodutibilidade foi feita através de medidas periodontais replicadas usando um periodontista experiente como referência, em cerca de 10% da amostra. O índice Kappa interexaminador (± 1 mm) para as medidas de profundidade de sondagem e recessão/hiperplasia foram, respectivamente, 0,80 e 0,89. Na concordância intraexaminador, o índice Kappa (± 1 mm) foi de 0,81 e 0,88 para estas medidas, respectivamente.

Diagnóstico da doença periodontal

Para definição do grupo caso foi adotado o critério estabelecido pela Academia Americana de Periodontia (AAP)/Centro de Controle de Doenças (CDC). Dessa forma, foram consideradas com diagnóstico de periodontite aquelas mulheres que apresentassem pelo menos dois sítios interproximais com perda de inserção clínica maior ou igual a 06 mm, e pelo menos um sítio interproximal com profundidade de sondagem maior ou igual a 05 mm²⁴.

Avaliação da densidade mineral óssea

Os laudos densitométricos das participantes foram solicitados no momento da entrevista para determinar o nível de redução da densidade mineral óssea (DMO). Os critérios que definiram a perda de DMO foram aqueles estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde³. A osteopenia foi definida pela presença de DMO com escore T (diferença do valor medido da DMO e o valor médio de DMO para mulheres caucasianas jovens, em desvios-padrões $-DP$) abaixo de $-1DP$ e acima ou igual a $-2,5DP$. A osteoporose foi classificada pela presença de DMO com escore T inferior a $-$

2,5DP. Um indivíduo normal foi considerado quando o escore T for maior ou igual a -1DP. Desta maneira, as mulheres com osteopenia foram agrupadas com aquelas com osteoporose, para formar o grupo osteoporose/osteopenia representando a baixa densidade mineral óssea.

Desse laudo algumas informações contidas como peso, altura, densidade mineral óssea (g/cm^2) e escores T também eram extraídas. O peso e altura foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (IMC) estabelecido pela divisão do peso (em kg) pela altura ao quadrado (em metros).

Análise de dados

Após finalização da coleta de dados, foi procedida a análise descritiva da variável dependente (periodontite – ausente ou presente) e todas as co-variáveis consideradas de interesse citadas anteriormente, através de medidas numéricas. A variável independente principal foi categorizada em osteoporose/osteopenia ou normal. As seguintes co-variáveis foram consideradas nas análises: idade (< 60 anos ou ≥ 60 anos), idade na menopausa (< 48 anos ou ≥ 48 anos), tipo de menopausa (natural ou cirúrgica), IMC ($< 30\text{kg/m}^2$ ou $\geq 30\text{kg/m}^2$), situação conjugal (com ou sem companheiro) raça/cor auto referida (pardo/preta ou branca), número de filhos (até 03 filhos ou > 03 filhos), nível de escolaridade (≤ 4 anos ou > 4 anos de estudo), renda própria caracterizada por aposentadoria/pensão ou trabalho formal/informal (sim ou não), renda familiar ($< 1, 01$ a 03 ou > 03 salários mínimos), prática de atividade física (sim ou não), hábito de fumar (fumante/ex-fumante ou nunca fumou), consumo de álcool (sim ou não), uso de medicação para osteoporose (sim ou não), hipertensão (sim ou não), doença cardíaca (sim ou não). Na caracterização dos aspectos comportamentais relacionados à saúde bucal, foram analisadas: uso de fio dental (sim ou não), última visita ao dentista (≤ 2 anos ou > 2 anos), recebeu orientação bucal no dentista (sim ou não), consulta periódica ao dentista (sim ou não), tipo de assistência odontológica (serviço privado ou público), perda dentária por cárie (sim ou não), perda dentária por doença periodontal (sim ou não). A categorização das variáveis contínuas, quando requerida, foi feita com base na distribuição ou conforme pontos de corte identificados na literatura.

As frequências simples e as medidas de tendência central foram obtidas e diferenças estatísticas avaliadas entre os grupos caso e controle, empregando-se o teste

Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas e teste T-Student para variáveis contínuas, com nível de significância de 5%.

Para atender ao objetivo primário desse trabalho, a avaliação da associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal foi estimada através do odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Na análise estratificada, foram selecionadas as candidatas à modificação de efeito e confundimento para a modelagem. Para verificação de interação estatística na análise estratificada, foram observadas as medidas pontuais estrato-específicas em relação aos intervalos de confiança dos estratos opostos. O Teste de Homogeneidade de Mantel-Haenzel também foi aplicado para verificar a existência de possíveis modificadores de efeito (alfa de 5%). As potenciais variáveis de confundimento foram selecionadas a partir de bases teóricas e empíricas, considerando uma diferença relativa maior que 20% entre as medidas ajustadas pelo método de Mantel-Haenzel de cada co-variável e a medida de associação bruta²⁵.

Na análise de regressão logística, a presença das co-variáveis modificadoras de efeito foi verificada usando teste de Razão de Máxima Verossimilhança ($p < 0,05$), comparando os modelos com e sem os termos produto. Para aquelas variáveis nas quais não se identificou empiricamente a presença de modificação de efeito, o papel de variável de confundimento foi avaliado empregando-se a estratégia *backward* na análise de regressão logística do tipo não condicional. Bases teóricas e empíricas também foram consideradas para selecionar potenciais variáveis confundidoras, assumindo como tal aquela que produzisse uma alteração de pelo menos 20% na medida de associação. A partir de embasamentos teóricos, confundidores clássicos foram mantidos no modelo a despeito das evidências empíricas desse estudo.

Na perspectiva de avaliar os efeitos do uso de medicações para osteoporose e da perda dentária na associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite, análises exploratórias de subgrupo foram conduzidas e, então, dois modelos adicionais foram construídos. No primeiro modelo, foi realizada análise de subgrupo para uso de medicação para osteoporose (sim ou não), uma vez que esta co-variável tem sido reportada como fator de proteção para a doença periodontal e parece estar no caminho causal da associação principal, inibindo a atividade osteoclástica estimulada pela deficiência estrogênica.^{26,27} No segundo modelo exploratório, a associação foi estratificada para perda dentária (< 10 dentes presentes ou ≥ 10 dentes presentes), cujo ponto de corte adotado foi baseado na literatura sobre associação entre doença periodontal e condições sistêmicas, como os eventos cardiovasculares²⁸.

Foi realizado diagnóstico do modelo com verificação da bondade do ajuste através do teste de Hosmer-Lemeshow e da capacidade de discriminação do modelo (via área sob a curva ROC).

Para o processamento e análise dos dados utilizou-se o software STATA, versão 9.0. Para avaliar ajuste do modelo foi utilizado o programa SPSS, versão 10.0

RESULTADOS

Do total de mulheres que procuraram a avaliação da sua condição bucal entre Junho de 2008 e Setembro 2011, 465 foram excluídas da amostra deste estudo por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos (Figura 01).

A amostra final desse estudo foi formada por 521 mulheres pós-menopausadas, sendo 94 casos e 427 controles. As participantes apresentaram média de idade igual a 60,8 anos ($\pm 7,4$ anos), e mediana de 59 anos, variando de 50 anos a 80 anos. A frequência da doença periodontal foi de 18%.

As características gerais das participantes segundo presença de periodontite são mostradas na Tabela 01. Os casos e controles se apresentaram relativamente homogêneos no que diz respeito à maior parte das características. Diferenças estatisticamente significantes foram observadas no que se refere à renda familiar ($p=0,02$), uso de medicação para osteoporose ($p=0,01$) e presença de osteoporose/osteopenia ($p=0,02$). O grupo caso apresentou frequência mais baixa, tanto de mulheres com renda familiar menor que 01 salário mínimo (7,4% vs 16,9%), como daquelas que fazem uso de medicação para osteoporose (13,8% vs 25,8%), do que o grupo controle. Já a osteoporose/osteopenia foi observada em quase 83,0% dos casos, mas em apenas 70,7% dos controles.

Quanto aos aspectos comportamentais relacionados à saúde bucal (Tabela 02), as mulheres com periodontite relataram em maior proporção ter visitado o dentista há mais de dois anos (48,9% vs. 34,7%, $p=0,01$), não ter recebido orientação bucal (61,7% vs 42,9%, $p=0,001$) e irem menos ao dentista (69,1% vs 51,5%, $p=0,002$). Quando argüidas sobre as razões de perda dentária, 21,3% dos casos referiram à presença da doença periodontal como causa, sendo a mobilidade dentária a característica identificadora da doença.

Em relação aos descritores clínicos periodontais, os casos confirmaram as piores condições quando comparados aos controles, com diferenças médias estatisticamente significantes, com exceção apenas para quantidade de dentes (Tabela 03).

Na análise de associação bruta, verificou-se que, entre as mulheres com osteoporose/osteopenia a chance de apresentar periodontite foi duas vezes maior que entre aquelas sem osteoporose/osteopenia, ($OR_{bruta} = 2,02$; IC 95% [1,13-3,59], $p=0,017$), sendo essa diferença estatisticamente significativa. Na análise estratificada não foi detectado nenhum efeito de interação ou potenciais confundidores.

Na análise de regressão logística confirmou-se a ausência de interação e de confundimento para as co-variáveis analisadas. Mesmo assim, *hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista* foram mantidas no modelo final com base nas considerações teóricas. Após o ajuste para essas variáveis, a magnitude da associação apresentou um discreto incremento reafirmando o efeito independente da osteoporose/osteopenia sobre a periodontite ($OR_{ajustada}=2,24$; IC 95% [1,24 – 4,06], $p=0,01$) (Tabela 04).

Quando o uso de medicação para osteoporose foi considerado para análise exploratória de subgrupo (Tabela 05), observou-se que a associação se elevou e se manteve estatisticamente significativa ($OR_{ajustada}=2,51$; IC 95% [1,33-4,72], $p=0,004$) entre as mulheres não usuárias. Porém no grupo de usuárias a magnitude da associação foi reduzida ($OR_{ajustada}=1,17$; IC 95% [0,19-7,36], $p=0,87$), perdendo a significância estatística. No modelo obtido para perda dentária, a associação elevou-se e manteve-se estatisticamente significativa ($OR_{ajustada}=2,50$; IC 95% [1,18-5,27], $p=0,016$) entre as mulheres com pelo menos 10 dentes, com redução e perda de significância do efeito da osteoporose/osteopenia para o grupo com menos de 10 dentes ($OR_{ajustada}: 1,63$; IC95%: [0,64-4,66], $p=0,28$).

Pelo teste de Hosmer-Lemeshow *goodness-of-fit*, o modelo ajustado da associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite demonstrou boa calibração para a amostra analisada (qui-quadrado = 1,45; $p = 0,96$). Ainda no julgamento do modelo, uma área de 0,62 sob a curva ROC foi observada, demonstrando regular capacidade discriminatória, ou seja, o modelo consegue identificar cerca de 62% dos doentes e não doentes entre todos os pares possíveis.

DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho mostraram que mulheres pós-menopausadas com osteoporose/osteopenia tiveram duas vezes mais chances de ter periodontite do que aquelas sem osteoporose/osteopenia, mesmo após ajuste para potenciais confundidores. Estes achados positivos são consistentes com outros trabalhos^{15,17,19-21,29} que também suportam a hipótese de que a deficiência estrogênica comum na menopausa e refletida na redução da densidade mineral óssea do indivíduo, ao estimular o aumento sérico de mediadores inflamatórios (IL-1, IL-6, TNF α), pode contribuir para uma co-indução do desequilíbrio RANK-RANKL-OPG também em nível periodontal, promovendo perdas de inserção clínica e redução óssea alveolar^{4,30}.

Evidências adicionais que fundamentam a plausibilidade biológica da associação em foco são fornecidas por Golub *et al.* em estudos experimentais, inicialmente realizados em modelos animais e, mais tarde, em mulheres pós-menopausadas com osteopenia, sobre o efeito de medicamentos antimicrobianos, como doxiciclinas, na redução da perda óssea local (periodontite) e sistêmica, via inibição de citocinas pró-inflamatórias e reabsortivas^{31,32}. No entanto, ressalta-se que estes mecanismos biológicos envolvidos ainda não são plenamente conhecidos. Essa repercussão da reação inflamatória sistêmica em nível bucal é, ainda, fortalecida por trabalhos que têm evidenciado o caminho inverso da ação da doença periodontal por meio de periodontopatógenos e endotoxinas, favorecendo outros danos sistêmicos tais como prematuridade/baixo peso ao nascer, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças renais e pneumonia nosocomial³³⁻³⁵.

Diante das evidências de que as terapias hormonais e as suplementações de cálcio podem controlar a perda óssea e reduzir risco de fraturas^{36,37}, no presente estudo foi explorado o efeito do uso de medicações para osteoporose nesta associação. A análise de subgrupo para este fator revelou que, em particular entre as mulheres não usuárias de medicação para osteoporose, a associação se elevou e manteve-se estatisticamente significativa.

Já para as participantes que não reportaram o uso de medicação para osteoporose foi observada uma redução da medida de associação, embora sem significância estatística. Essa redução do risco em mais de 50% quando comparado ao grupo não usuário sugere uma ação modificadora, o que requer análises futuras aprofundadas sobre o possível efeito protetor do uso dessa medicação nessa população.

São escassos os estudos que têm avaliado o papel do uso dessas medicações na condição periodontal^{19,27,38-42}. Menores medidas de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica^{27,39}, bem como maior retenção dentária^{19,26,42} têm sido observadas nos usuários de medicação para osteoporose.

Quanto à distribuição dos aspectos socioeconômicos, observou-se que houve uma maior frequência de mulheres com maior renda familiar entre os casos de periodontite, contrariando o esperado. Uma possível explicação para esses achados pode ser dada pelo efeito da perda dentária na população de idosos, mais frequente entre indivíduos com baixa renda, e resultante de uma atenção odontológica inadequada recebida ao longo da vida, tendo as extrações dentárias como opção mais viável.^{43,44}. No presente estudo, os controles mostraram-se com menor renda familiar e menor quantidade de dentes remanescentes. Esta maior perda dentária pode ter subestimado a frequência de periodontite na amostra⁴⁵, servindo assim de potencial fonte de viés nesta faixa etária, uma vez que a identificação da doença está condicionada a quantidade de dentes.

Muitos estudos têm demonstrado associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite através da perda dentária^{18,19}. Neste estudo, não foram detectadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos caso e controle ($13,2 \pm 5,8$ vs $12,9 \pm 6,3$) ou entre indivíduos com ou sem osteoporose/osteopenia (dados não apresentados) em relação à quantidade de dentes, embora fosse observada uma tendência para menor quantidade de dentes remanescentes nos controles. No intuito de explorar o efeito da perda dentária, a associação foi adicionalmente estratificada para dentes presentes (< 10 dentes ou ≥ 10 dentes). No grupo de mulheres com 10 ou mais dentes remanescentes, a medida de associação se elevou e se manteve com significância estatística, ao passo que naquele estrato com menos de 10 dentes remanescentes houve uma redução dessa medida, embora sem significância estatística. É provável que a ausência de associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite encontrada em alguns estudos seja decorrente da não observância de uma quantidade mínima de dentes remanescentes nos indivíduos avaliados, especialmente quando se adota critérios de definição rigorosos de gravidade da doença, uma vez que a doença periodontal é sítio-específica.

A não significância estatística em alguns dos estratos das análises de subgrupos acima exploradas deve ser interpretada com cautela. A falta de poder pode justificar a

impossibilidade de detecção de diferenças reais existentes entre os indivíduos devido ao número reduzido de participantes em cada substrato.

As variáveis *hábito de fumar, idade, renda familiar e última visita ao dentista* foram incluídas para ajuste no modelo final com base em fundamentações teóricas. Estudos têm reforçado a maior probabilidade de indivíduos fumantes apresentarem periodontite⁴⁶, bem como os efeitos desse hábito sobre a redução da densidade mineral óssea⁴⁷. No que diz respeito à idade, maior prevalência da doença periodontal e osteoporose tem sido detectada com o avançar da idade^{45,48}. Alguns estudos que associaram osteoporose e doença periodontal também ajustaram suas medidas de magnitude para o cuidado dentário e condição socioeconômica^{19,49}.

Outro cuidado metodológico realizado neste estudo foi a escolha do critério apropriado para classificação da exposição e do desfecho. O critério de diagnóstico adotado para periodontite foi feito em razão da possibilidade de avaliar determinadas peculiaridades da doença na faixa etária das mulheres neste estudo (≥ 50 anos), pois se sabe que nestes indivíduos, a margem gengival deve-se encontrar mais apical da junção cimento-esmalte, como um processo natural de erupção dentária passiva, além do trauma no tecido gengival aos meios de escovação e desgaste dentário ao longo da vida⁵⁰. Isto minimizaria os falsos positivos que resultam em associações espúrias. Ressalta-se que para essa avaliação clínica o examinador desconhecia o diagnóstico de osteoporose e foi treinado previamente, a fim de assegurar a confiabilidade na reprodução das medidas clínicas periodontais.

Em relação ao critério de exposição, o emprego da técnica de absorciometria de feixe duplo de energia (DEXA), como padrão-ouro para diagnóstico de osteoporose, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde³, foi escolhido neste estudo. Tem sido adotado pela grande maioria dos trabalhos que avaliaram essa associação, com alguns poucos estudos que lançaram mão de outros critérios justificados pela dificuldade de acesso da população a esses exames mais sofisticados^{19,51}.

Não obstante aos achados positivos de associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite neste estudo, algumas limitações devem ser consideradas. Uma delas se refere à forma auto-referida do uso de medicação para osteoporose feita pelas participantes, embora os entrevistadores tenham sido treinados para obter confiabilidade nas respostas, solicitando o nome das medicações para confirmar se era empregada terapia hormonal, bisfosfonato ou suplementação de cálcio. Quanto ao tipo de

medicação, apesar da grande parte dos estudos avaliarem apenas o efeito da terapia hormonal ou bisfosfonato sobre essa associação, a suplementação de cálcio tem sido prescrita por muitos especialistas para controle dos desfechos da osteoporose e investigada por alguns pesquisadores da área odontológica demonstrando efeitos benéficos dessa medicação na redução da perda dentária, através de ensaio clínico randomizado²⁶.

Outro ponto limitante do estudo refere-se a não-representatividade da amostra para o universo de mulheres pós-menopausadas. Embora o serviço de saúde escolhido englobe grande parte dos indivíduos do município e de cidades circunvizinhas que buscam a realização do exame de densitometria óssea, especialmente os critérios de exclusão adotados limitam a generalização dos achados para outras populações. Tais limitações citadas podem assim promover um confundimento residual e distorcer a medida de associação em um sentido ignorado, na direção da hipótese nula ou para além dela.

Por fim, vale salientar que são escassos os estudos nacionais com amostras desse tipo, vez que investigações anteriores que avaliaram essa hipótese de associação entre baixa densidade mineral óssea e doença periodontal são limitadas a população de países desenvolvidos, com características específicas. Este é o segundo estudo caso-controle realizado no Brasil, do mesmo grupo, com poder de estudo satisfatório, e os resultados reportados aqui compreendem evidências iniciais para esta importante associação em mulheres brasileiras. No entanto, estudos futuros prospectivos, com monitoramento de marcadores biológicos, devem ser incentivados para melhor avaliação dessa hipótese e melhor esclarecimento dos mecanismos biológicos envolvidos.

CONCLUSÕES

Mulheres pós-menopausadas com osteoporose/osteopenia apresentaram maior chance de ter periodontite do que aquelas com densidade mineral óssea normal, em especial aquelas não usuárias de medicação para osteoporose e com maior número de dentes na cavidade bucal.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Censo 2010 Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/censo2010/> Acessado em: 29 set 2011.
2. World Health Organization. Scientific Group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report. 2004 May 5-7 Brussels, Belgium. Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>. Acessado em: 27 set 2011.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva:WHO; 1994 (Technical reports series).
4. Lener UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85:596-607.
5. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993; 64:957-962.
6. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70:823-828.
7. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):97-104.
8. Borrell LN, Papapanou PN. Analytical epidemiology of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005;32:132-58.
9. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492-8.
10. Pilgram, T.K., Hildebolt, C.F., Dotson, M., Cohen, S.C., Hauser, J.F., Kardaris, E., Civitelli, R. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: Data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol* 2002; 73:298-301.
11. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol* 2005; 76:11-5.

12. Bullon P, Goberna B, Guerrero JM, Segura JJ, Perez-Cano R, Martinez-Sahuquillo A. Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: Their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005; 76:513-9.
13. Pallos DAF, Ceschin AB, Victor GDAC, Bulhões RCD, Quirino MRDS. Menopause: A risk factor for periodontal disease? [Menopausa: Fator de risco para doença periodontal?] *Rev Bras Ginecol Obst* 2006; 28: 292-7.
14. Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e440-7.
15. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005;76:2116-24.
16. Gomes-Filho IS, Passos Jde S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira Ede M, Oliveira DC, dos Santos CA, Coelho JM, Sampaio FP, Freitas CO, de Oliveira NF. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol*. 2007;78:1731-40.
17. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. *J Dent Res* 2008; 87:323-7. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss.
18. Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, Karayiannis A, Tsiklakis K, Jacobs R, et al. Tooth loss and osteoporosis: The osteodent study. *J Clin Periodontol* 2009; 36:190-7.
19. Haas AN, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol* 2009;80:1380-7.
20. Renvert S, Berglund J, Persson RE, Persson GR. Osteoporosis and periodontitis in older subjects participating in the Swedish National Survey on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Acta Odontol Scand* 2011; 69(4):201-7.
21. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:9-14.
22. Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52:227-242.

23. Ainamo J, Bay I (1975) Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25:229-35.
24. Page RC, Eke PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78:1387-99.
25. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology.* Philadelphia: Lippincott. 2 ed. 1998.
26. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-45.
27. Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women : a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004;75:1579-85.
28. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, Lutz R, Bültmann S, Preusch M, Dörfer CE. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 2004;35:496-501.
29. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol* 2010;81:1613-21.
30. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *J Dent Res.* 2006;85:102-5.
31. Golub LM, Ramamurthy NS, Llavaneras A, Ryan ME, Lee HM, Liu Y, et al. A chemically modified nonantimicrobial tetracycline (CMT-8) inhibits gingival matrix metalloproteinases, periodontal breakdown, and extra-oral bone loss in ovariectomized rats. *Ann NY Acad Sci* 1999; 878:290-310.
32. Reinhardt RA, Stoner JA, Golub LM, Wolff MS, Lee HM, Meinberg TA et al. Efficacy of sub-antimicrobial dose doxycycline in post-menopausal women: clinical outcomes. *J Clin Periodontol.* 2007;34:768-75.
33. Rutger Persson G, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2108-15.
34. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009;36:765-74.
35. Scannapieco FA, Dasanayake AP, Chhun N. "Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases?". *Dent Clin North Am* 2010;54:163-81.

36. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endoc Rev.*2002;23:529–39.
37. Ciria-Recasens M, Blanch-Rubió J, Coll-Batet M, Del Pilar Lisbona-Pérez M, Díez-Perez A, Carbonell-Abelló J, et al. Comparison of the Effects of Ossein-Hydroxyapatite Complex and Calcium Carbonate on Bone Metabolism in Women with Senile Osteoporosis: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Controlled, Prospective Study. *Clin Drug Investig.* 2011;
38. Pizzo G, Guiglia R, Licata ME, Pizzo I, Davis JM, Giuliana G. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. *Med Sci Monit* 2011;17:PH23-7.
39. Palomo L, Buencamino-Francisco MC, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker H. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? *Menopause* 2011;18:164-70.
40. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K, et al. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. *Menopause.* 2004;11:556-62.
41. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1409-15.
42. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 1997;102:536-42.
43. Susin C, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Tooth loss and associated risk indicators in an adult urban population from south Brazil. *Acta Odontol Scand.* 2005;63:85-93
44. Hugo FN, Hilgert JB, de Sousa Mda L, da Silva DD, Pucca GA Jr. Correlates of partial tooth loss and edentulism in the Brazilian elderly. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007;35:224-32.
45. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *J Periodontol* 2000 2002;29:177-206.
46. Hugoson A, Rolandsson MJ. Periodontal disease in relation to smoking and the use of Swedish snus: epidemiological studies covering 20 years (1983-2003). *Clin Periodontol* 2011;38:809-16.

-
47. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254: 572–83.
 48. Buttros Dde A, Nahas-Neto J, Nahas EA, Cangussu LM, Barral AB, Kawakami MS. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from southeast Brazilian. *Rev Bras Ginecol Obstet (In Portuguese)* 2011;33:295-302.
 49. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2007;78:2104-11.
 50. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Selipsky H, Saver BG. Abnormal pocket depth and gingival recession as distinct phenotypes. *Periodontol* 2000. 2005; 39:22-29.
 51. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Nakashima K, Miyazaki H. The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults. *J Oral Rehabil* 2005;32:735-40.

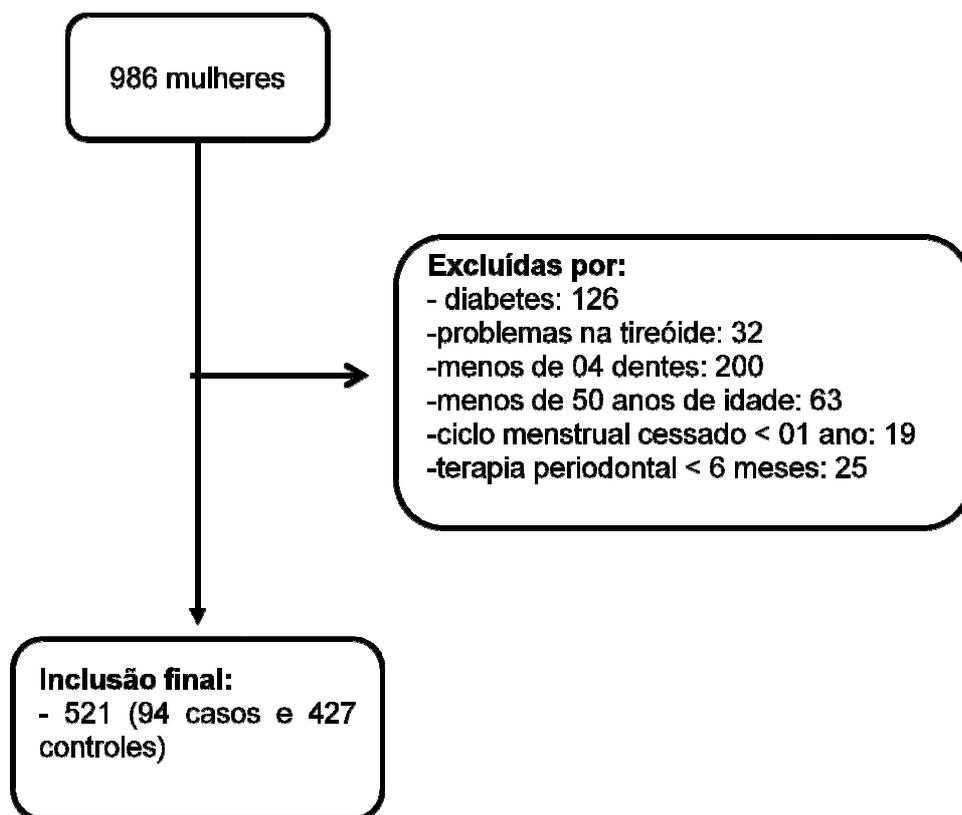


Figura 01: Fluxograma de elegibilidade das participantes do estudo.

Tabela 01 - Características gerais dos grupos caso (com periodontite) e controle (sem periodontite) (n=521). Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2011.

Variáveis	Casos n=94	Controles n=427	p
Idade (anos)			
< 60 anos	50 (53,4)	212 (49,6)	0,53
≥ 60 anos	44 (46,8)	215 (50,4)	
Média ± DP	60,6 ± 7,3	60,9 ± 7,4	
Mínimo-Máximo	50-80	50-87	
Idade na menopausa (anos)			
≥ 48 anos	61 (64,9)	246 (57,6)	0,19
< 48 anos	33 (35,1)	181 (42,4)	
Média ± DP	48,0 ± 5,1	47,1 ± 5,9	
Mínimo-Máximo	34-60	30-61	
Tipo de menopausa			
Natural	73 (77,7)	291 (68,1)	0,09
Cirúrgica	21 (22,3)	136 (31,9)	
IMC (Kg/m²)			
<30	83 (88,3)	365 (85,5)	0,48
≥30	11 (11,7)	62 (14,5)	
Média ± DP	25,2 ± 4,2	25,3 ± 4,2	
Mínimo-Máximo	18-39	15-42	
Situação conjugal			
Com companheiro	43 (45,7)	223 (52,2)	0,26
Sem companheiro	51 (54,3)	204 (47,8)	
Cor da pele			
Branco	15 (16,0)	68 (15,9)	0,99
Negro/pardo	79 (84,0)	359 (84,1)	
Número de filhos			
Nenhum ou até 03 filhos	38 (40,4)	190 (44,5)	0,47
> 3 filhos	56 (59,6)	237 (55,5)	
Renda própria			
Sim	69 (73,4)	325 (76,1)	0,58
Não	25 (26,6)	102 (23,9)	
Renda familiar (SM)			
< 1 SM	7(7,4)	72 (16,9)	0,01
01 a 03 SM	76 (80,9)	331 (77,5)	
> 3 SM	11 (11,7)	24 (5,6)	
Escolaridade (anos de estudo)			
> 4 anos	20 (21,3)	75 (17,6)	0,40
≥ 4 anos	74 (78,7)	352 (82,4)	
Hábito de fumar			
Não fumante	57 (60,6)	277 (64,9)	0,44
Fumante/ex-fumante	37 (39,4)	150 (35,1)	
Consumo de álcool			

Não	77 (81,9)	353 (82,7)	
Sim	17 (18,1)	74 (17,3)	0,86
Prática de atividade física			
Não	34 (36,2)	178 (41,7)	
Sim	60 (63,8)	249 (58,3)	0,32
Tratamento para osteoporose			
Não	81 (86,2)	317 (74,2)	
Sim	13 (13,8)	110 (25,8)	0,01
Hipertensão			
Não	34 (36,2)	195 (45,7)	
Sim	60 (63,8)	232 (54,3)	0,12
Doença cardíaca			
Não	88 (93,6)	406 (95,1)	
Sim	6 (6,4)	21 (4,9)	0,56
Osteoporose/osteopenia			
Não	16 (17,0)	125 (29,3)	
Sim	78 (83,0)	302 (70,7)	0,02

*P = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$

Tabela 02 – Aspectos comportamentais relacionados à saúde bucal entre grupos caso (com periodontite) e controle (sem periodontite) (n=521). Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2011.

Variáveis	Casos n=94	Controles n=427	P*
Uso de fio dental			
Sim	30 (31,9)	144 (33,7)	
Não	64 (68,1)	283 (66,3)	0,74
Última visita ao dentista			
até 2 anos	48 (51,1)	279 (65,3)	
> 2 anos	46 (48,9)	148 (34,7)	0,01
Recebeu orientação bucal no dentista			
Sim	36 (38,3)	244 (57,1)	
Não	58 (61,7)	183 (42,9)	0,001
Consulta periódica ao dentista			
Não	65 (69,1)	220 (51,5)	
Sim	29 (30,9)	207 (48,5)	0,002
Tipo de assistência odontológica			
Serviço privado	69 (73,4)	298 (69,8)	
Serviço público	25 (26,6)	129 (30,2)	0,49
Perda dentária por cárie**			
Não	9 (9,6)	30 (7,0)	
Sim	85 (90,4)	396 (93)	0,40
Perda dentária por doença periodontal**			
Não	74 (78,7)	394 (92,5)	
Sim	20 (21,3)	32 (7,5)	<0,01

*P = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$. ** Um (01) indivíduo não apresentou perda dentária

Tabela 03 - Distribuição (%) das condições periodontais clínicas entre os grupos caso e controle (n=521). Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2011.

Descritores clínicos	Doença periodontal		p*
	Sim N=94	Não N=427	
Sangramento à sondagem (%)			
Média±DP	36,7± 19,6	15,2± 14,6	<0,01
Mediana	37,8	10,7	
Mínimo-Máximo	2,2-97,2	0-87,5	
Placa dentária (%)			
Média±DP	35,9 ± 28,8	26,0 ± 22,4	0,01
Mediana	32,1	20	
Mínimo-Máximo	0-100,0	0-100,0	
Dentes com PS ≥ 4 mm (%)			
Média±DP	42,3 ± 26,0	6,4 ± 12,6	<0,01
Mediana	39,2	0	
Mínimo-Máximo	0-100	0-78,6	
Dentes com NIC ≥ 5 mm (%)			
Média±DP	66,8 ± 24,0	25,3 ± 27,4	<0,01
Mediana	64,2	16,7	
Mínimo-Máximo	12,0-100,0	0-100,0	
Profundidade de sondagem (mm)			
Média±DP	2,8 ± 0,6	2,0 ± 0,4	<0,01
Mediana	2,7	2	
Mínimo-Máximo	1,6-5,1	1,2-3,5	
Nível de inserção clínica (mm)			
Média±DP	4,0 ± 1,2	2,6 ± 0,7	<0,01
Mediana	3,7	2,4	
Mínimo-Máximo	2,3-8,4	1,2-5,8	
Dentes presentes (n)			
Média±DP	13,2±5,8	12,9 ± 6,3	0,73
Mediana	13	12	
Mínimo-Máximo	4 - 27	4 - 28	
≥ 10 dentes	65 (69,1)	255 (59,7)	
< 10 dentes	29 (30,9)	172 (40,3)	0,08

*P = valor de p: nível de significância ≤ 0,05.

Tabela 04 – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) para a associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas (n=521). Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2011.

Modelos	OR	IC95%	p
Bruta	2,02	1,13 - 3,59	0,02
Ajustada*	2,24	1,24 - 4,06	0,01

* Ajuste para idade, hábito de fumar, última visita ao dentista e renda familiar

**P = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$.

Tabela 05 – Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança (IC 95%) para a associação entre osteoporose/osteopenia e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas estratificada pelo uso de medicação para osteoporose e dentes remanescentes (n=521). Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2011.

Modelos	Uso de medicação para osteoporose					
	Não (n=398)			Sim (n=123)		
	OR	IC95%	P**	OR	IC95%	P**
Bruto	2,34	1,25-4,35	0,007	1,30	0,27-6,30	0,75
Ajustado*	2,51	1,33-4,72	0,004	1,17	0,19-7,36	0,87
Modelos	Dentes remanescentes					
	< 10 dentes (n=201)			≥ 10 dentes (n=320)		
	OR	IC95%	P**	OR	IC95%	P**
Bruto	1,57	0,60-4,09	0,355	2,29	1,11-4,73	0,025
Ajustado*	1,73	0,64-4,66	0,276	2,50	1,18-5,27	0,016

*Ajuste para idade, hábito de fumar, última visita ao dentista e renda familiar

**P = valor de p: nível de significância $\leq 0,05$.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao investigar a existência de associação entre osteoporose/osteopenia e periodontite foram detectadas evidências que apontam em favor de uma associação positiva, de forma semelhante à maioria dos estudos antes realizados nessa temática.

Apesar das reconhecidas limitações metodológicas dos estudos revisados, nesse trabalho, a revisão sistemática e meta-análise representam uma síntese válida das evidências científicas, desde que, das bases de dados pesquisadas, não existem outros trabalhos dessa natureza sobre o tema, inclusive avaliando a escassa produção nacional e a qualidade metodológica dos estudos por meio de critérios pré-definidos. No Brasil, só muito recentemente essa literatura começou a ser demandada, e ainda de modo muito circunscrito à área odontológica, embora seja um tema de interesse da saúde pública, que merece um tratamento interdisciplinar. A constatação da quantidade insuficiente de estudos, tipo caso-controle ou de coorte/intervenção, para inclusão na meta-análise reforça ainda a justificativa apresentada para a realização desse estudo confirmatório, na tentativa de se avançar na produção do conhecimento na área.

Diante da complexidade de fatores interferentes na associação entre osteoporose e periodontite e dentro dos limites impostos pelos estudos caso-controle, buscou-se de modo exploratório avaliar os efeitos do uso de medicações para osteoporose e da perda dentária na magnitude dessa associação. A partir dessas análises exploratórias de subgrupo algumas hipóteses são levantadas para futuros aprofundamentos: a primeira, de que forte associação pode ser encontrada especialmente em indivíduos que não fazem uso de medicações que interferem na progressão da osteoporose; a segunda, de que esta associação só se apresenta em indivíduos que possuem uma quantidade mínima de dentes suficientes para avaliação periodontal dentro do rigor dos critérios diagnósticos requeridos para a faixa etária. Dessa forma, estudos prospectivos que avaliem com robustez o possível papel das medicações para osteoporose na condição periodontal são sugeridos, assim como estudos metodológicos que melhor investiguem o impacto da perda dentária na subestimação da doença periodontal nesses estudos de associação.

No entanto, os achados positivos aqui observados estão longe de ser considerados como definitivos no meio científico, mesmo que somem evidências para essa hipótese. Destaca-se a natureza descritiva e atemporal do estudo transversal que

fragilizam os resultados e a inferência imediata, e o caráter subjetivo de algumas questões relacionadas a potenciais fatores distais interferentes nesta associação como *tempo decorrido da última visita ao dentista e renda familiar*. Nesta investigação, em decorrência da faixa etária das mulheres, os casos de periodontite podem ter sido subestimados diante da perda dentária notória nesse subgrupo, observada especialmente entre indivíduos com menor renda. Essa precariedade da condição bucal nesse grupo investigado pode ainda ser constatada pelos 43% de mulheres não incluídas no estudo por ter menos de 04 dentes. E ainda, o 2º critério de maior exclusão no estudo foi a mulher apresentar diabetes, por ser um fator de risco estabelecido na literatura para a doença periodontal.

Como decorrência do local de busca dessas mulheres, um serviço de saúde filantrópico, com pelo menos 80% dos atendimentos prestados pelo Sistema Único de Saúde, a maioria das participantes apresentava baixo nível de escolaridade, limitando a avaliação dessa variável, *proxy* de condição socioeconômica, como potencial fator interferente nessa associação, e assim, conferindo à amostra uma relativa “homogeneidade”. No entanto, *última visita ao dentista* foi ajustada, por critérios teóricos, em todos os modelos propostos como forma de neutralizar efeitos residuais dessa natureza.

O projeto inicial da tese previa, além dos achados do estudo caso controle, os resultados da coorte dessas mulheres. No entanto, diante das perdas de seguimento e dificuldades metodológicas inerentes aos estudos longitudinais dinâmicos, a apresentação desses dados foi impossibilitada nesse momento limitando-se a linha de base desse estudo disposta no segundo artigo. Dessa forma, espera-se que, com dados desse estudo longitudinal em andamento, conclusões mais sólidas possam ser obtidas em futuro próximo.

Como avanços nesse estudo destacam-se os critérios robustos para a exposição (osteoporose) e para o desfecho periodontite, definidos pela OMS e Academia Americana de Periodontia, respectivamente, o que permite ao trabalho ganhar em comparabilidade internacional. Além disso, o critério para periodontite foi adotado pensando em um ponto de corte específico à faixa etária da amostra de estudo (mulheres com idade mínima de 50 anos), de forma a evitar os falsos positivos.

Em síntese, essa tese aponta no sentido de que a osteoporose/osteopenia e a periodontite estão associadas de alguma forma, ainda que essa inter-relação não tenha sido totalmente esclarecida. Assim, medidas de prevenção a essas doenças só teriam a

contribuir para redução de suas prevalências e efeitos (fraturas ósseas e perdas dentárias), a fim de alterar de imediato a realidade, independente dos potenciais determinantes. A elevação da carga de doença periodontal em presença da osteoporose demonstrada por essa investigação sugere ainda a necessidade de maior atenção à saúde a esse subgrupo populacional de mulheres pós-menopausadas.

REFERÊNCIAS

1. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10:259-64.
2. Mota MP, Figueiredo PA, Duarte JA. Teorias biológicas do envelhecimento *Rev Port Ciênc Desp* 2004; 4:81–110.
3. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva:WHO; 1994 (Technical reports series).
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>Censo 2010. Acesso em: 05/10/2011.
5. International Osteoporosis Foundation - IOF. Facts and statistics about osteoporosis and its impact. Disponível em: <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html>. Acesso em: 06/10/2011.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [homepage on the Internet]. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil- 2009. www.ibge.gov.br/home/estatistica/...socioasaude/2009/indicsaude.pdf. Acesso em: 05/10/2011.
7. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:S3-11.
8. Buttros Dde A, Nahas-Neto J, Nahas EA, Cangussu LM, Barral AB, Kawakami MS. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women from southeast Brazilian. *Rev Bras Ginecol Obstet (In Portuguese)* 2011;33:295-302.
9. Offenbacher S, Salvi GE, Beck JD, Williams RC. The design and implementation of trials of host modulation agents. *Ann Periodontol.* 1997;2:199-212.
10. Armitage CG. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4:1-6.
11. Page, RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):108-20.
12. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal disease. *Periodontol* 2000 2006;40:107-19.

13. Brasil, Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010. Pesquisa Nacional de Saúde Bucal 2010. Nota à Imprensa na íntegra. <http://dab.saude.gov.br/cnsb/sbbrasil/index.html>. Acesso em: 05/10/2011.
14. Brasil, Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2003: condições de saúde bucal da população brasileira 2002-2003: resultados principais. Brasília, DF; 2004.
15. Hugo FN, Hilgert JB, de Sousa Mda L, da Silva DD, Pucca GA Jr. Correlates of partial tooth loss and edentulism in the Brazilian elderly. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007;35:224-32.
16. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005;76:2116-24.
17. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:9-14.
18. Gomes-Filho IS, Passos Jde S, Cruz SS, Vianna MI, Cerqueira Ede M, Oliveira DC, et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol*. 2007;78:1731-40.
19. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. *J Dent Res* 2008; 87:323-7. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss.
20. Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, Karayiannis A, Tsiklakis K, Jacobs R, et al. Tooth loss and osteoporosis: The osteodent study. *J Clin Periodontol* 2009; 36:190-7.
21. Haas AN, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol* 2009;80:1380-7.
22. Renvert S, Berglund J, Persson RE, Persson GR. Osteoporosis and periodontitis in older subjects participating in the Swedish National Survey on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Acta Odontol Scand* 2011; 69(4):201-7.
23. Daltaban O, Saygun I, Bal B, Baloş K, Serdar M. Gingival crevicular fluid alkaline phosphatase levels in postmenopausal women: effects of phase I periodontal treatment. *J Periodontol*. 2006;77:67-72.

24. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492-8.
25. Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical "two-hit" model. *J Dent Res*. 2006;85:102-5.
26. Lener UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85:596-607.
27. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res*. 2011;46(1):97-104.
28. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70:823-828.
29. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993; 64:957-962.
30. von Wöwern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol*. 1994;65:1134-8.
31. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-45.
32. Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women : a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004;75:1579-85.
33. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villareal R, Yokoyama-Crothers N, Kardaris EE, Hauser J, Cohen S, Hildebolt CF. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1409-15.
34. Buencamino MC, Palomo L, Thacker HL. How menopause affects oral health, and what we can do about it. *Cleve Clin J Med* 2009;76:467-75.
35. Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontol* 2000 2007;44:29-43.

-
36. Edwards BJ, Migliorati CA. Osteoporosis and its implications for dental patients. *J Am Dent Assoc* 2008;139:545-52;
 37. Megson E, Kapellas K, Bartold PM. Relationship between periodontal disease and osteoporosis. *Int J Evid Based Healthc* 2010;8:129-39.
 38. Mafetano LR, Souza DM, Perozini C, Pallos D. Influência dos níveis de densitometria mineral óssea na perda óssea alveolar e parâmetros clínicos periodontais em mulheres na pós-menopausa. *Rev AMRIGS* 2007; 51: 280-4.
 39. Lopes FF, Loureiro FH, Alves CM, Pereira Ade F, Oliveira AE. Densidade mineral óssea sistêmica vs situação clínica periodontal: Estudo transversal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54:411-4.

APÊNDICE A – Questionário

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
NÚCLEO DE PESQUISA, PRÁTICA INTEGRADA E INVESTIGAÇÃO MULTIDISCIPLINAR
Questionário

IDENTIFICAÇÃO

Data do exame: ___/___/___ Nº: _____

Nome: _____

End. Res.: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP: _____ Estado: _____ Telefone _____ RG _____

Data/Nasc. ___/___/___ Idade ___anos e ___meses

Médico para contato(nome/ especialidade/tel): _____

Situação conjugal: 0 Solteira 1 Casada/União livre 2 Separada/divorciada 3 Viúva

FATORES BIOLÓGICOS:**Cor da pele (autoreferida):**

0 Negra 1 Branca 2 Parda 3 Amarela

Com quantos anos teve a 1ª menstruação (menarca)? ____

Com que idade parou de menstruar (menopausa)? ____

Há quanto tempo parou de menstruar? _____

Tipo de menopausa: 0 Natural 1 Cirúrgica

Paridade: 1 Nulípara (nunca teve filhos) Número de: Gestações ____Pariu ____ Aborto ____

Relato de doenças sistêmicas diagnosticadas:

0 Hiperparatireoidismo, 1 Osteodistrofia renal, 2 Doença de Paget, 3 Displasia fibrosa,

4 Osteomalácia, 5 Doença de Pyle, 6 Diabetes, 7 Doença cardíaca,

8 Problemas na tireóide, 9 Pressão alta, 10 Câncer,

11 Problemas gastrointestinais _____, 12 Doença renal, 13 Artrite,

14 Outros: _____

- História Médica:

Quando foi a última visita ginecológica? 0 menos de 01 ano, 1 entre 1 e dois anos, 2 mais de dois anos

Foi a 1ª vez que fez o exame de densitometria óssea ? 0 Não 1 Sim

Se **NÃO**, quantas vezes antes já fez esse exame? _____

Há quanto tempo fez o primeiro exame de densitometria? _____

Você utiliza algum tipo de medicamento? 0 Não 1 Sim

Se **SIM**: Qual medicamento? 1- _____ 2- _____ 3- _____

Para que usa o medicamento?: 1- _____ 2- _____ 3- _____

Há quanto tempo faz uso do medicamento: 1- _____ 2- _____ 3- _____

Frequência de uso do medicamento: 0 regular 1 eventual

Está fazendo uso de hormônios?

0 Não Se NÃO, já usou alguma vez? _____. Usou durante quanto tempo? _____. Parou de tomar há quanto tempo? _____

1 Sim - Se SIM, *Há quanto tempo faz uso?* _____ Nome da medicação _____

2 Vai iniciar

Está fazendo uso de suplemento de cálcio para os ossos?

0 Não Se NÃO, já usou alguma vez? _____. Usou durante quanto tempo? _____. Parou de tomar há quanto tempo? _____

1 Sim - Se SIM, *Há quanto tempo faz uso?* _____ Nome da medicação: _____

2 Vai iniciar

Já fez uso de anticoncepcional? 0 Não 1 Sim

Se **já usou anticoncepcional**, qual? _____ Quando parou de tomar? _____

Perdeu peso recentemente? 0 Não 1 Sim Se **SIM**: Quanto perdeu de peso? _____

Toma alguma suplemento vitamínico? 0 Não 1 Sim Se toma **SIM**: Qual vitamina? _____

Costuma sentir dores na coluna? 0 Não 1 Sim

Já fez alguma cirurgia óssea? 0 Não 1 Sim Se **SIM**: *Que tipo de cirurgia?* _____

Já sofreu alguma fratura após a menopausa? 0 Não 1 Sim

Se **SIM**: Em que região? _____

Como aconteceu a fratura? _____

Com relação à osteoporose:

Já ouviu falar? 0 Não 1 Sim *Através de quem ou do quê ouviu falar (amigos? Família? Médico? Meios de comunicação?)* _____

Na sua família existe algum caso de osteoporose? 0 Não 1 Sim

Se **SIM**, qual o seu grau de parentesco com essa (s) pessoa (s)? 0 mãe 1 pai 2 irmãos

3 avós 4 tios 5 primos 6 outro _____

ORGANIZAÇÃO DOS SISTEMAS DE SERVIÇOS DE SAÚDE:

a) Assistência odontológica

Quando foi a última visita ao dentista? 0 nunca foi; 1 menos de 1 ano; 2 de 1 a menos de 2 anos; 3 de 2 a 3 anos; 4 mais de 3 anos

Se **Já Foi Ao Dentista**:

Tipo de assistência odontológica: 0 Plano de saúde 1 Posto de saúde 2 Particular

Recebeu alguma orientação no dentista sobre higiene da boca? 0 Não 1 Sim

Orientou sobre como escovar? 0 Não 1 Sim; sobre o tipo de escova? 0 Não 1 Sim;

sobre o creme dental? 0 Não 1 Sim; sobre quando escovar? 0 Não 1 Sim;

sobre o uso de fio dental? 0 Não 1 Sim; sobre o consumo de açúcar? 0 Não 1 Sim

Qual foi o último tratamento odontológico realizado (restauração? Limpeza? Canal? Prótese? Aparelho ortodôntico?) _____

Já fez alguma vez tratamento de gengiva? 0 Não 1 Sim

Há quanto tempo? _____

Você consulta periodicamente o dentista? 0 Não 1 Sim

Se **SIM**, com que frequência vai ao dentista? 0 De 6 em 6 meses; 1 Uma vez ao ano; 2 duas ou mais vezes ao ano

Já perdeu algum dente? 0 Não 1 Sim

Se **SIM**: Por quê? 0 Cárie 1 Trauma 2 Piorrêia 3 Indicação de ortodontista 4 Outro:

Há quanto tempo perdeu o(s) dente(s)? _____

FATORES AMBIENTAIS:

A) Você Trabalha?:

0 Nunca trabalhou

1 Sim, **Trabalho atualmente** (formal/informal): Qual a sua ocupação? _____ Há quanto tempo realiza essa atividade atual: 0 menos de 01 ano, 1 de 1 a 5 anos, 2 mais de 5 anos Trabalha semanalmente? 0 Não 1 Sim Qual a carga horária semanal? _____

2 Estou **desempregada**: Por quê: 0 foi demitido 1 pediu demissão Há quanto tempo está desempregado? _____ Qual foi a sua última ocupação?: _____

3 Sou **Aposentada**: Motivo: por tempo de serviço por invalidez
Há quanto tempo está aposentada? _____

B) Renda:

Qual a sua Renda própria mensal?: 0 Não possui 1 _____ SM

Se possui renda própria, qual a fonte: 0 Trabalho formal 1 Trabalho informal 2 Aposentadoria 3 Pensão 4 Outro: _____

Qual a Renda familiar: 0 < 1 salário mínimo; 1 de 1 a 3 salários mínimos 2 > 3 salários mínimos

C) Escolaridade: 0 analfabeto, 1 ensino fundamental completo, 2 ensino fundamental incompleto, 3 ensino médio completo, 4 ensino médio incompleto, 5 ensino superior completo, 6 ensino superior incompleto, 7 pós-graduado

D) Número de pessoas morando na mesma casa (incluindo entrevistada): _____

ESTILO DE VIDA:

A) Hábito de fumar

0 Não fumante 1 Fumante 2 Ex-fumante

Se **FUMANTE**: Tipo de fumo: 0 cigarro 1 cigarro de palha 2 fumo de corda 3 cachimbo 4 outros _____

Quanto fuma por dia? 0 De 01 a 05 cigarros/dia; 1 De 06 a 10 cigarros/dia; 2 De 11 a 20 cigarros/dia; 3 Mais de 20/dia

Há quanto tempo fuma? ____ Dias Meses Anos

Obs.: _____

Se **EX-FUMANTE**: Por que parou de fumar? _____

Fumou durante quantos anos? ____ Há quanto tempo está sem fumar?: ____ Dias Meses Anos

Qual era o Tipo de fumo: 0 cigarro 1 cigarro de palha 2 fumo de corda 3 cachimbo 4 outros _____

Quanto fumava por dia? 0 De 01 a 05/dia; 1 De 06 a 10/dia; 2 De 11 a 20/dia; 3 Mais de 20/dia

Obs.: _____

B) Consumo de Bebidas Alcoólicas:

0 Nunca consumiu 1 Consome 2 Já consumiu

Se **CONSUME BEBIDA**, faz uso de bebida alcoólica com que frequência: 0 Diariamente,

1 2 a 3 x/sem, 2 1x sem, 3 1 x/mês, 4 Ocasionalmente

Quantidade de bebida ingerida/dia: _____(copos)

Que tipo de bebida mais consome? 0 Cachaça, 1 Cerveja, 2 Vinho, 3 Whisky,

4 Conhaque, 5 Outras _____

Consome bebidas alcoólicas há quanto tempo? 0 Menos de 06 meses,

1 De 06 meses a < 01 ano, 2 Entre 01 e < 05 anos, 3 Entre 05 e < 10 anos, 4 Mais de 10 anos

Se **JÁ CONSUMIU**, quanto tempo está sem beber? ____ Dias Meses Anos

Bebeu durante quanto tempo? 0 Menos de 06 meses, 1 De 06 meses a < 01 ano, 2 Entre 01 e < 05 anos, 3 Entre 05 e < 10 anos, 4 Mais de 10 anos

Quantidade de bebida ingerida/dia: _____

Que tipo de bebida mais consumia? 0 Cachaça, 1 Cerveja, 2 Vinho, 3 Whisky,

4 Conhaque, 5 Outras _____

Com que frequência consumia?: 0 Diariamente, 1 2 a 3 x/sem, 2 1x sem, 3 1 x/mês, 4 Ocasionalmente

Obs.: _____

F) Cuidados com Higiene Bucal

Quantas vezes escova seus dentes por dia? 0 nenhuma, 1 1 vez/dia, 2 2 ou mais vezes/dia

Usa fio dental? 0 Não 1 Sim Se SIM: Com que frequência? _____

Fica caro no seu orçamento a compra de escova e fio dental? 0 Não 1 Sim

G) Atividades Físicas:

Faz atividade física? 0 Nunca fez 1 Sim, 2 Já fez

Se **FAZ ATIV FÍSICA**: Qual? _____ Há quanto tempo (anos)? _____

Frequência de exercícios: 0 uma vez/semana, 1 2 a 3 vezes/semana, 2 mais de 3 vezes/semana

Duração de exercícios/sessão(minutos): _____

Se **JÁ FEZ ATIV FÍSICA**: Qual? _____ Durante quanto tempo fez atividade física (anos)? _____

Frequência de exercícios: 0 uma vez/semana, 1 2 a 3 vezes/semana, 2 mais de 3 vezes/semana

**APÊNDICE B-
FICHA DE EXAME CLINICO**

Nº

Data de coleta

Nome:

Diagnóstico da doença periodontal:

Data de nascimento

Idade A M

Idade aprox em anos

DENTE	E	IR-H						Profundidade de Sondagem						Índice de Sangramento						NIC						IP			
		disto-v	médio-v	mésio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	disto-v	médio-v	mésio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	disto-v	médio-v	mésio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	disto-v	médio-v	mésio-v	disto-l	médio-l	mesio-l	V	L	M	D
18																													
17																													
16																													
15																													
14																													
13																													
12																													
11																													
21																													
22																													
23																													
24																													
25																													
26																													
27																													
28																													
38																													
37																													
36																													
35																													
34																													
33																													
32																													
31																													
41																													
42																													
43																													
44																													
45																													
46																													
47																													
48																													

Nomenclatura dentária segundo o sistema FDI.

Nota: A aproximação da idade segue o seguinte critério: até 6 meses aproxima para a idade anterior; acima de 6 meses aproxima para a idade seguinte.

E: existência de dentes: 0= presente; 1= ausente

IR-H: índice de recessão ou hiperplasia (mm)

Profundidade de sondagem nas faces disto-vestibular, médio-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e méso-lingual (mm)

Índice de sangramento nas faces disto-vestibular, médio-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e méso-lingual : 0=ausente; 1=presente

NIC: nível de inserção clínica nas facesdisto-vestibular, médio-vestibular, méso-vestibular, disto-lingual, médio-lingual e méso-lingual (mm)

IP: índice de placa nas faces vestibular, lingual, mesial e distal: 0=ausente; 1=presente

ANEXO A -



**FUNDAÇÃO BAHIANA PARA DESENVOLVIMENTO DAS CIÊNCIAS
ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

CEP – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

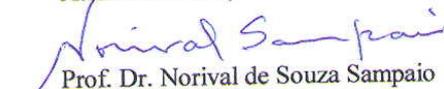
Salvador, 29 de junho de 2005.

Senhora Mestranda,

Passo às suas mãos o teor do Parecer nº 47/2005 do CEP-Comitê de Ética em Pesquisa da FBDC-Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, referente ao Protocolo de Pesquisa intitulado: “Osteoporose e Doença Periodontal em Mulheres Pós-menopausadas”, da autoria de V.Sa. , tendo como orientadores, os Professores Doutores Isaac Suzart Gomes Filho e Denise Cerqueira Oliveira.

O supracitado Protocolo de Pesquisa foi julgado e **APROVADO**, na Reunião Plenária do CEP-FBDC, no dia 27.06.2005.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Norival de Souza Sampaio
Coordenador do CEP-FBDC

Ilma. Sra.
MESTRANDA JOHELLE DE SANTANA PASSOS
Universidade de Feira de Santana
Avenida Universitária, Km 3 – BR 116
CEP.44.100.000 – Feira de Santan-Bahia

ANEXO B -

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / CEP-UEFS**

Av. Transnordestina, S/N – Novo Horizonte - Módulo I – 44.036-900 – Feira de Santana-BA
Fone: (75) 224-8124 E-mail: cep.uefs@yahoo.com.br

Feira de Santana, 22 de dezembro de 2009.
O f. CEP-UEFS nº 322/2009.

Senhor(a) Pesquisador(a): Isaac Suzart Gomes Filho

Tenho muita satisfação em informar-lhe que o atendimento às pendências referentes ao seu Projeto de Pesquisa intitulado **“Avaliação longitudinal entre osteoporose e doença periodontal em mulheres pós-menopausadas”**, registrado sob **Protocolo N.º 199/2009 (CAAE 0207.0.059.000-09)**, satisfaz às exigências da *Res. 196/96*. Assim, seu projeto foi **Aprovado** podendo ser iniciada a coleta de dados com os sujeitos da pesquisa conforme orienta o *Cap. IX.2, alínea a – Res. 196/96*.

Na oportunidade informo que qualquer modificação feita no projeto, após aprovação pelo CEP, deverá ser imediatamente comunicada ao Comitê, conforme orienta a *Res. 196/96, Cap. IX.2, alínea b*.

Relembro que conforme instrui a *Res. 196/96, Cap. IX.2, alínea c*, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída.

Em nome dos membros do CEP-UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano **(18/12/2010)** este CEP aguardará o recebimento do seu relatório.

Atenciosamente,


Maria Ângela Alves do Nascimento
Coordenadora do CEP-UEFS