

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DANIELA CIA PENONI

“COMPARAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS
PERIODONTAIS DE IDOSAS COM E SEM OSTEOPOROSE”

RIO DE JANEIRO

2015



DANIELA CIA PENONI

“COMPARAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS
PERIODONTAIS DE IDOSAS COM E SEM OSTEOPOROSE”

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Curso de Pós-Graduação em Odontologia
(Periodontia), Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio de
Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do Grau de Mestre
em Odontologia (Periodontia).

Orientadoras
Anna Thereza Thomé Leão
Sandra Regina Torres

RIO DE JANEIRO

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Penoni, Daniela Cia.

Comparação entre parâmetros clínicos periodontais de idosas com e sem osteoporose / Daniela Cia Penoni.– Rio de Janeiro: UFRJ/FO, 2015.

xiv, 68f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Anna Thereza Thomé Leão e Sandra Regina Torres.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / FO- Programa Pós-Graduação em Odontologia, Periodontia, 2015.

Referências bibliográficas: f. 49-54.

1. Periodontite – epidemiologia. 2. Periodontite - etiologia. 3. Osteoporose - complicações. 4. Deficiência de Vitamina D – complicações. 5. Difosfonatos. 6. Estudos de Casos e Controles. 7. Mulheres. 8. Idoso. 9. Periodontite - Tese. I. Leão, Anna Thereza Thomé. II. Torres, Sandra Regina. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro/FO - Programa Pós-Graduação em Odontologia, Periodontia. IV. Título.

DANIELA CIA PENONI

COMPARAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS DE IDOSAS
COM E SEM OSTEOPOROSE

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (Periodontia), Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Odontologia (Periodontia).

Aprovada em _____

Prof^a. Dra. Anna Thereza Thomé Leão, Doutora, UFRJ

Prof^a. Dra. Sandra Regina Torres, Doutora, UFRJ

Prof. Dr. Eduardo Jorge Feres Filho (presidente da banca), Doutor, UFRJ

Prof^a. Dra. Maria Lúcia Fleiuss de Farias, Doutora, UFRJ

Prof. Dr. Jonatas Caldeira Esteves, Doutor, UFRJ

Aos meus pais, meus heróis, Edivaldo e Rosa, Pai, exemplo de integridade e sabedoria, pesquisador que fez diferença muito além da Agronomia: em nossa casa sempre nos incentivou e ensinou o amor pelo estudo e o respeito ao próximo. O senhor é um livro para mim, e eu me orgulho por ser sua filha.

Mãe, meu braço-direito, sempre disposta, superando qualquer desafio para se fazer presente. Diariamente se preocupou comigo e cuidou da minha casa, da minha roupa, alimentação, em todos os momentos, mesmo morando longe do Rio.

Ao meu marido e amigo, Máσιο, Máσιο, o grande amor da minha vida. Obrigada não só por entender meus períodos de ausência e ansiedade, mas por me ajudar, animar e trabalhar tanto por mim, sem nunca reclamar, revendo meus slides, formatações, tabelas, cuidando das crianças, preparando nossos lanches etc. Agradeço ouvir tanta ideia sobre pesquisas “fazendo de conta” que estava entendendo tudo. Agradeço porque você é o homem de Deus pra mim, e somos um desde nossa adolescência.

e aos meus amados filhos, Allegra e Matheus, Allegra, você não só me faz alegre, mas alegre com dois “Ls”. Matheus, você é o dom, o presente de Deus para completar nossa família. A risada de vocês me encoraja e me completa. Meus filhos são a razão.

Eu, sem minha família, não sou.

Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus: "Louvado seja o nome de Deus para todo o sempre; porque Dele é a sabedoria e a força. Ele dá sabedoria e ciência aos entendidos, revela o profundo e o escondido, e com Ele mora a luz" (Daniel 2: 20-22).

Às minhas orientadoras, Professoras Anna Thereza e Sandra, que são profissionais exemplares, dedicadas ao extremo, amantes da ciência. Anna, sua doçura, sabedoria abrangente e empenho foram imprescindíveis para a realização deste trabalho. Obrigada por cuidar de mim! Sandra, sua praticidade, facilidade de ordenar ideias, de elaborar textos, me fizeram aprender muito! Eu me lembro de uma reunião em que as duas falavam sobre seus filhos, de como os educaram e incentivaram a irem além. Não foram apenas seus filhos: vocês esticaram minhas asas e me fizeram voar também!

Ao Professor Eduardo Jorge Feres Filho, agradeço os conhecimentos preciosos sempre compartilhados, a inteligência privilegiada, a postura íntegra como cientista e o que mãos tão habilidosas me mostraram. Minha admiração pelo senhor!

Ao Professor Carmelo Sansone, pelos ensinamentos clínicos na área da Periodontia, pela organização dos nossos tão edificantes seminários, e por me receber tão bem no curso!

À Professora Maria Cynésia, agradeço me ensinar sobre docência e bioética, e o entusiasmo com que encara a vida acadêmica, procurando sempre fazer o melhor.

À Professora Ana Paula Colombo, pelos ensinamentos na área de Microbiologia e de Análise de Dados, tão preciosos para nossa formação, e pelo vigor como pesquisadora e professora.

Ao Professor Jônatas Caldeira Esteves, cirurgião que, em pouco tempo nesta Universidade, já nos acrescentou muito e estendeu ensinamentos à Periodontia!

Ao Professor Ricardo Lima, agradeço a orientação e exemplo durante as cirurgias na clínica.

À Professora Maria Lúcia Fleiuss de Farias, agradeço a colaboração que nos foi dada, a forma solícita com que me recebeu e as brilhantes sugestões que fizeram a total diferença neste trabalho.

Ao Professor Ronir Raggio Luiz, agradeço pela orientação na parte da análise estatística.

Aos amigos que fiz durante a pós-graduação, Fátima Resende, Lívia Borges, Marcelo Marinho, Mariana Vasconcelos, Laís Spindola, Luíza Seabra, Monique Rodrigues, Juliana

Llopes, Victor Varela, Nilo Chavarry, Édila Feitosa, Mariana Fampa, Cristine Amaral e Davi Barbirato, obrigada pelo carinho, pelos momentos de desabafo e, sobretudo, pela amizade. Vocês me acrescentam muito! Que bom tê-los em minha história de vida!

À Capitão-de-Mar-e-Guerra (CD) Helena Rosa Campos Habang, que foi a grande incentivadora desse mestrado, e que viu em mim o potencial para realizá-lo, fazendo-me acreditar que eu seria capaz.

Ao Capitão-de-Fragata (CD) Maurício Pereira Lopes, que sempre me encorajou e me trouxe palavras de ânimo. O senhor não é um chefe, é um líder!

À Capitão-de Corveta (Md) Tatiana Melo Fernandes, que me abriu as portas da Reumatologia: estar presente em sua clínica não foi apenas fundamental para a pesquisa, mas me trouxe uma edificação pessoal valiosa!

Aos meus amigos das clínicas de Periodontia da Odontoclínica Central da Marinha, da Reumatologia e da Escola de Saúde do Hospital Naval Marcílio Dias, agradeço os momentos de trabalho e descontração.

À Capitão-Tenente (CD) Meyrelane, minha amiga fiel, obrigada por existir em minha vida!

À Marinha do Brasil, por me conceder o precioso período para realização do mestrado na UFRJ. Isso tem um valor inestimável, além de ser a realização de um grande sonho.

À Cíntia Marques Sperduto, minha aluna de iniciação científica, que dedicou-se ao trabalho minucioso de me ajudar em construir o banco de dados.

À Marinéia, Angelina, Arlene, Sr. Oswaldo, Beto, S. Lucindo, por se dedicarem e torcerem por todos nós, alunos, e nos enriquecerem com um simples sorriso.

Aos meus familiares: sogros, irmãs, cunhados e sobrinhos, que trazem plenitude a minha vida.

Às pacientes que participaram deste estudo, que me fizeram rir e chorar com suas histórias de vida. Foi uma experiência transformadora e inesquecível. Como aprendi com cada uma delas!

"Onde há necessidade e suas possibilidades cruzam, aí está sua missão"

Aristóteles

“ Os que esperam no Senhor renovarão as suas forças, subirão com asas como águias,
correrão e não se cansarão, caminharão e não se fatigarão.”

Isaías 40:31

RESUMO

PENONI, Daniela Cia. **Comparação entre parâmetros clínicos periodontais de idosas com e sem osteoporose.** Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

A associação entre a osteoporose e a doença periodontal ainda não é evidente e os resultados obtidos em estudos sobre o tema se mostraram controversos. O objetivo desse estudo foi comparar os parâmetros clínicos periodontais de idosas com e sem osteoporose, a fim de testar a hipótese de que existe uma maior prevalência e gravidade de periodontite crônica nas mulheres com osteoporose. Além disso, um segundo objetivo foi verificar se a medicação para osteoporose e o status sérico da vitamina D poderiam influenciar nesses resultados. Neste estudo transversal, 134 idosas, 48 com densidade mineral óssea (DMO) normal e 86 com osteoporose, foram selecionadas dentre 1266 indivíduos que realizaram exame de densitometria óssea da coluna lombar e fêmur proximal usando absorciometria de Raios-X de dupla energia. Foram coletados dados sócio-demográficos e realizada avaliação periodontal completa. Níveis séricos de 25 (OH) vitamina D foram mensurados por quimioluminescência. Mulheres com osteoporose apresentaram maior frequência de níveis de inserção clínica $\geq 6\text{mm}$ ($p = 0.003$) e recessão gengival $\geq 3\text{mm}$ ($p = 0.002$) do que mulheres com DMO normal, além de terem tido mais que o dobro de chance de apresentar periodontite crônica avançada (odds ratio (OR) = 2.49, 95% CI [1.14 to 5.43], $p = 0.020$). No grupo da osteoporose, as que não eram tratadas para esta condição apresentaram maior chance de ter periodontite crônica (OR= 3,16, 95% CI [1,28-7,82], $p = 0,011$) do que as que usavam bisfosfonatos (OR= 2,04, 95% CI [0,85-4,89], $p = 0,109$). Dentre as idosas que apresentavam baixos níveis de vitamina D, aquelas com osteoporose apresentaram maior chance de apresentar periodontite avançada do que aqueles com DMO normal (OR = 3.34, 95% CI [1.12 a 10.04], $p = 0.027$), mas a associação entre os níveis de vitamina D e osteoporose não foi estatisticamente significativa após o ajuste ($p = 0,198$).

Em suma, idosas com osteoporose tiveram mais que o dobro de chance de apresentar periodontite crônica avançada do que idosas com DMO normal. Os efeitos negativos da osteoporose na condição periodontal foram minimizados com uso de medicação para tratamento da osteoporose.

Palavras-chave: periodontite; osteoporose; idoso; densidade óssea; bisfosfonatos; vitamina D.

ABSTRACT

PENONI, Daniela Cia. **A comparison between clinical periodontal parameters of elderly women with and without osteoporosis.** Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

The association between osteoporosis and periodontal disease is still with conflicting results being obtained for the corresponding studies conducted so far. The objective of this study was to compare the clinical periodontal parameters of elderly women with osteoporosis or not, in order to test the hypothesis that there is an increased prevalence and severity of chronic periodontitis in osteoporotic ones. In addition, a second objective was to investigate whether medication for osteoporosis and serum vitamin D status could affect these results. In this cross-sectional study, 134 elderly women, 48 with normal bone mineral density (BMD) and 86 with osteoporosis, were selected among 1266 subjects evaluated for lumbar spine and proximal femur BMD using dual energy x-ray absorptiometry. Socio-demographic characteristics and complete periodontal examination were recorded, and serum 25-hydroxyvitamin D levels were measured by chemiluminescence. Women with osteoporosis presented a higher frequency of sites with clinical attachment level ≥ 6 mm ($p = 0.003$) and gingival recession ≥ 3 mm ($p = 0.002$) than those with normal BMD, and were more than twice as likely to present severe periodontitis (odds ratio (OR) = 2.49, 95% CI [1.14 to 5.43], $p = 0.020$). Osteoporotic women who were not treated for the condition had more chance to present severe periodontitis (OR = 3.16, 95% CI [1.28 to 7.82], $p = 0.011$) than those who did use bisphosphonates (OR= 2.04, 95% CI [0.85 to 4.89], $p = 0.109$). Among the participants who presented low levels of vitamin D, those with osteoporosis exhibited greater chance to present severe periodontitis than those with normal BMD (OR = 3.34, 95% CI [1.12 to 10.04], $p = 0.027$), but the association between vitamin D levels and osteoporosis was not statistically significant after adjustment ($p = 0.198$).

In conclusion, elderly women with osteoporosis had a greater chance to present periodontitis, with higher severity than those with normal BMD. The negative effects of osteoporosis on periodontal status were minimized with medication for treatment of osteoporosis.

Keywords: periodontitis; osteoporosis; elderly; bone density; bisphosphonates; vitamin D.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Procedimento de sondagem para obter os parâmetros clínicos periodontais.....	6
Figure 1. Flow chart of the sample selection.....	30

LISTA DE TABELAS

Table 1 Sociodemographics and clinical data of the study participants according to groups.....	31
Table 2 Clinical periodontal parameters of the elderly women in the study, according to bone mineral density status, including the subgroups of treated and non-treated women with osteoporosis.....	33
Table 3 Odds ratio (OR) and confidence interval for the association between periodontitis and osteoporosis in the studied elderly women, according to antiosteoporosis treatment.....	34
Table 4 Odds ratio (OR) and confidence interval for the association between periodontitis and osteoporosis in the 87 subjects who presented low levels of vitamin D..	35
Table 5. Univariate and multivariate regression analysis for periodontitis in the 113 participants who had serum dosages of 25(OH)D.....	35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACOA - Altura da Crista Óssea Alveolar
BFs - Bisfosfonatos
BPs - do inglês, Bisphosphonates
BMD – do inglês, Bone Mineral Density
BMI – do inglês, Body Mass Index
BOP – do inglês, Bleeding on Probing
CAL – do inglês, Clinical Attachment Level
CI – do inglês, Confidence Interval
DMO - Densidade Mineral Óssea
DP - Desvio-padrão
DXA - Densitometria Óssea (absorciometria de Raios-X de dupla energia)
FRAX® - do inglês, Fracture Risk Algorithm
GR- do inglês, Gingival Recession
HNMD- Hospital Naval Marcílio Dias
Il – interleucina
IOF – do inglês, International Osteoporosis Foundation
IMC - Índice de Massa Corporal
ISS - Índice de Sangramento à Sondagem
JCE - Junção Cimento-Esmalte
NCI - Nível Clínico de Inserção
NOF- do inglês, National Osteoporosis Foundation
OCM - Odontoclínica Central da Marinha
(OH)D- Hidroxivitamina D
OMS- Organização Mundial da Saúde
ONJ – do inglês, Osteonecrosis of the Jaw
OPG – Osteoprotegerina
OR – *Odds ratio*
PBS - Profundidade de Bolsa à Sondagem
PD – do inglês, Probing Depth
PI – do inglês, Plaque Index
PTH - Paratormônio
RANK - Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa- β
RANKL - ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa- β
RG - Recessão Gengival
SD – do inglês, standard deviation
SPSS- do inglês, Statistical Package for the Social Sciences
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF - Fator de Necrose Tumoral
WHO – do inglês, World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO	ix
ABSTRACT	x
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	xi
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações sobre a osteoporose	1
1.2 Diagnóstico da osteoporose	3
1.3 Tratamento da osteoporose	4
1.4 Diagnóstico clínico da periodontite crônica	5
1.5 A associação osteoporose- doença periodontal	6
2 OBJETIVOS	9
3 DELINEAMENTO DA PESQUISA	10
4. ARTIGOS SUBMETIDOS	11
4.1 ARTIGO 1	12
4.2 ARTIGO 2	23
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
APÊNDICES	56
ANEXOS	64

INTRODUÇÃO

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que resulta no aumento da fragilidade óssea e na susceptibilidade a fraturas (Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis, 1993). A deficiência estrogênica tem sido considerada o fator fundamental para desenvolvimento da osteoporose involutiva (Riggs, Khosla e Melton, 1998), principalmente na senilidade (Khosla, Melton e Riggs, 2011). As modificações ósseas resultantes da osteoporose podem, potencialmente, agravar a doença periodontal (Esfahanian e Shamami, 2012; Guiglia *et al.*, 2013).

A periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte do dente em resposta ao biofilme periodontopatogênico. É caracterizada pela reabsorção do osso alveolar e perda e inserção ao dente (Armitage e Robertson, 2009). Discutir fatores de risco para a ocorrência dessa doença tem sido o foco da epidemiologia periodontal mundial nos últimos anos (Dye, 2012).

Sabendo-se que a periodontite e a osteoporose são doenças em que ocorre reabsorção óssea e que os fatores de risco para osteoporose incluem fatores de risco associados ao avanço da doença periodontal, tem-se sugerido que a osteoporose pode ser um fator associado à progressão da doença periodontal (Tezal *et al.*, 2000; Gomes-Filho *et al.*, 2013; Passos *et al.*, 2013). Porém, demonstrar a associação entre ambas as doenças é complexo porque são multifatoriais e compartilham de mecanismos comuns (Kobayashi *et al.*, 2012; Milica *et al.*, 2012). Estudos que utilizaram critérios clínicos para diagnosticar periodontite mostram controvérsias quanto a associação desta doença com a osteoporose (Weyant *et al.*, 1999; Al Habashneh *et al.*, 2010; Marjanovic *et al.*, 2013; Moeintaghavi *et al.*, 2013).

1.1 Considerações sobre a osteoporose

Após atingir o pico de massa óssea na idade adulta-jovem, a densidade mineral óssea (DMO) mantém-se relativamente constante. Nas mulheres, após a menopausa, ocorre perda acelerada principalmente do osso trabecular, em 20-30%, e de osso cortical em 5-10%. Esta perda diminui após cerca de uma década e desaparece após 15-20 anos, quando, então, a fase lenta de perda de massa óssea torna-se dominante durante o resto da vida e envolve perda tanto do osso trabecular como do cortical, associados à restrição de estrogênio sobre células ósseas (Riggs, Khosla e Melton, 1998; Khosla, Melton e Riggs, 2011).

Dados do National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008 (NHANES) mostraram uma estimativa de 49% dos americanos com mais de 50 anos com osteopenia, e 9% com osteoporose. Isso corresponde a uma população de cerca de 5 milhões de pessoas com osteoporose, e 34 milhões com osteopenia nos EUA (Looker *et al.*, 2012). Na Europa, foi estimado que 21% das mulheres e 6% dos homens de 50-84 anos tenham osteoporose, afetando 27,6 milhões de pessoas em 2010 (Hernlund *et al.*, 2013).

Por isso, tem sido considerada uma grave epidemia mundial (Cauley *et al.*, 2011). As principais manifestações clínicas da osteoporose são as fraturas, que têm grande importância também na sociedade brasileira, considerando o seu envelhecimento progressivo, o que gera graves consequências físicas, financeiras e psicossociais, afetando indivíduo, a família e a comunidade (Pinto Neto *et al.*, 2002). Estima-se que uma em cada duas mulheres caucasianas e, aproximadamente, um em cada cinco homens experimentarão uma fratura relacionada à osteoporose em algum momento de sua vida (NOF, 2013). Após 12 meses de fraturas femurais, a mortalidade atinge 21,5% a 30% dos indivíduos, geralmente devido a suas complicações, com elevada taxa de incapacidade física, deterioração da qualidade de vida e grande impacto sobre o sistema de saúde (Pinheiro Mde e Eis, 2010).

Dados do Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS) revelaram que, se for adotada a definição na qual o diagnóstico de osteoporose estabelecida pode ser determinado pela presença de fraturas de baixo impacto, estima-se uma frequência de pelo menos, 12,8% de osteoporose nos homens e 15,1% nas mulheres. Os principais locais de fratura por baixo impacto encontrados na população brasileira foram o antebraço distal (30%), fêmur (12%), úmero (8%), costelas (6%) e (vértebras 4%). Cerca de 70% das mulheres e 85% dos homens que tiveram fraturas desconheciam o diagnóstico da osteoporose como doença geradora da fragilidade óssea (Pinheiro *et al.*, 2010).

Em 1990, os custos anuais diretos e indiretos com fratura de quadril, em todo o mundo, foram estimados em 34,8 bilhões de dólares, e espera-se aumentar substancialmente nos próximos 50 anos, já que a população global está vivendo por mais tempo e assumindo um estilo de vida que predispõe a um risco aumentado de fratura (Harvey, Dennison e Cooper, 2010).

A osteoporose é uma doença prevenível e tratável mas, por não apresentar sinais de alerta prévios à ocorrência de fraturas, muitas pessoas não são diagnosticadas a tempo de receber terapia efetiva durante a fase inicial da doença (NOF, 2013).

A medicina tem potencializado a prevenção e o tratamento da osteoporose educando mulheres sobre riscos à saúde óssea após a menopausa. Os periodontistas também podem prestar um serviço importante para essas mulheres, proporcionando-lhes uma maior consciência da sua condição de saúde bucal, e educando-as sobre os possíveis riscos relacionados entre esta e a osteoporose (Palomo *et al.*, 2013).

1.2 Diagnóstico da osteoporose

A densitometria óssea é hoje o exame de referência para o diagnóstico da osteoporose. É realizada por técnica de absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) e fornece valores reprodutíveis em sítios importantes de fraturas associadas à osteoporose. O diagnóstico densitométrico da osteoporose é realizado pela avaliação da coluna lombar, do fêmur proximal, (colo femoral e/ou fêmur total) e antebraço, segundo os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Pode ser usada para medir a DMO na coluna vertebral, quadril e pulso, que são os sítios mais comuns para fraturas osteoporóticas (Kanis, 1994; Kanis *et al.*, 2013).

Os resultados de densitometria óssea são apresentados através de:

1. Valores absolutos

Os valores absolutos (DMO em g/cm²) são importantes, pois são os utilizados para monitorar as mudanças da DMO ao longo do tempo;

2. T-Score

Os critérios da OMS, de 1994, determinam que o diagnóstico de osteoporose pode ser feito em mulheres menopausadas e homens com idade ≥ 50 anos, se houver um T-score igual ou inferior a -2,5 em qualquer um dos seguintes sítios ósseos, mesmo na ausência de histórico de fratura osteoporótica: fêmur proximal (colo femoral e fêmur total, com predomínio de osso cortical), coluna lombar (L1-L4, com predomínio de osso trabecular) e rádio 33% (diáfise do rádio, com predomínio de osso cortical). O T-score é calculado em

desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens (Kanis, 1994).

Assim, conforme explicitado abaixo:

– até -1,0 DP : normal

– de -1,1 a -2,4 DP : osteopenia

– abaixo de -2,5 DP : osteoporose (ou seja, a densidade mineral óssea apresenta um desvio-padrão (SD) de 2,5 ou mais abaixo da média)

– abaixo de -2,5 DP na presença de fratura : osteoporose estabelecida

Geralmente a osteoporose é pouco sintomática, e às vezes só se manifesta por uma fratura. Independentemente do resultado densitométrico, fraturas vertebrais são sinais de qualidade e força óssea diminuídas, e seu diagnóstico é consistente com osteoporose, mesmo na ausência do diagnóstico densitométrico. A história médica proverá informações valiosas sobre fatores que podem influenciar na DMO e na qualidade do osso, como idade, fratura prévia por fragilidade, tabagismo, uso crônico de corticoides (≥ 5 mg de prednisolona diariamente ou o equivalente por 3 ou mais meses), uso frequente de bebida alcoólica (mais que 3 doses diárias), atividade física e outros (Kanis *et al.*, 2013). Havendo disponibilidade, pode-se usar a ferramenta FRAX[®] (Fracture Risk Algorithm), disponível no site www.shef.ac.uk/frax, desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para calcular a probabilidade de ocorrer fratura de quadril e fratura osteoporótica maior nos 10 anos seguintes (Kanis *et al.*, 2013)

1.3 Tratamento da osteoporose

Com respeito ao tratamento da osteoporose encontram-se várias opções farmacológicas, frequentemente utilizadas em associação ao cálcio e vitamina D.

A vitamina D tem benefícios tanto esqueléticos quanto extra-esqueléticos (Holick *et al.*, 2011). Sua insuficiência tem efeitos conhecidos diretos sobre o osso, com consequências prejudiciais sobre a saúde. Em mulheres idosas ou na pós-menopausa, pode agravar a osteoporose (Rizzoli *et al.*, 2013). Recomenda-se uma dose diária de 800 – 1000 UI de vitamina D para adultos de 50 anos ou mais. Os suplementos devem ser sugeridos se a dieta, por si só, não fornecer o recomendado na ingestão diária (Kanis *et al.*, 2013; NOF, 2013).

Observou-se que a suplementação de cálcio e vitamina D pode melhorar a saúde periodontal, bem como a DMO da mandíbula, além de inibir a reabsorção óssea alveolar (Hildebolt *et al.*, 2004). Características de melhor saúde periodontal, como menores profundidade de bolsa à sondagem, sangramento à sondagem, índice gengival, envolvimento de furca, perda de inserção e perda da altura da crista óssea alveolar, foram observadas em grupos de pacientes que tomavam suplemento de cálcio e vitamina D em relação aos que não tomavam (Miley *et al.*, 2009; Garcia *et al.*, 2011). A concentração de 25(OH) vitamina D foi avaliada em 920 mulheres na pós-menopausa, sendo que mulheres com níveis adequados de vitamina D tinham 33% menos chance de apresentar doença periodontal do que as que tinham níveis insuficientes/deficientes desta vitamina (Millen *et al.*, 2013).

As drogas atualmente aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration) para prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa são os bisfosfonatos (BFs) (alendronato, ibandronato, risedronato e ácido zoledrônico), o ranelato de estrôncio, o raloxifeno, derivados do paratormônio (PTH (1-34) teriparatide) e o inibidor do ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa- β (RANKL) denosumab (Kanis *et al.*, 2013; NOF, 2013).

Na periodontite, o tratamento com BFs já mostrou prevenir ou, pelo menos, reduzir a reabsorção óssea alveolar (Rocha *et al.*, 2004; Lane *et al.*, 2005; Jeffcoat *et al.*, 2007; Badran *et al.*, 2009; Palomo *et al.*, 2011). Mostrou ser um bom adjunto na terapia mecânica periodontal em pacientes com baixa DMO (Rocha *et al.*, 2004; Jeffcoat *et al.*, 2007; Palomo *et al.*, 2011).

1.4 Diagnóstico clínico da periodontite crônica

O diagnóstico clínico da periodontite é baseado nas medidas dos parâmetros clínicos periodontais. O nível clínico de inserção (NCI) consiste numa medida de experiência cumulativa da doença, e pode ser acompanhado pela recessão gengival (RG) (Oppermann *et al.*, 2015). Já a necessidade de tratamento geralmente envolve a medição de bolsas periodontais, o que se denomina profundidade de bolsa à sondagem (PBS), importante na gestão clínica da doença. Estas medidas podem ou não coincidir. Assim, um indivíduo com perda de inserção clínica avançada em numerosos locais, apesar de ter uma história de doença

acumulada, pode ter poucas ou, simplesmente, não ter bolsas periodontais presentes (Locker, Slade e Murray, 1998).

A ilustração para a obtenção dos parâmetros clínicos PBS, NCI e RG pode ser vista na Figura 1.

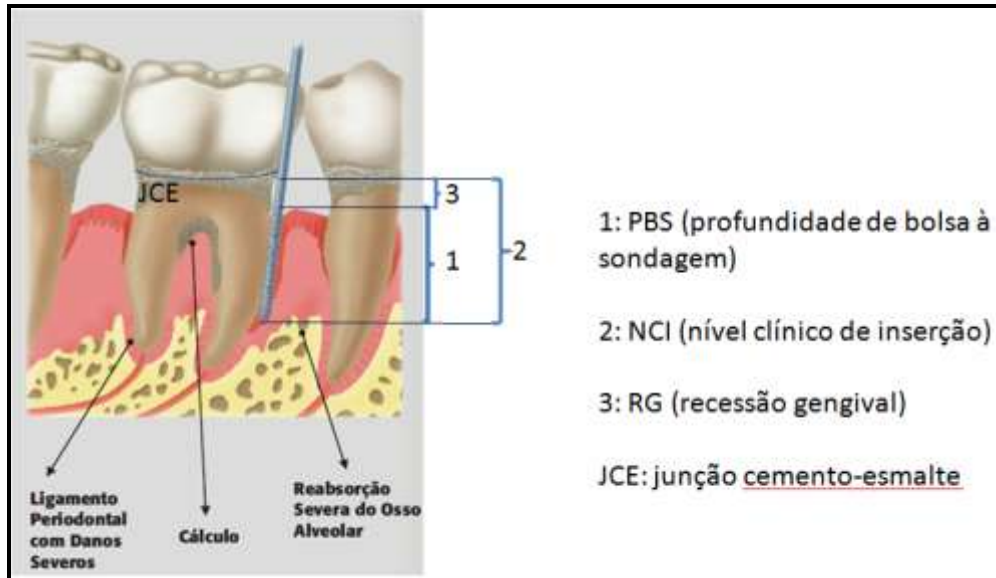


Figura 1. Procedimento de sondagem para obter os parâmetros clínicos periodontais. A gravura representa um periodonto inflamado, com perda óssea alveolar e formação de bolsa periodontal, com aumento de PBS (1) e NCI (2). Como a margem gengival se deslocou apicalmente da junção cimento-esmalte (JCE), também se observa RG (3). Adaptado de http://pt.wikipedia.org/wiki/Processo_alveolar.

1.5 A associação osteoporose-doença periodontal

O primeiro relato associando osteoporose e doença periodontal data de 1960 (Groen, Duyvsenz e Halsted, 1960), em pacientes que apresentavam aumento da profundidade de bolsa e redução da DMO no antebraço e na coluna. Na década de 80, outros estudos verificaram a associação entre DMO sistêmica e mandibular (Kribbs, Smith e Chesnut, 1983; Kribbs *et al.*, 1989). Em 1990, a massa óssea de 85 mulheres osteoporóticas foi comparada a de 27 mulheres sem osteoporose, através da análise quantitativa em radiografias intra-orais (periapical e oclusal) e extra-oral (panorâmica). As mulheres com osteoporose apresentaram menor massa óssea mandibular e um córtex mais fino no gônion do que o grupo controle, além de menor número de dentes (Kribbs, 1990).

A associação entre a osteoporose e a doença periodontal pode ser explicada pelo fato de ambas condições terem fatores predisponentes comuns para perda óssea. A relação entre a doença periodontal e citocinas plasmáticas, vitamina D e DMO em mulheres pós-menopausa com e sem osteoporose já foi investigada (Jabbar *et al.*, 2011). Observou-se que a doença periodontal é mais comum em mulheres com osteoporose e está associada com baixos níveis de vitamina D, aumento de RANKL, osteoprotegerina (OPG) e citocinas. Contudo, no caso da osteoporose, a perda óssea é sistêmica, enquanto na doença periodontal é localizada no osso alveolar (Jabbar *et al.*, 2011).

São apontados alguns caminhos possíveis para que a perda óssea sistêmica leve a uma destruição periodontal mais severa. O primeiro deles seria através de uma DMO local reduzida, causada pela perda óssea sistêmica, o que poderia levar a uma reabsorção do osso alveolar mais rápida do que se não houvesse essa perda, pelo fato de haver menos osso alveolar para se realizar a reabsorção. O segundo possível caminho seria através dos fatores sistêmicos da remodelação óssea que poderiam modificar a resposta tecidual local frente à infecção periodontal. Assim, pessoas que têm perda óssea sistêmica poderiam reagir à periodontite com aumento da produção de citocinas e mediadores inflamatórios (Tezal *et al.*, 2000).

Martinez-Maestre *et al.*, em 2010, publicaram uma revisão sistemática com objetivo de determinar se a perda óssea alveolar poderia ser uma manifestação local de perda óssea sistêmica ou ser um processo independente, acarretado pelos fatores que causam periodontite. Nos estudos em que as características radiográficas da maxila e/ou mandíbula foram consideradas, houve uma correlação positiva na maioria dos casos. Mas quando foram considerados os achados do exame clínico periodontal, os resultados dos estudos foram controversos. Diversos fatores contribuem para essas controvérsias, como pequenas amostras, técnicas diferentes para medir DMO, lugares diferentes no esqueleto para medi-la e diversos critérios que definem periodontite (Martinez-Maestre *et al.*, 2010). Além dessas diferenças entre os estudos, haviam também diferenças nos desenhos e nas amostras dos estudos: alguns estudos envolveram apenas idosas (Weyant *et al.*, 1999; Lundstrom *et al.*, 2001; Famili *et al.*, 2005; Moedano *et al.*, 2011); outros envolveram mulheres mais jovens (Bertulucci Lde *et al.*, 2012; Aguilera-Barreiro Mde *et al.*, 2014); alguns apresentaram amostras pequenas (Lundstrom *et al.*, 2001; Mohammad *et al.*, 2003); há autores que incluíram pacientes com

osteopenia, mesmo leve, no grupo da osteoporose, e compararam com pacientes que têm DMO normal (Gomes-Filho *et al.*, 2013; Passos *et al.*, 2013); outros incluíram pacientes com osteopenia, mesmo avançada, no grupo da DMO normal a fim de comparar com o grupo da osteoporose (Marjanovic *et al.*, 2013). Há autores que incluíram mulheres diabéticas e homens (Moedano *et al.*, 2011) e excluíram mulheres que apresentavam periodontite moderada ou severa (Hildebolt *et al.*, 1997). O uso de medicações para osteoporose foi avaliado em alguns (Moedano *et al.*, 2011; Passos *et al.*, 2013), mas motivo de exclusão em outros (Hildebolt *et al.*, 1997; Mohammad *et al.*, 2003).

Deve haver maior propensão à perda óssea alveolar em indivíduos com osteoporose, especialmente se eles apresentarem periodontite preexistente. A osteoporose não deveria ser considerada um fator definitivo na compreensão da doença periodontal, uma vez que esta é multifatorial e o principal fator é o biofilme dental. Na verdade, a osteoporose não seria a causa do aparecimento da doença periodontal mas, depois da eclosão da doença, poderia predispor sua persistência ou agravamento (Esfahanian e Shamami, 2012).

Discorrendo sobre os fatores de risco para as doenças periodontais, pesquisadores afirmam que estudos com populações maiores e medidas padronizadas de avaliação esquelética e da doença periodontal são necessários para, definitivamente, abordar a questão da osteoporose como sendo ou não um fator de risco para doença periodontal e, em caso afirmativo, em que medida contribui para o risco desta ocorrer (Genco e Borgnakke, 2013).

2 OBJETIVOS

O objetivo desse estudo foi comparar os parâmetros clínicos periodontais de idosas com e sem osteoporose. Além disso, verificar se a medicação para osteoporose e vitamina D influenciam nesses resultados.

3 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Para este trabalho foram confeccionados dois artigos científicos.

O primeiro artigo deste estudo objetivou a realização de uma revisão de literatura sobre a plausibilidade biológica da associação entre a osteoporose e a doença periodontal. Foi submetido ao periódico *Brazilian Journal of Rheumatology*.

O segundo artigo descreve esta pesquisa, a metodologia utilizada para alcançar os objetivos já descritos, seus resultados, discussão e conclusão. Será submetido ao periódico *Osteoporosis International*.

Este trabalho foi realizado após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD) (Anexos A e B).

Na Odontoclínica Central da Marinha (OCM), as mulheres incluídas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após terem recebido orientações verbais sobre os procedimentos que seriam realizados no estudo (Apêndice A). Os dados sócio-demográficos e clínicos foram anotados na ficha apresentada como Apêndice B, e os parâmetros clínicos periodontais na ficha apresentada como Apêndice C.

4 ARTIGOS SUBMETIDOS

Artigo 1- **“Possible links between osteoporosis and periodontal disease”**, submetido ao periódico *Brazilian Journal of Rheumatology*

Artigo 2- **“Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women”**, a ser submetido ao periódico *Osteoporosis International*.

4.1 Artigo 1

POSSIBLE LINKS BETWEEN OSTEOPOROSIS AND PERIODONTAL DISEASE

Daniela Cia Penoni

DDS; post-graduate student; Department of Dental Clinic, Division of Periodontics,
Dental School, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Anna Thereza Thomé Leão

DDS; MSc; PhD; Associate Professor, Department of Dental Clinic, Division of
Periodontics, Dental School, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Tatiana Melo Fernandes

MD, MSc; Rheumatology Department, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil;
Rheumatology Department , Naval Hospital Marcilio Dias, Rio de Janeiro, Brazil

Sandra Regina Torres*

DDS, MSc, PhD; Associate Professor, Department of Oral Pathology and Diagnosis,
Dental School, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

* correspondence author

Av Brigadeiro Trompowsky s/n; Rio de Janeiro, Brazil

21941-590

Phone/fax:+55-21-2562-2071

E-mail: sandratorres@ufrj.br

Conflict of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass, while periodontitis is characterized by localized alveolar bone loss. Osteoporosis has been identified as a possible factor that aggravates periodontal disease. The association between these two conditions has been recently studied. The evidence and the plausibility of the association between osteoporosis and periodontitis are discussed in this paper.

Keywords: osteoporosis; periodontitis; bone density.

1. Introduction

Osteoporosis leads to bone mass reduction while periodontal disease causes resorption of the alveolar bone. Both conditions have some common risk factors like smoking, poor nutritional status, age and immune deficiency.¹ The bone changes caused by osteoporosis seem to aggravate periodontal disease, however, the pathogenesis of that process is not yet fully understood.²

A possible pathway in which systemic bone loss may lead to more severe periodontal destruction is that the reduced bone mineral density (BMD), caused by osteoporosis in the alveolar bone, may facilitate local bone resorption caused by the periodontal disease.³ Another possibility is that systemic factors of bone remodeling could modify local tissue

response to periodontal infection. Accordingly, individuals with systemic bone loss who have periodontitis may react differently to the increased production of cytokines and inflammatory mediators, therefore presenting more severe periodontal disease.³

Periodontitis is a biofilm-induced infection caused by components of the oral microbiota. Host inflammatory-immunologic responses to the periodontal microorganisms are responsible for most of the observed tissue damage, like periodontal attachment loss and alveolar bone loss.⁴ Although curable at its early stage, periodontitis remains one of the most common causes of tooth loss. Therefore, prevention and early detection of periodontal disease are essential to reduce the damages it implies.⁴

Some systemic conditions and behaviors may modify periodontal disease features. Risk factors for periodontal disease include poorly controlled diabetes, obesity, smoking and alcohol abuse, among others. An inadequate dietary consumption of calcium and vitamin D may be also represent a modifiable risk factors for this disease. Osteoporosis has been related to the severity of periodontal disease, but full explanation for this relationship is lacking.^{1,2} The aim of this study is to review the literature on the association between osteoporosis and periodontal disease.

2. The biological plausibility of the association between periodontal disease and osteoporosis

The pathogenesis of periodontal disease is a complex process because it involves host immune response to the subgingival biofilm.⁴ Periodontitis is associated with increased receptor activator of nuclear factor kappa- β ligand (RANKL) and decreased osteoprotegerin (OPG) levels in gingival tissue and biological fluids, including saliva and gingival crevicular

fluid, thus resulting in increased RANKL/OPG ratio.⁵ The involvement of the RANKL and OPG system is also well established in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis.⁶ Clinical studies have reported significant higher serum levels of RANKL in postmenopausal women with periodontal disease compared to matched subjects with periodontal health.⁶

The increased production of proinflammatory cytokines, such as interleukin IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and RANKL, are important factors in the pathogenesis and progression of periodontal disease and osteoporosis.^{6,7} As such, modulation of the expression of these cytokines may be a possible link between inflammation and bone resorption in osteoporosis and periodontal disease.⁶

Estrogen deficiency has been considered a key factor for the development of osteoporosis.⁸ Furthermore, estrogen influences the function of human periodontal ligament cells causing an increase in the OPG expression and a decrease in RANKL. Accordingly, that hormone may play an important protective role in the antiresorptive effects on human alveolar bone.⁹ The influence of serum estrogen in periodontal status of women in early menopause was identified in a longitudinal study.¹⁰ The authors observed that women with normal estrogen levels presented more biofilm than estrogen deficiency women; however they did not show increased gingival inflammation. These findings suggest that estrogen may have an inhibitory effect on gingival inflammation in patients with periodontitis.¹⁰

Estrogen importance to maintaining of osteogenic differentiation through estrogen receptors in the periodontal ligament cells has been reported.¹¹ Animal studies have analyzed the influence of estrogen deficiency on the alveolar bone mass.^{12, 13} A decrease in the alveolar bone mineral density was observed in sheep, six months after ovariectomy.¹² It has been suggested that the reduction of alveolar crest height observed in estrogen-deficient animals

could result from higher concentrations of Il-6 within the gingiva and the adjacent bone.¹² Furthermore, increased bone loss was detected in the femur and the alveolar bone of ovariectomized rats when an animal model induced by a combination of both periodontitis and osteoporosis was used.¹³ As a result, it has been conjectured that postmenopausal osteoporosis may act as a risk factor for periodontal disease.¹³

3. Evidences of the effects of osteoporosis in periodontal condition

Indeed most studies that evaluated the association of low systemic BMD with alveolar bone loss showed significant positive results.^{1,3} Systemic bone loss, for instance, showed a strong relationship with interproximal alveolar bone loss in postmenopausal women with osteopenia, thus showing that it may be a risk indicator for periodontal destruction.³

Cross-sectional studies with large sample sizes from the Women's Health Initiative Observational Study (WHIOS) indicated that the loss of alveolar crestal height is 230% higher for women with osteoporosis as compared with women with normal T-score, with increased loss for women aged over 70. Overall, there was more than 3-fold increase in the odds of worse alveolar crestal height in subjects with T-scores consistent with osteoporosis.¹⁴ For postmenopausal women aged less than 70 years, systemic BMD and oral infection independently influenced oral bone loss.¹⁵

A study comparing the periodontal status of women with and without osteoporotic fractures revealed that fractured postmenopausal women have lost more teeth and presented more advanced attachment loss.¹⁶

Studies assessing the association between osteoporosis and periodontal disease differ widely in their methodology, using samples with different selection criteria, social and demographic characteristics, techniques for periodontal examination and BMD assess. Data

analysis also varies and do not always control for confounding factors. The lack of standardization for these studies may explain the discrepancies observed among the results they presented.^{1,2} Studies with larger samples and standardized diagnoses for osteoporosis and periodontal disease are needed to clarify whether osteoporosis is a risk factor to periodontal disease and, if so, to what extent.²

4. The influence of treatment of osteoporosis in periodontal condition

Systemic osteoporosis, low dietary calcium and low vitamin D levels may influence periodontal status and may be associated with tooth loss.² It has been reported that periodontal disease is more common in women with osteoporosis and is associated with lower vitamin D level.⁶ Accordingly, awareness of the systemic bone condition of a dental patient together with the knowledge of patient's intake of calcium and vitamin D, may be important to understand periodontal status and improve oral health.²

For subjects receiving maintenance therapy, a trend was observed indicating that those receiving vitamin D and calcium supplements have better periodontal health than those that do not have that.¹⁷ Such a supplementation of calcium and vitamin D may also imply an increase in mandibular bone mass for postmenopausal women.¹⁸ Furthermore, a cross-sectional study identified an association between plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal status among 920 postmenopausal women and found it to be inversely associated with vitamin D levels, gingival bleeding and chronic periodontal disease.¹⁹

Several options are available for pharmacological prevention and treatment of osteoporosis, combined with the use of calcium and vitamin D. Among them, bisphosphonates was shown to be very effective.²⁰ Additionally, it has been observed that the

use of bisphosphonates in conjunction with conventional periodontal therapy looks promising.²¹ In particular, alendronate treatment improved periodontal disease and bone turnover in postmenopausal women.²² The significant reduction in RANKL /OPG in gingival fibroblasts is on par with effects on osteoblasts.²³ Accordingly, that may play a key role in favoring inhibition of alveolar bone resorption.²³

The association of osteonecrosis of the jaws with the use of bisphosphonates have been concerning dentists. However, antiresorptive therapy for low bone mass represents a low risk for developing antiresorptive agent–induced osteonecrosis of the jaw.²⁴ On the other hand, osteoporosis is responsible for considerable morbidity and mortality. Accordingly, the benefits provided by antiresorptive therapy outweigh the low risk it brings of developing osteonecrosis of the jaw.²⁴ Furthermore, untreated periodontal disease in patients undergoing bisphosphonates therapy may lead to a higher risk of osteonecrosis of the jaws. As such, monitored dental care is recommended in order to maintain a healthy periodontal status.²⁵

5. Conclusion

Health care professionals and patients alike must be made aware that prevention of osteoporosis may be beneficial not only for maintaining bone health alone, but also for periodontal health. Accordingly, it highlights the role of multidisciplinary teams in supporting health. Dentists should refer patients to a doctor to enforce the treatment of osteoporosis. Likewise, doctors should feel comfortable to refer patients to a dentist for prevention and evaluation of periodontal condition. By doing so, the risk for developing osteoporosis and severe periodontal disease could be minimized.

6. References

1. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric*. 2010;13(6):523-9.
2. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013;62(1):59-94.
3. 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(9):1492-8.
4. Armitage GC, Robertson PB. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. *J Am Dent Assoc*. 2009;140 Suppl 1:36s-43s.
5. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. 2012;39(3):239-48.
6. 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.
7. Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(12 Pt 2):S147-51.
8. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*. 1998;13(5):763-73.
9. Liang L, Yu JF, Wang Y, Wang G, Ding Y. Effect of estrogen receptor beta on the osteoblastic differentiation function of human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol*. 2008;53(6):553-7.

10. 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(8):823-8.
11. Zhang B, Li Y, Zhou Q, Ding Y. Estrogen deficiency leads to impaired osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in rats. *Tohoku J Exp Med.* 223. Japan2011. p. 177-86.
12. Johnson RB, Gilbert JA, Cooper RC, Parsell DE, Stewart BA, Dai X, et al. Effect of estrogen deficiency on skeletal and alveolar bone density in sheep. *J Periodontol.* 2002;73(4):383-91.
13. Kobayashi M, Matsumoto C, Hirata M, Tominari T, Inada M, Miyaura C. The correlation between postmenopausal osteoporosis and inflammatory periodontitis regarding bone loss in experimental models. *Exp Anim.* 2012;61(2):183-7.
14. 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(11 Suppl):2116-24.
15. 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(4):323-7.
16. Martinez-Maestre MA, Machuca G, Gonzalez-Cejudo C, Flores JR, Cardoso RT, Castelo-Branco C. Osteoporosis, fragility fracture, and periodontal disease: a cross-sectional study in Spanish postmenopausal women. *Menopause.* 2013;20(1):79-84.

17. 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(9):1433-9.
18. 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(6):811-6.
19. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, Swanson M, Andrews CA, Kluczynski MA, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2013;84(9):1243-56.
20. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23-57.
21. Badran Z, Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7(1):3-12.
22. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-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(12):1579-85.
23. Tipton DA, Seshul BA, Dabbous M. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):39-47.
24. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.

25. Oteri G, Bramanti E, Nigrone V, Cicciu M. Decayed, Missing, and Filled Teeth Index and Periodontal Health in Osteoporotic Patients Affected by BRONJ: An Observational Study. *J Osteoporos.* 2013;2013:231289.

4.2 Artigo 2

ASSOCIATION OF OSTEOPOROSIS AND BONE MEDICATION WITH THE PERIODONTAL CONDITION IN ELDERLY WOMEN

D. C. Penoni ¹; S. R. Torres ²; M. L. F. Farias ³; T. M. Fernandes ⁴; R. R. Luiz ⁵; A.T.T. Leão ⁶

(1) Daniela Cia Penoni

Periodontics Department, Naval Hospital Marcilio Dias, Rio de Janeiro, Brazil

Department of Dental Clinic, Division of Periodontics, Dental School,

Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

(2) Sandra Regina Torres

Department of Oral Pathology and Diagnosis, Dental School,

Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

(3) Maria Lucia Fleiuss Farias

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine,

Federal University of Rio de Janeiro; Brazil

(4) Tatiana Melo Fernandes

Rheumatology Department, Federal University of Rio de Janeiro; Brazil

Rheumatology Department, Naval Hospital Marcilio Dias, Rio de Janeiro, Brazil

(5) Ronir Raggio Luiz

Institute of Public Health Studies,

Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

(6) Anna Thereza Thomé Leão*

Department of Dental Clinic, Division of Periodontics, Dental School,

Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

* corresponding author

e-mail: attleao@gmail.com

Phone: 55-21-988093620

Fax number: 55-21-22396018

Abstract

Purpose This study investigated whether osteoporosis increases the frequency and severity of chronic periodontitis in elderly women, and evaluated the influence of vitamin D and osteoporosis treatment in the periodontal condition.

Methods In this cross-sectional study, elderly women were selected among 1266 subjects evaluated for lumbar spine and proximal femur bone mineral density (BMD) using dual energy x-ray absorptiometry. Socio-demographic, clinical characteristics and complete periodontal examination were recorded. Serum 25-hydroxyvitamin D levels was measured by chemiluminescence.

Results Forty eight elderly women with normal BMD and 86 with osteoporosis were selected. Women with osteoporosis presented higher frequency of sites with clinical attachment level ≥ 6 mm ($p = 0.003$) and gingival recession ≥ 3 mm ($p = 0.002$) than those with normal BMD, and were more than twice as likely to present severe periodontitis (odds ratio (OR) = 2.49, 95% CI [1.14 to 5.43]). Osteoporotic women who were not treated for the condition had more chance to present severe periodontitis (OR = 3.16, 95% CI [1.28 to 7.82]) than those who did use bisphosphonates (OR= 2.04, 95% CI [0.85 to 4.89]). Among the participants who presented low levels of vitamin D, those with osteoporosis exhibited a higher chance to present severe periodontitis than those with normal BMD ($p = 0.027$), but the association between vitamin D levels and osteoporosis was not statistically significant after adjustment ($p = 0.198$).

Conclusions Elderly women with osteoporosis have a greater chance to present periodontitis, with higher severity than those with normal BMD. Osteoporosis treatment provides protection for periodontitis.

Key words: periodontitis; osteoporosis; elderly; bone density; bisphosphonates; vitamin D.

Mini abstract This study investigated whether osteoporosis and its treatment may affect periodontal condition in elderly women. The findings highlighted that women with osteoporosis had a higher chance to present severe periodontitis than women with normal bone mineral density (BMD), particularly those who were not treated for osteoporosis.

Introduction

Osteoporosis and periodontitis are frequent conditions that affect bone mass and share some risk factors [1,2]. In osteoporosis bone loss is generalized, whereas in periodontal disease it may be localized in the alveolar bone of the jaw [3]. Bone changes resulting from osteoporosis may potentially aggravate periodontal disease [1].

Osteoporosis is characterized by reduced bone mass and disruption of bone microarchitecture, resulting in increased bone fragility and fracture risk [4]. The prevalence of osteoporosis depends on the geographic area, ethnicity and age range, and it is a serious public health concern [5,6].

Periodontitis is a biofilm-induced infection caused by components of the indigenous oral microbiota. Host inflammatory-immunologic responses to bacteria are responsible for most of the observed tissue damage, like periodontal attachment loss and alveolar bone destruction. Periodontal disease is one of the most common causes of tooth loss, and periodontal therapy is effective as long as patients comply with maintenance programs. Therefore, prevention and early detection of periodontal disease are essential to reduce further damage to the periodontium [7].

One possible link between osteoporosis and severe periodontal destruction is the simultaneous systemic and alveolar bone resorption. Moreover, systemic factors in bone remodeling could modify the local tissue response to periodontal infection. Individuals with systemic bone loss may react to periodontitis with increased production of cytokines and inflammatory mediators [8].

Studies using clinical periodontal parameters to verify the possible association of periodontal disease with low systemic BMD found controversial results [9-21]. Different methodologies are the main reason for the contradictory data reported in the studies. Thus, some studies involve only elderly women [9-13,17]; some have small samples [11,22]; and some include subjects with osteopenia in the osteoporosis group [14,15], or in the normal BMD group [20]. The use of medication for osteoporosis was an exclusion criteria for some studies [19,21], while others evaluated medication effects in the periodontium [15,17].

Bisphosphonate (BP) therapy is commonly employed for osteoporosis treatment [23], and has been associated with decreased alveolar bone loss in the periodontium of

postmenopausal women. Thus, BPs might be useful in treating periodontal disease [24,25], being an appropriate adjunctive therapy to preserve periodontal bone mass [26]. Postmenopausal women with osteoporosis/osteopenia presented periodontitis more frequently than women with normal BMD, particularly among those women which were not treating osteoporosis [15]. There are few data about the effect of antiresorptive and osteoanabolic drugs in periodontal therapy, but it seems to be promising [27].

Vitamin D is unique among hormones, because it is produced in the skin after exposure to sunlight, and then transformed in the liver to its most abundant circulating metabolite 25-hydroxyvitamin D and finally to 1,25dihydroxyvitamin D, mostly in the kidneys. In patients with vitamin D deficiency, only 10 to 15% of dietary calcium and about 60% of phosphorus are absorbed, which limits bone mineralization [28]. Vitamin D has a wide range of biological actions and D-deficiency has been associated with an increased risk of cancers, autoimmune disease, types 1 and 2 diabetes, infectious disease, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and others [28]. Periodontal disease seems more common in women with osteoporosis and associated with lower concentration of serum 25-hydroxyvitamin D [3]. Furthermore, patients in periodontal maintenance programs taking vitamin D and calcium supplementation exhibited a trend for better periodontal health compared with patients not taking the supplementation [29].

The association between osteoporosis and periodontitis, as well the eventual benefits of vitamin D and anti-osteoporosis drugs for the periodontium deserve further investigation, especially considering the increase of elderly people in a global perspective and, consequently, of osteoporosis and periodontal disease. The aim of this study was to test the hypothesis that osteoporosis is associated to a higher frequency and severity of periodontal disease in a population of elderly women. In addition, the influence of vitamin D levels and osteoporosis medications in the periodontal condition was explored.

Methods

Study design

This was a cross-sectional study which compared the prevalence and severity of periodontal disease between elderly woman with normal BMD or osteoporosis. The influence

of low vitamin D levels and bisphosphonate use on the periodontal status was also investigated.

Research subjects

The sample size calculation of 127 subjects for the study was based on preliminary data, in which the prevalence of periodontitis in 96 elderly women was 47% in subjects with osteoporosis and 22% in controls. The confidence interval (CI) used was 95% with a power study of 80%.

Aging women were selected from the whole population of individuals submitted to bone density assessment from December 2013 to January 2015 at the Hospital Naval Marcilio Dias (HNMD), in Rio de Janeiro, Brazil. This hospital is a military institution that serves Brazilian Navy military and dependents. To be eligible for the study subjects should be 65 to 80 years old and have a densitometry report of normal BMD or osteoporosis within the last 6 months (those with osteopenia were excluded).

Subjects were excluded if presented conditions affecting bone (Paget disease, diabetes mellitus, or malignancies); if they were current smokers; or, if they were using medication which may affect bone (corticosteroid, immunosuppressive or chemotherapy), except subjects using antiosteoporosis drugs. Potential participants were contacted by phone, when they were informed about the study and asked about their willingness to participate. If the answer was positive, participants were asked about other eventual exclusion criteria: if they had less than 6 teeth; underwent previous periodontal treatment and/or antibiotics use within the last 6 months; and if they could attend a dental appointment at the Odontoclínica Central da Marinha (OCM). Participants signed the informed consent form when they attended the dental appointment. This study was approved by the Hospital Clementino Fraga Filho/Universidade Federal do Rio de Janeiro and Hospital Naval Marcilio Dias Research Ethics Committees, in Rio de Janeiro, Brazil, protocols 453.319 and 489.507, respectively, and was in accordance with the ethical standards established by the Declaration of Helsinki.

Data collection

A structured questionnaire was applied to obtain sociodemographic, medical and dental history. Women were considered physically active individuals if they exercised at least twice

a week. The type, dosages and duration of medications were recorded. History of low-impact fracture was checked for all participants. Non-clinical vertebral fractures were checked using lateral thoracic and lumbar spine x-rays.

Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at the lumbar spine (L1 to L4), femoral neck and total femur. All the assessments were performed in a standardized way, by trained technologists, using a GE Lunar DPX-NP (GE Health Care Clinical Systems Medical Equipment). The lowest T-score of each patient was considered to classify as normal BMD (T-score ≥ -1 SD from peak BMD at all sites), or osteoporosis (T-score ≤ -2.5 SD at any site), according to the criteria established by the World Health Organization [30]. These results were only revealed to clinical investigator after the periodontal examination.

All patients were oriented to collect blood for 25-hydroxyvitamin D levels (assayed by electrochemiluminescence, Elecsys kit 2010 Roche, Berlin, Germany; normal range 30-100 ng/mL). According to the Endocrine Society guidelines, patients were considered D-sufficient if levels were ≥ 30 ng/mL, D-insufficient between 21–29 ng/ml and D-deficient if levels were below 20 ng/mL [28]. For statistical analysis, all women with 25(OH)D level below 30 ng/mL were considered as having low vitamin D levels. The study was held in a city with tropical climate, thus seasonal variations were not a concern.

Evaluation of periodontal conditions

An oral exam was performed in each subject, with full-mouth periodontal assessment. Probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) were measured at six sites (mesial, distal, and middle sites of the buccal and lingual sides) on each tooth, using a North Carolina periodontal probe (Hu-Friedy®, USA). The probing depth was measured as the distance from the gingival margin to the position of greatest penetration of the probe. The CAL was measured as the distance from the cement-enamel junction (CEJ) to the base of the periodontal pocket. Gingival recession (GR) was obtained by the difference between CAL and PD. Third molars were excluded from the examinations. Additional assessments of periodontal status included the presence of biofilm and bleeding on probing (BOP). Biofilm was recorded using the plaque index (PI) by a dichotomous way: the absence of biofilm received score 0 (non-visible) and its presence received score 1 (visible). Also, BOP was

determined as absent (0) or present (1), and considered present if bleeding occurred up to 15 seconds after removing the periodontal probe of the periodontal site.

Oral examinations were performed by one calibrated and blinded examiner. Measurement reliability was determined by intra-class correlation for PD and CAL measurements, and were, respectively, 0.82 and 0.83. Women were considered to have periodontitis if they presented ≥ 2 interproximal sites with $CAL \geq 6$ mm (not on same tooth) and at least and ≥ 1 interproximal site with $PD \geq 5$ mm [31].

Data analysis

Descriptive statistics was performed for sociodemographic, clinical, densitometry and laboratory data. Regarding periodontal parameters, the frequency of bleeding sites and visible biofilm were calculated for each patient. Probing depth, CAL and GR variables were categorized into PD and $CAL \geq 4$ mm and ≥ 6 mm and $GR \geq 3$ mm. The mean frequency of sites of PD and $CAL \geq 4$ mm and ≥ 6 mm and $GR \geq 3$ mm were then calculated for each group: normal BMD and osteoporosis. The osteoporosis group was separated into two subgroups: women who did not take any medication for osteoporosis and women undergoing osteoporosis treatment. Mean values of the lowest BMD T-scores were calculated for the two osteoporotic subgroups. Statistical differences between groups were evaluated using the chi-square test for categorical variables, and Mann Whitney and Kruskal-Wallis for continuous variables, with a 5% significance level. Stratified analyses were performed in order to explore whether low levels of vitamin D increased the severity of periodontitis in elderly women with osteoporosis. An univariate and multivariate logistic regression was performed to explore the association of independent variables with periodontitis: osteoporosis (with medication/without medication), 25(OH)D levels (low/sufficient) and BMI.

The frequency of patients with severe chronic periodontitis was calculated in each group. The association between periodontitis and osteoporosis (for the whole group and for two subgroups) was evaluated using odds ratios (ORs) and their respective 95 % confidence intervals. All data processing and analyses were performed using the software SPSS version 21.0 (*“Statistical Package for the Social Sciences”*, SPSS Inc., Chicago, USA).

Results

Out of 1266 files of patients aged 65-80 years who had their bone densitometry assessed in the HNMD from December 2013 to January 2015, three hundred and thirty women were eligible for the study. Under the imposed study criteria, 134 women were included in the study: 86 of them with osteoporosis and the remaining 48 presenting normal BMD. Figure 1 shows a flowchart of the enrolment process applied to the study subjects.

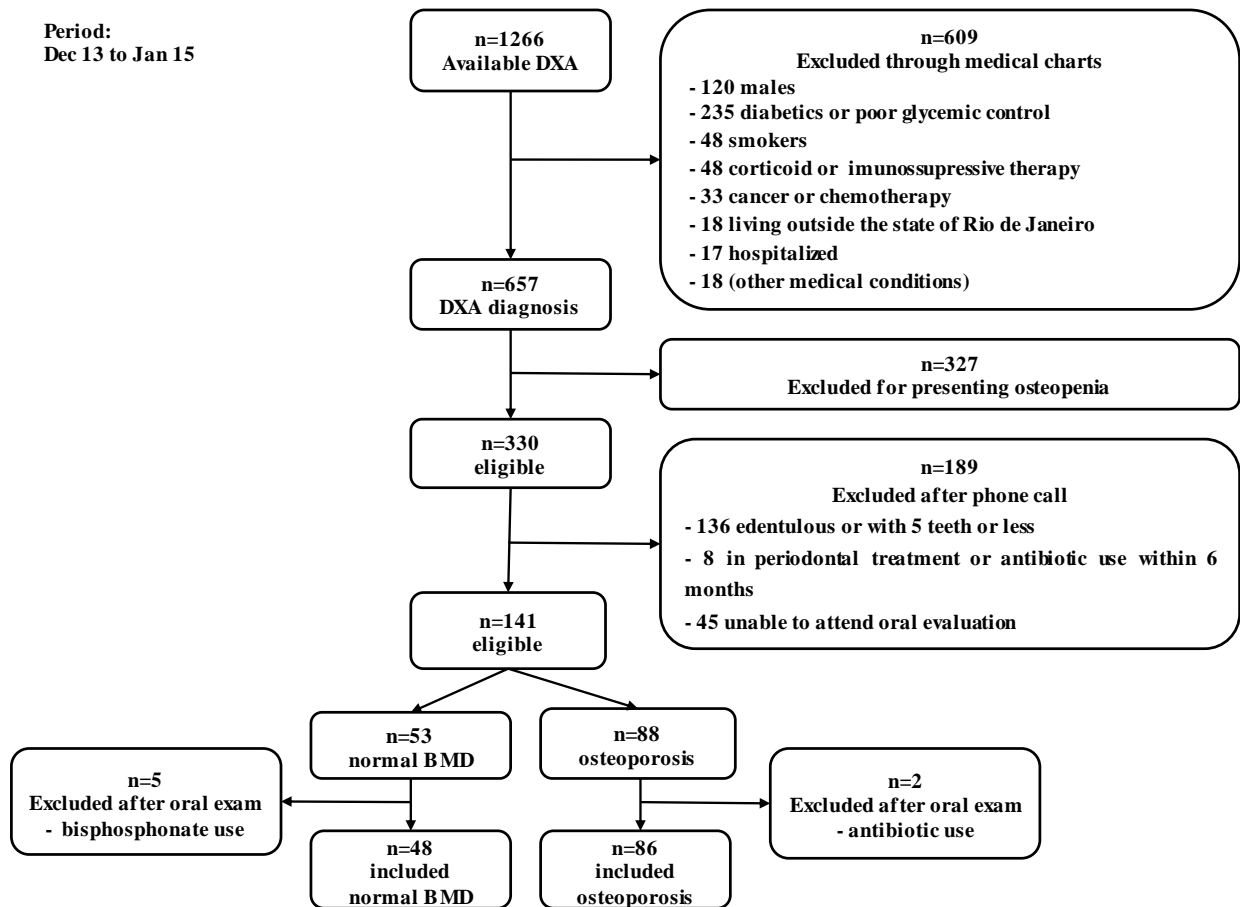


Figure 1 Flow chart of the sample selection

DXA: dual-energy x-ray absorptiometry; BMD: bone mineral density

Sociodemographic and clinical data of studied participants are shown in Table 1. Groups were relatively homogeneous regarding most of the features, exception for the Body Mass Index (BMI), which was lower in those women with osteoporosis. Low-impact fractures

were identified in 12.8 % of the osteoporotic women, but not in those with normal BMD. Mean values of the lowest T-scores was not different between the two osteoporotic subgroups: -2,94 for treated osteoporosis and -2.87 for non-treated; Mann-Whitney test, $p = 0.713$).

Table 1 Sociodemographic and clinical data of the study participants according to groups

Characteristics	Total n=134	Normal BMD n = 48	Osteoporosis n = 86	p^*
Age (years)	69.84 ± 3.90	69.31 ± 3.71	70.13 ± 3.99	0.266
Ethnicity				
White	75 (56.0)	23 (47.9)	52 (60.5)	0.161
Non-white	59 (44.0)	25 (52.1)	34 (39.5)	
Education				
Incomplete primary education	63 (47.0)	24 (50.0)	39 (45.4)	0.943
Elementary school	35 (26.1)	12 (25.0)	23 (26.7)	
High school	31 (23.1)	10 (20.8)	21 (24.4)	
Higher education	5 (3.8)	2 (4.2)	3 (3.5)	
Family income				
< 4 minimum wage per month	32 (23.9)	10 (20.8)	22 (25.6)	0.537
≥ 4 minimum month salary	102 (76.1)	38 (79.2)	64 (74.4)	
Number of dependents				
≤ 2	95 (70.9)	33 (68.7)	62 (72.1)	0.683
≥ 3	39 (29.1)	15 (31.3)	24 (27.9)	
Age at menopause(years)	48.19 ± 5.73	48.85 ± 6.49	47.81 ± 5.26	0.161
Type of menopause				
Physiological	106 (79.1)	36 (75.0)	70 (81.4)	0.383
Surgical	28 (20.9)	12 (25.0)	16 (18.6)	
Body mass index (kg/m²)	28.22 ± 5.07	31.14 ± 5.57	26.58 ± 3.95	≤0.01*
Physical activity	54 (40.3)	21 (43.7)	33 (38.4)	0.543
Number of teeth	14.54 ± 6.46	14.23 ± 6.79	14.72 ± 6.31	0.562
Toothbrushing frequency/day				
≤ 2	43 (32.1)	17 (35.4)	26 (30.2)	0.538
≥ 3	91 (67.9)	31 (64.6)	60 (69.8)	
Last visit to dentist				
≤ 2 years	67 (50.0)	22 (45.9)	45 (52.3)	0.471
> 2 years	67 (50.0)	26 (54.1)	41 (47.7)	
Osteoporotic fracture	11 (8.2)	0 (0)	11 (12.8)	0.010*

p value*: significance level ≤ 0,05; Mann-Whitney for continuous variables and Qui-square for categorical variables; SD: standard-deviation. Data expressed as mean±SD or absolute number (%).

Among the 86 patients with osteoporosis, 47 were undergoing osteoporosis treatment with the following medications: alendronate 70mg/weekly (n=34), risedronate 35mg/weekly (n=9) and ibandronate 150 mg/monthly (n=1); two women had changed to strontium ranelate 60 mg/daily and one changed to teriparatide 20 mcg/daily in the previous year.

Laboratory results of serum 25(OH)D were available for 113 participants. Vitamin D insufficiency was observed in 54 women (47.8%), and deficiency in 33 (29.2%) of them. Thus, 77% presented 25(OH)D below 30ng/ml, and the mean 25 (OH)D value of these subjects was closer to the cut-off point which defined vitamin D deficiency ($21.95 \pm 4.3\text{ng/ml}$). Among these women with low vitamin D levels, 55 (63.2%) were affected by osteoporosis. Low levels of this hormone were more frequently observed in women who were not taking vitamin D supplements (58.6%), however it was also frequent among those who were taking supplements (41.4%).

The mean percentages of periodontal clinical parameters are listed in Table 2. Comparison between groups with normal BMD and osteoporosis showed that the frequency of sites of $\text{CAL} \geq 6 \text{ mm}$ (Mann-Whitney test, $p = 0.003$) and $\text{GR} \geq 3\text{mm}$ (Mann-Whitney test, $p = 0.002$) were significantly higher for the group of osteoporotic women. Worse periodontal conditions were observed particularly in the subgroup of women not using medication for osteoporosis. There was no significant difference in the plaque and bleeding index between women with normal BMD and osteoporosis.

Table 2 Clinical periodontal parameters of the elderly women in the study, according to bone mineral density status, including the subgroups of treated and non-treated women with osteoporosis

Clinical parameters	Normal BMD	Osteoporosis			p^1	p^2
	n = 48	total n = 86	no medication n = 39	with medication n = 47		
% of sites with:						
Probing depth ≥ 4mm (%)						
Mean \pm SD	8.03 \pm 9.25	9.08 \pm 11.25	10.93 \pm 13.47	7.54 \pm 8.87	0.597	0.306
Median	3.87	6.20	7.14	5.83		
Range	0.00 - 38.67	0.00 - 73.73	0.00 - 73.33	0.00 - 35.19		
Probing depth ≥ 6mm (%)						
Mean \pm SD	0.92 \pm 1.90	1.48 \pm 3.11	2.03 \pm 3.94	1.02 \pm 2.15	0.331	0.116
Median	0.00	0.00	0.00	0.00		
Range	0.00 - 7.69	0.00 - 16.67	0.00 - 16.67	0.00 - 9.26		
Clinical Attachment Level ≥ 4mm (%)						
Mean \pm SD	21.32 \pm 15.68	26.88 \pm 20.85	29.63 \pm 23.81	24.60 \pm 17.98	0.215	0.344
Median	17.84	23.57	26.28	19.44		
Range	0.00 - 56.25	2.08 - 95.24	2.08 - 95.24	2.08 - 74.07		
Clinical Attachment Level ≥ 6mm (%)						
Mean \pm SD	2.61 \pm 4.24	7.08 \pm 10.17	8.70 \pm 12.26	5.73 \pm 7.94	0.003*	0.010*
Median	0.89	3.18	4.17	2.94		
Range	0.00 - 21.43	0.00 - 50.00	0.00 - 50.00	0.00 - 37.04		
Gingival Recession ≥ 3mm (%)						
Mean \pm SD	4.53 \pm 5.32	9.34 \pm 10.23	9.82 \pm 11.04	8.94 \pm 9.60	0.002*	0.007*
Median	3.12	6.20	6.35	6.06		
Range	0.00 - 22.92	0.00 - 54.76	0.00 - 54.76	0.00 - 45.24		
Plaque index (%)						
Mean \pm SD	25.10 \pm 16.77	22.43 \pm 13.99	24.96 \pm 15.69	20.33 \pm 12.18	0.567	0.446
Median	20.29	19.29	19.84	18.89		
Range	0.00 - 69.44	0.00 - 52.94	1.19 - 52.94	0.00 - 46.97		
Bleeding on probing index (%)						
Mean \pm SD	15.19 \pm 12.55	16.15 \pm 13.04	18.56 \pm 15.23	14.15 \pm 10.67	0.624	0.443
Median	11.63	11.62	12.50	11.11		
Range	0.00 - 60.42	0.00 - 73.33	0.88 - 73.33	0.00 - 44.74		

* p value: significance level $\leq 0,05$; p^1 : Mann-Whitney (comparison between normal group and osteoporosis group); p^2 : Kruskal-Wallis (comparison between normal group and the two osteoporosis subgroups)

Comparison between the group of women with normal BMD and the two subgroups of osteoporosis (treated and non-treated for osteoporosis), also showed higher frequency of sites of $CAL \geq 6mm$ (Kruskal-Wallis test, $p = 0.010$) and $GR \geq 3mm$ (Kruskal-Wallis test, $p = 0.007$) for osteoporotic women. However, participants not treated for osteoporosis presented higher means and medians of PD and CAL, and showed worse periodontal condition than those women with normal BMD and those with osteoporosis under treatment.

Among women with osteoporosis, the chance of presenting periodontitis was more than twice as high as among those with normal BMD (OR= 2.49; 95 % CI [1.14 - 5.43]; $p=0.020$) (Table 3). The association between osteoporosis and periodontitis increased when the group of women not treated for osteoporosis was separately analyzed (OR=3.16; 95 % CI [1.28 - 7.82]; $p=0.011$). However, for the group of osteoporotic women under osteoporosis treatment, the magnitude of the association with periodontal disease was reduced, losing statistical significance (OR= 2.04; 95 % CI [0.85 - 4.89]; $p=0.109$).

Table 3 Odds ratio (OR) and confidence interval for the association between periodontitis and osteoporosis in the studied elderly women, according to antiosteoporosis treatment

	Normal BMD n = 48	Osteoporosis		
		total n = 86	without medication n = 39	with medication n = 47
Periodontitis: n (%)	12 (25.0)	39 (45.3)	20 (51.3)	19 (40.4)
Odds Ratio (Confidence Interval)		2.49 (1.14 - 5.43)	3.16 (1.28 - 7.82)	2.04 (0.85 - 4.87)
<i>p</i>		0.020*	0.011*	0.109

* *p* value: significance level ≤ 0.05

Among the 87 participants with low levels of vitamin D, those with osteoporosis were more than three times as likely to present severe periodontitis as were those women with normal BMD (OR=3.34; 95 % CI [1.11 - 10.00]; $p=0.027$) (Table 4). There was no association between periodontitis and osteoporosis considering the 26 women with vitamin D sufficiency ($p=0.473$). An univariate and multivariate regression analysis was performed in the 113 participants who had serum dosages of 25(OH)D. The regression analysis confirmed that the chance for presenting periodontitis increased in osteoporosis without medication while, in treated osteoporosis, this chance decreased. However, vitamin D levels (low/sufficient) were not associated to periodontitis in the regression analysis, and did not show interaction with osteoporosis, losing statistical significance (Table 5).

Table 4 Odds ratio (OR) and confidence interval for the association between periodontitis and osteoporosis in the 87 subjects who presented low levels of vitamin D

	Normal BMD n = 32	Osteoporosis n = 55
Periodontitis: n (%)	5 (15.6)	21 (38.2)
Odds Ratio (Confidence Interval)		3.34 (1.11 - 10.00)
<i>p</i>		0.027*

* *p* value: significance level ≤ 0.05

Table 5.Univariate and multivariate regression analysis for periodontitis in the 113 participants who had serum dosages of 25(OH)D

Independent Variables	Univariate		Multivariate	
	Odds Ratio	<i>p</i>	Odds Ratio	<i>p</i>
Normal BMD	1		1	
Osteoporosis without medication	3.49	0.021*	3.38	0.026*
Osteoporosis with medication	2.83	0.048*	2.63	0.069
Low levels 25(OH)D	0.497	0.127	0.545	0.198
Adequate levels 25(OH)D	1		1	
Body Mass Index (kg/m ²)	0.973	0.483	1.034	0.469

* *p* value: significance level ≤ 0.05

Discussion

Based on the evaluation of 134 postmenopausal women who had similar clinical and demographic characteristics, we found that chronic periodontitis was more prevalent and severe in women with osteoporosis as compared to those with normal BMD. Moreover, normal levels of vitamin D and the use of anti-osteoporosis drugs clearly improved the periodontal *status* of women. Among the studies involving periodontitis and osteoporosis, the present study was the first one to simultaneously investigate the influence of osteoporosis medication and 25(OH)D levels.

There is enough biological plausibility to suppose that osteoporosis and periodontal disease may be related [3,8,32]. The effects of osteoporosis, accumulated over the years in the

periodontium, may be more remarkable in advanced ages. In order to verify the potential effects of osteoporosis in the periodontium, only patients older than 65 years were evaluated in the present study.

The CAL and GR parameters were worse in women affected by osteoporosis than in those with normal BMD, in the studied population. Worse periodontal parameters have been associated to osteoporosis in studies from different countries [12,13,17]. However other authors reported controversial results [9-11]. Studies assessing the association between osteoporosis and periodontal disease differ widely in their methodology, using samples with different selection criteria, social and demographic characteristics, different methods to measure periodontal disease and BMD assessment. The present study used a full-mouth examination methodology, performed at six sites per tooth, which accurately reflects the prevalence and the severity of periodontal disease. In addition, very strict inclusion criteria were used, and many conditions that could potentially confound these results were excluded.

An important aspect found in the present study was the higher extension of the GR in patients with osteoporosis, when compared to women with normal BMD. Other researchers have previously reported these findings in patients with low BMD [2,18,33]. Pain from exposed dentine, root caries, abrasion and aesthetic concerns may represent clinical complications of GR [34]. In addition, exposed root areas are more susceptible to biofilm accumulation and represent a challenge in cleaning, which in turn can perpetuate the clinical attachment loss. Periodontal management should be directed at prevention of further progression of the condition and the control of the symptoms [34].

The chance for having severe periodontitis was 2.49 higher in subjects with osteoporosis versus those with normal BMD. Other authors also found positive associations between osteoporosis and periodontitis, reporting similar odds ratios [14-17]. Furthermore, the lack of osteoporosis treatment contributed to a higher risk for having periodontal disease (OR 3.16) in the studied population. In the osteoporotic group, a positive effect of osteoporosis treatment was observed in the periodontal condition, when compared to untreated women. These results are in accordance with findings from other authors [15,17]. Bisphosphonates (BP) are antiresorptive drugs used in osteoporosis treatment. It has been reported that oral BP therapy may also protect individuals against periodontal bone loss

[25]. This effect on the alveolar bone was expected, and it has been demonstrated in other studies [24,25,35].

Although the sample size was not calculated for the subgroups of osteoporosis, we could observe that the negative effects of osteoporosis were reduced in the *periodontium* when patients had a history of osteoporosis treatment. The most widely accepted mechanism of action of BP is to inhibit osteoclast activity by promoting osteoclast apoptosis, and these compounds have also shown to act as anti-inflammatory agents [27].

BPs are highly concentrated in the jaws, because jaws have a faster bone turnover rate than other bones, which is related to the jaw activity and the bone remodeling on the periodontal ligament around the teeth [36]. Periodontal disease increases the demand for bone turnover/renewal in the jaws, being one of the conditions that may trigger osteonecrosis of the jaw [36]. Dental care is recommended for patients taking BP, in order to maintain a healthy periodontal status. No osteonecrosis of the jaw was noted in this study sample, possibly because its risk is very low, and a much greater sample size and longer periods of BP therapy would be necessary to detect this complication [37]. Fortunately, osteonecrosis of the jaw related to osteoporosis treatment is uncommon. Dentists need to properly manage patients who use BP and those who develop osteonecrosis of the jaw.

Vitamin D reduces the risk of osteoporotic fractures, and low vitamin D levels might have deleterious consequences to health outcomes [38]. We found that the frequency and the severity of chronic periodontitis were significantly associated with vitamin D insufficiency/deficiency in elderly women with osteoporosis. Awareness of the dental patient's systemic bone health status, as well as their vitamin D intake, may be important to understand their periodontal status and indicate directions for dealing with these patients [32].

In the studied population, there was a high prevalence of vitamin D inadequacy (77%). Women with low vitamin D levels affected by osteoporosis exhibited higher chance to present periodontitis than those with normal BMD. Reports from other authors corroborate these findings [3,29,39]. However, performing a logistic regression analysis in a sample of 113 participants that had available serum 25(OH)D results, the association between periodontitis and vitamin D levels was not significant. Studies with larger samples could clarify whether, in cases of osteoporosis and vitamin D insufficiency/deficiency, supplementation with vitamin D could be a protective factor to periodontal tissues. A consensus about targets for bone health

recommends that osteoporotic patients with serum 25(OH)D levels less than 20ng/ml should receive vitamin D supplementation, and fragile elderly at elevated risk for falls and fractures should maintain at least 24ng/ml levels, ideally 30ng/ml [38].

Low body mass index has been considered a condition that contributes to osteoporosis and fractures [40]. Higher values were found in the group of women with normal BMD, suggesting a protective effect of higher body mass index on bone for these women. Body mass index did not show association with periodontitis.

At menopause, women undergo an accelerated phase of trabecular bone loss. During this phase, the loss of trabecular bone is 3 to 5-fold greater than the loss of cortical bone. Later, a slower phase of bone loss prevails with the loss of both cancellous and cortical bone, which continues throughout life. With aging, remodeling becomes unbalanced. Every time that bone matrix is remodeled, more bone is removed than it is replaced. The final product of this process is bone loss and structural decay, fragility and bone fracture. In old ages, the bone fractures arise mainly at the cortical bone [41,42]. Authors have demonstrated that, in bones of elderly humans, the intracortical remodeling thinned the cortex from within by cavitation, leaving cortical remnants that looked similar to trabeculae [43]. This may explain the high occurrence of fractures in cortical bones in advanced ages [43]. The process is probably the same in the alveolar bone. The alveolar bone crest is constantly exposed to remodeling, due to damage repair and/or adaptation to loading, as consequence of jaw functions, like mastication. Thus, in the alveolar crests of older individuals with osteoporosis, fractures may occur due to the fragility and porosity of cortical remnants.

Many authors have found association between higher CAL with low BMD in elderly [12,13,17,33]. Clinical attachment level and gingival apical migration are often the result of bacterial infection [2]. However, there were no differences in the plaque index and bleeding on probing between the analyzed groups of the present study. These findings might suggest that, in elderly people with osteoporosis, the periodontal attachment loss and the GR may occur in conjunction with the circumferential loss of the supporting alveolar bone, independently of the presence of a periodontopathogenic biofilm. A possible explanation to this theory is the synergism between three factors: 1) the estrogen deficiency [33,42]; 2) the reduced healing quality of bones with low BMD [44]; and 3) the age-dependent oxidative stress, which consequently impairs wound-healing [45] after alveolar crest microfractures.

Methodological precautions were taken in the present study, like excluding smokers and diabetic women. Another precaution was the search for non-clinical vertebral fractures in patients with normal BMD, as these fractures would confirm impaired bone quality and strength, irrespective of bone density [40].

Some limitations must be considered when interpreting our findings. Although the hospital where the study was placed attends more than 20 thousand elderly in Rio de Janeiro and surrounding areas, the sample utilized in the study may not represent the general elderly population, because it is a selected population of dependents of the Brazilian Navy members. In addition, a strict inclusion and exclusion criteria were used in the study. Women with osteopenia were excluded from this study design for a better comparison of the clinical features of extreme measurements of BMD in the periodontium. This was a methodological precaution; however, it limits the possible conclusions that could be drawn for osteopenic women. Another limitation is that not all patients measured 25(OH)D. Finally, it may not be correct to state that osteoporosis can be a definite causal factor for periodontitis, because sectional studies do not show the development of events. Prospective studies would be more powerful in relating the sequence of risk factors to periodontal disease in order to establish causal relations between osteoporosis and periodontal disease.

There are some clinical implications associated with the results of the present study. Medicine has enhanced the prevention and treatment of osteoporosis by informing women about risks to bone health after menopause. Dentists can provide the elderly the awareness of their oral health condition, preventing and treating possible negative effects related to osteoporosis, including low levels of vitamin D. Future longitudinal studies involving subjects with osteoporosis might verify the effect of the drugs used for the osteoporosis treatment in the periodontal condition, in a vitamin D controlled setting.

Conclusions

Elderly women affected by osteoporosis presented higher prevalence and severity of periodontitis. These negative effects of osteoporosis on the periodontal status were minimized by osteoporosis treatment.

Acknowledgments The authors thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES)

Conflicts of interest None

References

1. Martinez-Maestre MA, Gonzalez-Cejudo C, Machuca G, Torrejon R, Castelo-Branco C (2010) Periodontitis and osteoporosis: A systematic review. *Climacteric* 13:523-529.
2. Reddy MS, Morgan SL (2013) Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol* 2000 61:195-218.
3. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP (2011) Plasma vitamin d and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res* 46:97-104.
4. Consensus development conference (1993) Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650.
5. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, Shepherd JA, Wright NC (2012) Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief* 1-8.
6. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA (2013) Osteoporosis in the european union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8:136.
7. Armitage GC, Robertson PB (2009) The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: Scientific advances in the united states. *J Am Dent Assoc* 140 Suppl 1:36s-43s.
8. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ (2000) The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 71:1492-1498.
9. Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA (1999) The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol* 70:982-991.
10. Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R (2005) Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol* 76:11-15.
11. Lundstrom A, Jendle J, Stenstrom B, Toss G, Ravald N (2001) Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J* 25:89-96.
12. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H (2004) A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults; *J Clin Periodontol* 31:680-684.
13. Iwasaki M, Taylor GW, Nakamura K, Yoshihara A, Miyazaki H (2013) Association between low bone mineral density and clinical attachment loss in japanese postmenopausal females. *J Periodontol* 84:1708-1716.

14. 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 (2007) The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol* 78:1731-1740.
15. Passos JS, Vianna MI, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Barreto ML, Adan L, Rosing CK, Cerqueira EM, Trindade SC, Coelho JM (2013) Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: A case-control study. *Osteoporos Int* 24:1275-1283.
16. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK (2010) Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol* 81:1613-1621.
17. Moedano DE, Irigoyen ME, Borges-Yanez A, Flores-Sanchez I, Rotter RC (2011) Osteoporosis, the risk of vertebral fracture, and periodontal disease in an elderly group in Mexico City. *Gerodontology* 28:19-27
18. Pepelassi E, Nicopoulou-Karayianni K, Archontopoulou AD, Mitsea A, Kavadella A, Tsiklakis K, Vrotsos I, Devlin H, Horner K (2012) The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. *Oral Dis* 18:353-359.
19. Gondim V, Aun J, Fukuda CT, Takayama L, Latorre Mdo R, Pannuti CM, Rodrigues Pereira RM, Romito GA (2013) Severe loss of clinical attachment level: An independent association with low hip bone mineral density in postmenopausal females. *J Periodontol* 84:352-359.
20. Marjanovic EJ, Southern HN, Coates P, Adams JE, Walsh T, Horner K, Devlin H (2013) Do patients with osteoporosis have an increased prevalence of periodontal disease? A cross-sectional study. *Osteoporos Int* 24:1973-1979.
21. Tak IH, Shin MH, Kweon SS, Nam HS, Cauley JA, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ, Kim OS (2014) The association between periodontal disease, tooth loss and bone mineral density in a Korean population. *J Clin Periodontol* 41:1139-1144.
22. Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM (2003) An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *Int Dent J* 53:121-125.
23. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:23-57.
24. Rocha ML, Malacara JM, Sanchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME (2004) Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 75:1579-1585.
25. Jeffcoat MK (2006) Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21:349-353.
26. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, Jeffcoat M, Munoz T (2005) Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 76:1113-1122.
27. Valverde P (2008) Pharmacotherapies to manage bone loss-associated diseases: A quest for the perfect benefit-to-risk ratio. *Curr Med Chem* 15:284-304.
28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D

- deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911-1930.
29. Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Spearie CL, Langenwalter EM, Shannon WD, Deych E, Mueller C, Civitelli R (2011) One-year effects of vitamin d and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol* 82:25-32.
 30. Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a who report. Who study group. *Osteoporos Int* 4:368-381.
 31. Page RC, Eke PI (2007) Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* 78:1387-1399.
 32. Genco RJ, Borgnakke WS (2013) Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 62:59-94.
 33. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL (2000) 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* 27:778-786.
 34. Tugnait A, Clerehugh V (2001) Gingival recession-its significance and management. *J Dent England* 29:381-394.
 35. Palomo L, Buencamino-Francisco MC, Carey JJ, Sivanandy M, Thacker H (2011) Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? *Menopause* 18:164-170.
 36. Marx RE (2011) Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment, 3edn Canada, Quintessence Books.
 37. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sandor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J (2015) Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 30:3-23.
 38. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY (2013) Vitamin d supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 29:305-313.
 39. Millen AE, Hovey KM, LaMonte MJ, Swanson M, Andrews CA, Kluczynski MA, Genco RJ, Wactawski-Wende J (2013) Plasma 25-hydroxyvitamin d concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol* 84:1243-1256.
 40. NOF (2013) Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC, National Osteoporosis Foundation.
 41. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd (1998) A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type i and type ii osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 13:763-773.
 42. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Riggs BL (2011) The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: Is a revision needed? *J Bone Miner Res* 26:441-451.

43. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, Mackie EJ, Seeman E (2010) Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: A cross-sectional study. *Lancet* 375:1729-1736.
44. Wolfi C, Schweppenhauser D, Guhring T, Takur C, Honer B, Kneser U, Grutzner PA, Kolios L (2014) Characteristics of bone turnover in the long bone metaphysis fractured patients with normal or low bone mineral density (bmd). *PLoS One* 9:e96058.
45. Smith PC, Caceres M, Martinez C, Oyarzun A, Martinez J (2015) Gingival wound healing: An essential response disturbed by aging? *J Dent Res* 94:395-402.

5 DISCUSSÃO

O principal objetivo deste estudo foi comparar os parâmetros clínicos periodontais de idosas com e sem osteoporose, além de verificar se a medicação para osteoporose e vitamina D influenciam nesses resultados. Baseados na avaliação de 134 idosas que apresentavam características sociodemográficas semelhantes, nossos resultados mostraram que mulheres com osteoporose tiveram mais chance de apresentar periodontite crônica avançada do que as mulheres com DMO normal, principalmente aquelas com insuficiência de vitamina D e não tratadas para a osteoporose. O dados do segundo artigo reforçam, de forma positiva, a existência do *link* entre a osteoporose e a doença periodontal, assunto abordado no primeiro artigo. Dentre as publicações que envolveram osteoporose e periodontite, este foi o primeiro estudo que explorou, concomitantemente, os efeitos da medicação para osteoporose e dos níveis séricos de 25(OH)D no periodonto.

Na osteoporose, o desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea leva a um decréscimo na massa óssea sistêmica. Nos anos que seguem a menopausa há uma perda acelerada de osso trabecular e, em idades mais avançadas, a fase lenta de perda de massa óssea torna-se dominante e envolve tanto osso trabecular como cortical, o que perdura pelo resto da vida (Riggs, Khosla e Melton, 1998; Khosla, Melton e Riggs, 2011). A fim de verificar os efeitos potenciais da osteoporose no periodonto, o presente estudo envolveu apenas pacientes com mais de 65 anos.

Um pequeno número de estudos explorou a associação da osteoporose com a periodontite crônica apenas em idosas (Weyant *et al.*, 1999; Lundstrom *et al.*, 2001; Yoshihara *et al.*, 2004; Famili *et al.*, 2005; Moedano *et al.*, 2011; Iwasaki *et al.*, 2013)

As participantes com osteoporose apresentaram NCI e RG mais avançados do que as que tinham DMO normal. Parâmetros periodontais piores têm sido associados à osteoporose em estudos de diferentes países (Yoshihara *et al.*, 2004; Moedano *et al.*, 2011; Iwasaki *et al.*, 2013). Contudo, outros autores reportaram resultados controversos (Weyant *et al.*, 1999; Lundstrom *et al.*, 2001; Famili *et al.*, 2005). Isso pode ser explicado devido a diferenças em metodologia, como critérios para seleção da amostra, características sócio-demográficas, definição de periodontite crônica, protocolos de exame periodontal e análise dos dados. O presente estudo utilizou uma metodologia de exame periodontal de boca completa, realizado em seis sítios por dente, o que reflete com precisão a prevalência e a severidade da doença

periodontal. Além disso, os critérios de inclusão foram muito estritos, e foram excluídas condições que poderiam potencialmente confundir estes resultados, como fumo e diabetes.

Um aspecto que chamou a atenção foi a recessão gengival altamente significativa em pacientes com osteoporose. Pesquisadores já haviam reportado esses achados em pacientes com baixa DMO (Ronderos *et al.*, 2000; Pepelassi *et al.*, 2012; Reddy e Morgan, 2013). A relevância clínica da recessão gengival tem sido relacionada a condições como: hipersensibilidade dentinária, estética insatisfatória, maior risco de cárie radicular, de abrasão e de erosão devido à exposição da superfície radicular ao ambiente oral. Além disso, áreas radiculares expostas são locais de acúmulo de biofilme e um desafio na higienização, o que pode perpetuar a perda de inserção clínica (Tugnait e Clerehugh, 2001).

A chance de participantes com osteoporose apresentarem periodontite avançada em relação as que tinham DMO normal foi de 2.49 (CI 1.14-5.43; $p = 0.020$). Outros autores também encontraram associações positivas entre osteoporose e periodontite, relatando OR semelhantes com IC 95%: 2.71 (1.12- 6.55; $p=0.027$)(Gomes-Filho *et al.*, 2007); 2.45 (1.38 - 4.34; $p=0.002$) (Al Habashneh *et al.*, 2010); 1.82 (1.04-3.18; $p = 0.04$) (Moedano *et al.*, 2011); 2.51 (1.33-4.72; $p=0.004$) (Passos *et al.*, 2013). No grupo da osteoporose, mulheres não tratadas para esta condição apresentaram um maior risco de ter periodontite (OR= 3.16), enquanto que entre as mulheres tratadas observou-se um efeito positivo da medicação na condição periodontal. Mesmo que o cálculo amostral não tenha sido feito com o objetivo de analisar dois subgrupos de osteoporose, foi possível observar que os efeitos negativos da osteoporose foram menos prejudiciais quando as pacientes tinham história de uso de medicação. Outros autores também sugeriram que a medicação osteoporose é benéfica para a condição periodontal, o que corrobora com os resultados do presente estudo (Moedano *et al.*, 2011; Passos *et al.*, 2013).

Esse efeito da medicações para tratamento da osteoporose já era esperado, pois elas têm efeito antirreabsortivo no osso. O tratamento com BFs mostrou melhorar parâmetros clínicos periodontais, prevenir reabsorção óssea alveolar e ser um bom adjunto à terapia mecânica convencional (Lane *et al.*, 2005; Jeffcoat *et al.*, 2007; Badran *et al.*, 2009). Pacientes com osteoporose e doença periodontal já foram beneficiados com seu uso (Rocha *et al.*, 2004; Palomo *et al.*, 2011). BFs são altamente concentrados nos maxilares, porque esses ossos têm um *turn over* mais acelerado do que outros ossos, o que está relacionado com a atividade de

remodelação óssea no ligamento periodontal ao redor dos dentes. A doença periodontal aumenta a demanda do *turn over* nos maxilares, sendo uma das condições apontadas para desencadear a osteonecrose dos maxilares (ONJ) (Marx, 2011). Esses autores enfatizam que o atendimento odontológico é recomendado para pacientes que tomam BF, a fim de manter uma condição periodontal saudável. Nenhum caso de ONJ foi observado na amostra deste estudo, provavelmente porque o risco de ONJ é muito baixo, e um tamanho de amostra muito maior e períodos mais longos de terapia com BF seriam necessários para detectar esta complicação (Khan *et al.*, 2015). O Ranelato de Estrôncio e Teriparatide são drogas osteoanabólicas (Kanis *et al.*, 2013). Embora não se possa excluir os benefícios adicionais dessas medicações no periodonto em três participantes da amostra que os usavam, o tempo de uso desses medicamentos (cerca de um ano) foi menor do que o uso anterior de BF.

Neste trabalho, o risco de apresentar periodontite crônica foi associado aos níveis baixos de vitamina D em idosas com osteoporose, mas não nas que tinham DMO normal. Essa associação não foi observada em níveis de vitamina D $\geq 30\text{ng/ml}$. Isso sugere que baixos níveis de vitamina D poderiam potencializar os efeitos negativos da osteoporose na condição periodontal. Em casos de osteoporose e insuficiência / deficiência de vitamina D, a sua suplementação, visando alcançar níveis mais elevados, pode ser um fator de proteção para os tecidos periodontais. Um consenso europeu recomenda que pacientes com osteoporose com níveis de 25(OH)D menores do que 20 ng / ml devem receber suplementação de vitamina D, e idosos fragilizados em risco elevado de quedas e fraturas devem manter, no mínimo, níveis de 24ng / ml, idealmente 30ng / ml (Rizzoli *et al.*, 2013).

É provável que a osteoporose, principalmente se não tratada, torne um hospedeiro mais susceptível a desenvolver periodontite na presença de um biofilme patogênico (Tezal *et al.*, 2000; Esfahanian e Shamami, 2012). Em nossa amostra, mulheres com osteoporose, independentemente de estarem em tratamento ou não, apresentaram frequência significativamente maior de sítios periodontais com medidas mais avançadas de NCI e RG do que as do grupo normal; contudo, a frequência de sítios com placa bacteriana e sangramento à sondagem foram semelhantes entre os grupos. É plausível afirmarmos que a osteoporose, por si mesma, seja um indicador de risco para perda de inserção periodontal, mesmo na ausência de um biofilme patogênico e de uma inflamação significativa. Uma possível explicação para a perda de inserção avançada nessas mulheres pode estar na própria fisiopatologia da

osteoporose. Na osteoporose, os osteoblastos são incapazes de preencher toda a profundidade das lacunas de reabsorção, resultando num balanço final negativo de remodelamento ósseo; portanto, perda de massa óssea (Riggs, Khosla e Melton, 1998). Além disso, a trabecularização do osso cortical em idades avançadas leva ao aumento da fragilidade óssea e do risco de fraturas. Foi demonstrado perda óssea no rádio distal quatro vezes maior em mulheres entre 65 anos e 80 anos do que entre 50 e 64 anos, e a perda maior foi de osso cortical, e não trabecular. Os autores afirmaram que poros no interior da cortical óssea se fundiram, formando cavidades que deixaram restos corticais parecendo trabéculas, aumentando a susceptibilidade a fraturas (Zebaze *et al.*, 2010). Como a osteoporose é uma doença sistêmica, esses processos seriam o mesmo no osso alveolar. Este osso, além do componente trabecular, é constituído por uma fina lâmina de osso cortical na porção que forma o alvéolo dentário, cuja margem coronal forma a crista alveolar (Newman *et al.*, 2007). A crista óssea alveolar enfrenta desafios diários de remodelação e tem um *turn over* acelerado, já que está diretamente envolvida nas funções maxilares, como a mastigação (Marx, 2011). Pode ser que o osso alveolar sofra maior perda de massa óssea se estiver exposto à osteoporose (sua formação óssea não compense satisfatoriamente a profundidade produzida nas lacunas de reabsorção); além disso, fraturas da crista óssea poderiam ocorrer devido a trabecularização de sua cortical, justificando a perda de inserção periodontal.

Na metodologia utilizada, foram tomados alguns cuidados, como excluir fumantes e diabéticas (inclusive as que usavam medicação para controle glicêmico). Outro cuidado foi a investigação de fraturas vertebrais não-clínicas com radiografias da coluna dorsal e lombar em pacientes com DMO normal, uma vez que estas fraturas confirmariam a qualidade e força óssea prejudicadas, independentemente da densidade óssea ao exame de DXA (NOF, 2013).

O IMC baixo tem sido considerado uma condição que contribui para a osteoporose e fraturas (NOF, 2013). A maioria das participantes apresentaram IMC normal ou ligeiramente aumentado. Os valores mais altos foram encontrados no grupo de mulheres com DMO normal, sugerindo um efeito protetor sobre o osso nestas mulheres.

Algumas limitações neste estudo devem ser consideradas na interpretação dos achados. Uma delas foi confiar no auto-relato das participantes de realmente tomarem a medicação para osteoporose quando prescritas. Outra, é que nem todas as participantes da amostra coletaram exames para se obter resultados de 25(OH)D. Além disso, a população estudada foi

de conveniência e pode não representar a população idosa em geral, por causa dos rigorosos critérios de inclusão e exclusão utilizados. Também não seria correto afirmar, através deste estudo, que a osteoporose é um fator causal para periodontite, pois estudos seccionais têm a limitação de não mostrar como foi o desenvolvimento dos eventos. Estudos com desenho prospectivo seriam mais válidos para estabelecer uma relação causal entre a osteoporose e a doença periodontal.

A medicina tem potencializado a prevenção e o tratamento da osteoporose educando mulheres sobre riscos à saúde óssea após a menopausa. Os cirurgiões-dentistas, principalmente os periodontistas, podem proporcionar as idosas uma maior consciência da sua condição de saúde bucal, prevenir e tratar possíveis riscos relacionados à osteoporose, inclusive a insuficiência de vitamina D. Sugere-se, para estudos futuros que envolvam periodontite e osteoporose, associar dados como níveis séricos da 25 (OH) vitamina D e, nos estudos longitudinais, verificar o efeito das medicações usadas no tratamento da osteoporose no periodonto, a fim de se associar a melhor opção farmacológica no tratamento da osteoporose concomitante à periodontite crônica.

6 CONCLUSÃO

Pelos dados apresentados, conclui-se que pacientes com osteoporose apresentam maior prevalência e gravidade de periodontite, e que efeitos negativos da osteoporose na condição periodontal são minimizados com uso de medicação para tratamento da osteoporose, e agravados na insuficiência de vitamina D.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilera-barreiro Mde, L. et al. The relationship of nutritional status, body and mandibular bone mineral density, tooth loss and fracture risk (frax) in pre-and postmenopausal women with periodontitis. *Nutr Hosp*, v. 29, n. 6, p. 1419-26, 2014.

Al Habashneh, R. et al. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol*, v. 81, n. 11, p. 1613-21, 2010.

Armitage, G.C.; Robertson, P.B. The biology, prevention, diagnosis and treatment of periodontal diseases: scientific advances in the United States. *J Am Dent Assoc*, v. 140 Suppl 1, p. 36s-43s, 2009.

Badran, Z. et al. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent*, v.7, n.1, p. 3-12, 2009.

Belibasakis G.N.; Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. v.39, n.3, p. 239-248, 2012.

Bertulucci Lde, A. et al. Periodontal disease in women in post-menopause and its relationship with osteoporosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.34, n.12, p. 563-567, 2012.

Brennan R.M. et al. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol* v.78, p. 2104-2111, 2007.

Brennan-Calanan R.M. et al. Osteoporosis and oral infection: Independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res* v.87, p.323-327, 2008.

Cauley, J.A. et al. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding international differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom*, v.14, n.3, p. 240-262, 2011.

Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*, v. 94, n. 6, p. 646-650, 1993.

Dye, B.A. Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol 2000*, v.58, n.1, p.10-25, 2012.

Esfahanian, V.; Shamami, M. S. Relationship between osteoporosis and periodontal disease: review of the literature. *J Dent (Tehran)*, v.9, n.4, p. 256-264, 2012.

Famili P. et al. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol*, v.76, n.1, p.11-15, 2005.

Garcia, M.N. et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol*, v.82, n.1, p. 25-32, 2011.

Genco, R.J.; Borgnakke, W.S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000*, v.62, n.1, p. 59-94, 2013.

Gomes-filho I.S. et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol*, v.78, p.1731-1740, 2007.

Gomes-Filho, I.S. et al. Effect of osteoporosis on periodontal therapy among post-menopausal women. *Gerodontology*, v.30, n.1, p.40-48, 2013.

Gondim V. et al. Severe loss of clinical attachment level: An independent association with low hip bone mineral density in postmenopausal females. *J Periodontol*, v.84, p.352-359, 2013.

Groen, J.J.; Duyvensz, F.; Halsted, J.A. Diffuse alveolar atrophy of the jaw (non-inflammatory form of paradental disease) and pre-senile osteoporosis. *Gerontol Clin (Basel)*, v.2, p.68-86, 1960.

Guiglia, R. et al. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v.18, n.1, p. 93-99, 2013.

Harvey, N.; Dennison, E.; Cooper, C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol*, v.6, n.2, p.99-105, 2010.

Hernlund E. et al. Osteoporosis in the european union: Medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*; v.8, p.136, 2013.

Hildebolt, C.F. et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodontal Res*, v.32, n.7, p.619-625, 1997.

_____. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol*, v.75, n.6, p.811-816, 2004.

Holick M.F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v.96, p.1911-1930, 2011.

Iwasaki M. et al. Association between low bone mineral density and clinical attachment loss in japanese postmenopausal females. *J Periodontol*, v.84, p.1708-1716, 2013.

Jabbar, S. et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res*, v.46, n.1, p.97-104, 2011.

Jeffcoat M.K. Safety of oral bisphosphonates: Controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*, v.21, p.349-353, 2006.

Johnson R.B. et al. Effect of estrogen deficiency on skeletal and alveolar bone density in sheep. *J Periodontol*, v.73, n.4, p.383-391, 2002.

Kanis J.A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*, v.24, n.1, p.23-57, 2013.

Kanis J.A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a who report. Who study group. *Osteoporos Int.*, v.4, n.6, p.368-381, 1994.

Khan A.A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, v.30, n.1, p.3-23, 2015.

Khosla, S.; Melton, L. J. III; Riggs, B. L. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res*, v.26, n.3, p.441-451, 2011.

Kobayashi M. et al. The correlation between postmenopausal osteoporosis and inflammatory periodontitis regarding bone loss in experimental models. *Exp Anim.*, v.61, n.2, p.183-187, 2012.

Kribbs, P. J. et al. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent*, v.62, n.6, p.703-707, 1989.

Kribbs, P. J. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent*, v.63, n.2, p.218-22, 1990.

Kribbs, P.J.; Smith, D.E.; Chesnut, C.H. III. Oral findings in osteoporosis. Part II: Relationship between residual ridge and alveolar bone resorption and generalized skeletal osteopenia. *J Prosthet Dent*, v.50, n.5, p.719-724, 1983.

Lane N. et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*, v.76, n.7, p.1113-1122, 2005.

Liang L. et al. Effect of estrogen receptor beta on the osteoblastic differentiation function of human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol.*, v.53, n.6, p.553-557, 2008.

Locker D.; Slade G.D.; Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: A review. *Periodontol 2000*, v.16, p.16-33, 1998.

Looker A.C. et al. Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United states, 2005-2008. *NCHS Data Brief*, n. 93, p.1-8, 2012.

Lundstrom A. et al. Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J*, v.25, n.3, p.89-96, 2001.

- Marjanovic E.J. et al. Do patients with osteoporosis have an increased prevalence of periodontal disease? A cross-sectional study. *Osteoporos Int.*, v.24, n.7, p.1973-1979, 2013.
- Martinez-Maestre M.A. et al. Periodontitis and osteoporosis: a systematic review. *Climacteric*, v.13, n.6, p.523-529, 2010.
- Martinez-Maestre M.A. et al. Osteoporosis, fragility fracture, and periodontal disease: a cross-sectional study in Spanish postmenopausal women. *Menopause*, v.20, n.1, p.79-84, 2013.
- Marx R.E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, v.63, p.1567-1575, 2005.
- Marx R.E. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment, 2. ed. Canada, Quintessence Books, 2011.
- Miley D.D. et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol*, v.80, n.9, p.1433-1439, 2009.
- Milica, P. et al. Immunopathogenetic mechanisms of periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *Acta Medica Medianae*, v.51, n.4, p.51, 2012.
- Millen A.E. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and periodontal disease in postmenopausal women. *J Periodontol*, v.84, n.9, p.1243-1256, 2013.
- Moedano D.E. et al. Osteoporosis, the risk of vertebral fracture, and periodontal disease in an elderly group in Mexico City. *Gerodontology*, v.28, p.19-27, 2011.
- Moeintaghavi A. et al. Evaluation of the association between periodontal parameters, osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women. *J Dent (Tehran)*, v.10, n.5, p.443-448, 2013.
- Mohammad A.R. et al. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in postmenopausal Asian-American women. *Int Dent J*, v.53, n.3, p.121-125, 2003.
- Mundy G.R. Osteoporosis and inflammation. *Nutr Rev.*, v.65, n.12(II), p.S147-S151, 2007.
- Newman, M. G.; Takei, H. H. ; Carranza, F. A. *Carranza Periodontia Clínica*. 9 ed, Guanabara Koogan, 2007.
- NOF. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.
- Oppermann, R.V. et al. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000*, v.67, n.1, p.13-33, 2015.

Oteri G. et al. Decayed, Missing, and Filled Teeth Index and Periodontal Health in Osteoporotic Patients Affected by BRONJ: An Observational Study. *J Osteoporos*, v.2013; ID 231289, 7p.

Page R.C.; Eke P.I. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol* v.78, p.1387-1399, 2007.

Palomo, L. et al. Is long-term bisphosphonate therapy associated with benefits to the periodontium in postmenopausal women? *Menopause*, v.18, n.2, p.164-170, 2011.

_____. A need to educate postmenopausal women of their periodontal health. *J Indian Soc Periodontol*, v.17, n.2, p.225-227, 2013.

Passos, J.S. et al. Osteoporosis/osteopenia as an independent factor associated with periodontitis in postmenopausal women: a case-control study. *Osteoporos Int*, v.24, n.4, p.1275-1283, 2013.

Pepelassi, E. et al. The relationship between osteoporosis and periodontitis in women aged 45-70 years. *Oral Dis*, v.18, n.4, p.353-359, 2012.

Pinheiro Mde, M.; Eis, S.R. Epidemiology of osteoporotic fractures in Brazil: what we have and what we need. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v.54, n.2, p.164-170, 2010.

Pinheiro, M.M. et al. The burden of osteoporosis in Brazil: regional data from fractures in adult men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Rev Bras Reumatol*, v.50, n.2, p.113-127, 2010.

Pinto Neto, A.M. et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. *Revista Brasileira de Reumatologia, Brasil*, v.42, n.6, p.343-354, 2002.

Reddy, M.S.; Morgan S.L. Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol 2000*, v.61, n.1, p.195-218, 2013.

Reinhardt, R.A. et al. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*, v.70, n.8, p.823-828, 1999.

Riggs, B.L.; Khosla, S.; Melton, L.J.III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*, v.13, n.5, p.763-773, 1998.

Rizzoli, R. et al. Vitamin d supplementation in elderly or postmenopausal women: A 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin*, v.29, p.305-313, 2013.

Rocha, M.L. et al. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol*, v.75, n.12, p.1579-1585, 2004.

Ronderos, M. et al. 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*, v.27, n.10, p.778-786, 2000.

Smith, P.C. et al. Gingival wound healing: An essential response disturbed by aging? *J Dent Res* v.94, p.395-402, 2015.

Tak, I.H. et al. The association between periodontal disease, tooth loss and bone mineral density in a Korean population. *J Clin Periodontol*, v.41, p.1139-1144, 2014.

Tezal, M. et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*, v.71, n.9, p.1492-1498, 2000.

Tipton, D.A.; Seshul B.A.; Dabbous M. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. *J Periodontal Res.*, v.46, n.1, p.39-47, 2011.

Tugnait, A.; Clerehugh V. Gingival recession-its significance and management. *J dent. England*, v.29, p.381-394, 2001.

Valderde P. Pharmacotherapies to manage bone loss-associated diseases: A quest for the perfect benefit-to-risk ratio. *Curr Med Chem*, v.15, p.284-304, 2008.

Wactawski-Wende, J. et al. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol*, v.76, n.11 Suppl, p.2116-2124, 2005.

Weyant, R.J. et al. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol*, v.70, n.9, p.982-991, 1999.

Wolfl, C. et al. Characteristics of bone turnover in the long bone metaphysis fractured patients with normal or low bone mineral density (BMD). *PLoS One* v.9, e96058, 2014..

Yoshihara, A. et al. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults; *J Clin Periodontol*, v.31, p.680-684, 2004.

Zhang, B. et al. Estrogen deficiency leads to impaired osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in rats. *Tohoku J Exp Med.* v.223, p.177-186, 2011.

Zebaze, R.M. et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*, v.375, n.9727, p.1729-1736, 2010.

APÊNDICE A



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: “Avaliação da associação da periodontite crônica e osteoporose em mulheres na pós menopausa através de parâmetros clínicos periodontais e análise óssea quantitativa”.

Instituições Coparticipantes: Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD) – Marinha do Brasil
Odontoclínica Central da Marinha (OCM)

Prezada Senhora,

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, de uma pesquisa desenvolvida pela **Dra Daniela Cia Penoni**, discente de Mestrado em Odontologia com área de concentração em Periodontia, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, sob orientação da Professora **Dra. Anna Thereza Thomé Leão**.

Essa pesquisa tem como **objetivo** verificar se a **osteoporose** pode prejudicar a saúde de sua gengiva e do osso que envolve seus dentes, o que chamamos de Doença Periodontal. Essa doença, também chamada de **periodontite**, leva à **inflamação da gengiva**, mudança de posição e sangramento dela, e também à **perda do osso que sustenta seus dentes**, deixando-os moles e com risco de serem perdidos.

A osteoporose é uma doença que afeta os ossos, causando “poros” neles e os enfraquecendo. É diagnosticada em exames em que são feitas imagens dos ossos. Estes exames são chamados de “densitometria óssea”, como este que você realizou no Hospital Naval Marcílio Dias.

Alguns pesquisadores relataram que a osteoporose aumenta o risco e a gravidade da periodontite. **O que motiva esta pesquisa** é a necessidade de conhecermos se, de fato, a

osteoporose oferece mais risco para o desenvolvimento de periodontite, ou se pode agravar uma doença de gengiva que já existia.

Para este estudo, haverá um **grupo de mulheres com osteoporose e outro, sem**. Será preenchida uma ficha para que eu conheça mais sobre seus hábitos e sua saúde. Se você não se lembrar de medicações que usa, se me autorizar posso ligar para o seu médico e perguntar sobre isso.

Os **procedimentos** que serão realizados nesta pesquisa envolve, sem custos, uma **avaliação da gengiva** de toda sua boca. Isso será feito com um instrumento esterilizado, isto é, que estará completamente limpo para impedir que ocorra uma doença. Ele é chamado de “sonda periodontal”, com a qual podemos obter medidas da gengiva ao redor de cada dente. Este exame é **feito no dia-a-dia** no consultório dentário, costuma levar menos de 1 hora, não requer anestesia e, se houver desconforto, será mínimo. Será realizada, também, uma **radiografia panorâmica digital**, o que já é **de costume** realizar na Odontoclínica como parte do exame dos pacientes. A quantidade de raios-x das radiografias usadas em Odontologia é extremamente pequena, e considerada menor que as do ambiente, como a dos raios do sol. Esta radiografia, além de ser bastante prática e rápida (13 segundos), ajuda a complementar o diagnóstico da perda de osso em volta dos dentes, já que com ela pode-se ter um “panorama” de todos os dentes, o que justifica seu **uso no dia-a-dia**. Com esta imagem, serão feitas algumas medições para observarmos a quantidade de osso nas proximidades do dente, e também para vermos se esses resultados estão relacionados com o de sua densitometria óssea. Para estas medições, você não precisa estar presente. **Numa única sessão**, hoje, coletaremos todos os dados de que necessitamos, para que não seja mais necessário você voltar com esta finalidade. Os resultados serão comparados entre o grupo das mulheres que têm osteoporose com as que não têm, para concluirmos se a osteoporose prejudica ou não a gengiva e o osso que sustenta os dentes.

As participantes terão, como **benefício**, um melhor conhecimento de seu estado de saúde oral e geral. Caso você apresente algum problema odontológico, será encaminhada para **tratamento das necessidades encontradas** na Odontoclínica Central da Marinha ou em outros ambulatorios navais. Em qualquer etapa do estudo você terá **acesso à pesquisadora responsável**, e poderá encontrá-la através dos telefones: (21) 99600-1933; (21) 2560-8344 R. 137; ou (21) 2562-2033.

Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/ HUCFF/ UFRJ** – Rua professor Rodolpho Paulo Rocco, nº 255 – Cidade Universitária / Ilha do Fundão – sala 01D-46 / 1º andar - pelo telefone (21) 2562-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 15h, ou através do email cep@hucff.ufrj.br ; ou com o **Comitê de Ética do Hospital Naval Marcílio Dias**, pelo telefone (21) 2599-5452.

Você será esclarecida sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar, e **é livre para recusar-se a participar**, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua **participação é voluntária** e a recusa em participar **não** irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios, nem descontinuará seu tratamento na instituição. Se houver **despesas decorrentes** da participação na pesquisa, você será ressarcida por isso.

Sua identidade será tratada com padrões profissionais de **sigilo**. Os **resultados** do exame clínico e radiográfico serão **confidenciais**, ou seja, somente a equipe de pesquisadores terá acesso a essas informações, as quais você pode pedir quando quiser e serão utilizados somente para o objetivo do presente estudo, **garantindo proteção** contra qualquer tipo de discriminação e/ou preconceito. Os resultados serão analisados na Faculdade de Odontologia (Clínicas de Periodontia e Estomatologia) da UFRJ, e **você terá conhecimento** deles ao final do estudo. Além disso, serão divulgados em artigos científicos em revistas de Odontologia.

CONSENTIMENTO

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito do estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com a Dra. Daniela Cia Penoni sobre minha decisão em participar desta pesquisa. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro, também, que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento odontológico quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem perda de atendimento nesta instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com a pesquisadora

responsável. Além disso, estou ciente de que eu e a pesquisadora responsável deveremos rubricar e assinar as folhas deste TCLE.

Rio de Janeiro, RJ, _____ de _____ de _____.

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Assinatura do sujeito da pesquisa: _____

Nome da pesquisadora responsável: Daniela Cia Penoni

Assinatura da pesquisadora responsável: _____

APÊNDICE B



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

FICHA PROTOCOLAR

Nome: _____ NIP: _____
 Idt: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____
 Endereço: _____

Telefone residencial: (____) _____ Telefone celular: (____) _____

Profissão: _____

Sua cor é: () Branca () Negra () Amarela () Parda () Indígena

Sua renda familiar é:

- () Menor de R\$680,00 () de R\$681,00 a R\$1360,00
 () de R\$1361,00 a R\$2040,00 () de R\$2041,00 a R\$2720,00
 () mais de R\$2721,00

Quantos são os dependentes dessa renda:

- () 1 () 2 () 3 () 4 () mais de 4 Quantos? _____

Nível de escolaridade:

- () Não frequentou escola () 1º Grau incompleto () 1º Grau completo
 () 2º Grau incompleto () 2º Grau Completo () Superior incompleto
 () Superior completo () Pós-graduação

POR FAVOR, PREENCHER SOMENTE AS QUESTÕES DE 1 A 7

- 01 - Com quantos anos parou de menstruar? _____
 02 - A menopausa (parada da menstruação) foi:
 () fisiológica (parou normalmente) () cirúrgica
 03 - Você fuma ? () Não () Sim Quantos cigarros por dia? _____
 04 - Faz uso de bebida alcoólica ? () Não () Sim Quantas vezes por semana ? _____
 05 - Pratica exercícios físicos ?
 () Não () Sim Quantas vezes por semana ? _____
 Qual tipo de exercícios ? _____
 06 – Quantas vezes ao dia você escova os dentes? _____
 07 – Quando esteve no dentista pela última vez? _____

**AS PRÓXIMAS QUESTÕES SÓ SERÃO PREENCHIDAS JUNTO À
PESQUISADORA, DEPOIS QUE O EXAME ODONTOLÓGICO FOR REALIZADO.**

08 – Tem osteoporose? () Não () Sim

Se tem, há quanto tempo sabe disso? _____

Já sofreu fraturas por causa da osteoporose? () Não () Sim

Onde? _____

Seus pais já tiveram fraturas de quadril? () Não () Sim

Sua altura diminuiu nos últimos anos? () Não () Sim

Se diminuiu, foram quantos centímetros? _____

09 - Presença de condições abaixo:

() Artrite Reumatoide () Doenças Gastrointestinais () Hiperparatireoidismo

() Câncer () Doença de Paget () Hipertireoidismo

() Diabetes mellitus () Hipertensão arterial () Lúpus

Outra condição: _____

10 - Uso das seguintes medicações: _____

11 - Medicações para o metabolismo ósseo que faz uso ou que foram usadas:

Medicação	Dose que usa ou usou	Frequencia	Duração	Se parou de usar, há quanto tempo
Suplementos de Cálcio				
Suplementos de Vitamina D				
Fosamax (alendronato)				
Actonel (risedronato)				
Didronel (etidronate)				
Reclast ou Zometa (zoledronato)				
Boniva (ibandronato)				
Aredia (pamidronato)				
Prolia (denosumab)				
Forteo (teriparatida)				
Outros: _____				

Informações sobre perdas dentárias:

- 1) A senhora tem dentes artificiais (usa prótese)? sim não
- 2) Com quantos anos a senhora começou a usar Prótese Total ou parcial (dentadura ou roach)? _____ anos.
- 3) Há quanto tempo foi a última extração de dente na boca da senhora? _____ anos
- 4) Por qual motivo?
- 4.1. dente estava “mole” sim não
- 4.2. dente estava cariado, ou com problemas de canal sim não
- 4.3. foi indicado extração para poder colocar uma prótese sim não
- 4.4. a gengiva ao redor do dente era inflamada e sangrava sempre sim não
- 4.5. a raiz do dente estava muito exposta (dava pra ver boa parte da raiz) e o dente parecia comprido, com pouca gengiva sim não
- 5) Quantos dentes a senhora extraiu após os 50 anos? Por qual motivo perdeu esses dentes?
- 5.1. dentes estavam “moles” sim não
- 5.2. dentes estavam cariados, ou com problemas de canal sim não
- 5.3. foi indicado extração para poder colocar uma prótese sim não
- 5.4. a gengiva ao redor dos dentes era inflamada e sangrava sempre sim não
- 5.5. a raiz dos dentes estava muito exposta (dava pra ver boa parte da raiz) e os dentes pareciam compridos, com menos gengiva sim não
- 6) Já teve alguma outra vez dentes que estavam “moles” e precisaram ser extraídos ou caíram sozinhos? sim não
- 7) Demais comentários:

Data: ____ / _____ / _____

Assinatura do paciente

Assinatura da pesquisadora responsável

APÊNDICE C

PERIOGRAMA

Nome: _____ Data: ____/____/____

NIP: _____

	11		12		13		14		15		16		17		18		
	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	Furca
MV																	
V																	
DV																	
MP																	
P																	
DP																	
	MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR

	21		22		23		24		25		26		27		28		
	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	Furca
MV																	
V																	
DV																	
MP																	
P																	
DP																	
	MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR

	31		32		33		34		35		36		37		38		
	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	Furca
MV																	
V																	
DV																	
MP																	
P																	
DP																	
	MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR

	41		42		43		44		45		46		47		48		
	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	PBS	NIC	Furca	PBS	NIC	Furca
MV																	
V																	
DV																	
MP																	
P																	
DP																	
	MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR		MOR

Número de sitios com PBS ≥ 5: _____ NIC ≥ 6: _____

Índice de placa

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
V																
P																

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
L																
V																

Número de dentes: _____ Sitios avaliados: _____ Sitios com placa: _____ IP = _____

Índice de sangramento

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
V																
P																

	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
L																
V																

Número de dentes: _____ Sitios avaliados: _____ Sitios sangrantes: _____ ISS = _____

ANEXO A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/HUCFF/UFRJ

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da associação da periodontite crônica (doença que causa perda do osso que envolve os dentes) e da osteoporose (doença que causa a formação de ζ poros ζ ou ζ buracos ζ nos ossos do corpo) em mulheres que já pararam de menstruar, através de medidas feitas ao redor dos dentes e nos ossos da boca

Pesquisador: Daniela Cia Penoni

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22815413.6.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 465.429

Data da Relatoria: 21/11/2013

Apresentação do Projeto:

Protocolo 219-13 do grupo III. Respostas recebidas em 11.11.2013.

1. Informações básicas do projeto, anexadas em 11.11.2013;
2. TCLE ζ versão 4, anexado em 11.11.2013;
3. Carta resposta às pendências, anexada em 11.11.2013.

Objetivo da Pesquisa:

Cf. parecer número 436.837 relatado em 31/10/2013.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Cf. parecer número 436.837 relatado em 31/10/2013.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Cf. parecer número 436.837 relatado em 31/10/2013.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Cf. parecer número 436.837 relatado em 31/10/2013.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2562-2480 **Fax:** (21)2562-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

(Continuação do ANEXO A – página 2/3)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/HUCFF/UFRJ

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 465.429

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sobre o projeto

1. O cronograma precisa ser mais bem detalhado.

Resposta: Foi anexado cronograma mais bem detalhado.

Análise: O cronograma detalhado deve estar contido nas informações básicas do projeto inseridas no sistema Plataforma Brasil, item Cronograma de Execução. Pendência não atendida.

Resposta: Cronograma anexado em 11/11/2013.

Análise: Pendência atendida.

Sobre o TCLE

1. O TCLE precisa ter linguagem acessível. Neste sentido, é preciso alterar ou explicar algumas palavras ou expressões, tais como: osteoporose, retração, prontuário, esterilizado, germes, doses de radiação, raios ultravioleta.

Resposta: Foi anexado TCLE versão 3.

Análise: A palavra << germes >> continua presente no TCLE explicando o que significa << esterilizado >> na frase << Isso será feito com um instrumento esterilizado, sem germes sem micróbios >>. Entendemos que tal trecho não ajuda esclarecer o sujeito de pesquisa. Sugerimos a alteração para << Isso será feito com um instrumento esterilizado, isto é, que estará completamente limpo para impedir que ocorra uma doença >>. Pendência não atendida.

Resposta: A sugestão << Isso será feito com um instrumento esterilizado, isto é, que estará completamente limpo para impedir que ocorra uma doença >> foi aceita e o TCLE foi corrigido. Foi anexada a versão 4 do TCLE.

Análise: Pendência atendida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1) De acordo com o item X.3.b, da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2562-2480 Fax: (21)2562-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

(Continuação do ANEXO A – página 3/3)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/HUCFF/UFRJ

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
(HUCFF/ UFRJ)



Continuação do Parecer: 465.429

relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa).

2) Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

RIO DE JANEIRO, 22 de Novembro de 2013

Assinador por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2562-2480 Fax: (21)2562-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

ANEXO B

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/HNMD

HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO
DIAS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da associação da periodontite crônica (doença que causa perda do osso que envolve os dentes) e da osteoporose (doença que causa a formação de "poros" ou "buracos" nos ossos do corpo) em mulheres que já pararam de menstruar, através de medidas feitas ao redor dos dentes e nos ossos da boca

Pesquisador: Daniela Cia Penoni

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22815413.6.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 489.507

Data da Relatoria: 10/12/2013

Apresentação do Projeto:

A osteoporose e a doença periodontal são caracterizadas por processos ósseos reabsortivos. Após a menopausa, a velocidade de perda óssea é drasticamente acentuada, o que parece, potencialmente, acelerar e/ou agravar o colapso do tecido periodontal. A associação entre a osteoporose e a doença periodontal pode ser explicada pelo fato de ambas condições terem fatores predisponentes comuns para perda óssea. No caso da osteoporose, a perda óssea é generalizada, enquanto na doença periodontal é localizada no osso alveolar. Contudo, esta associação ainda não está esclarecida. Estudos que utilizaram critérios clínicos e radiográficos para diagnosticar periodontite mostram controvérsias quanto a associação desta doença com a osteoporose (Al Habashneh et al., 2010; Martinez-Maestre et al., 2010; Passos et al., 2013). Modificações resultantes da osteoporose e da doença periodontal podem ser detectadas em radiografias odontológicas. A análise fractal corresponde a um método quantitativo de avaliação do trabeculado ósseo. Por ser uma análise quantitativa, diferentemente da visual, descreve com

Endereço: Rua Cezar Zama nº 185
Bairro: Lins de Vasconcelos **CEP:** 20.725-090
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: 2115-9955 **Fax:** 2115-9491 **E-mail:** cep@hnmd.mar.mil.br

(Continuação do ANEXO B – página 2/3)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/HNMD

HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO
DIAS



Continuação do Parecer: 489.507

mais precisão a gravidade da doença no osso, podendo ser um auxiliar mais preciso no diagnóstico. Até a presente data, não há estudos que objetivaram analisar a possível associação da osteoporose com a doença periodontal utilizando a micro-arquitetura trabecular em radiografias odontológicas.

O presente estudo será seccional em que se pretende avaliar a prevalência e a gravidade da doença periodontal em dois grupos de mulheres na pós-menopausa: sem osteoporose (grupo 1) ou com osteoporose (grupo 2).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre da prevalência e a gravidade da doença periodontal com a osteoporose, em mulheres na pós-menopausa, por meio de análise óssea quantitativa do osso alveolar

Avaliar a prevalência e a gravidade da doença periodontal em mulheres com e sem osteoporose pós-menopausa, - Avaliar quantitativamente o osso alveolar da mandíbula através da análise fractal, em radiografias panorâmicas digitais, comparando os resultados entre as mulheres que apresentam ou não osteoporose e doença periodontal

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A sondagem periodontal é rotineiramente feita no consultório dentário, não requer anestesia e, se houver desconforto, será mínimo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância e poderá melhorar o prognóstico das doenças periontais uma vez que se for comprovada uma relação entre a osteoporose e as doenças periontais, as mesmas poderão ser tratadas previamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou os termos obrigatórios de acordo com as normas preconizadas

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com a circular número 122/2012 da CONEP, não poderemos emitir pendências no

Endereço: Rua Cezar Zama nº 185
Bairro: Lins de Vasconcelos CEP: 20.725-090
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: 2115-9955 Fax: 2115-9491 E-mail: cep@hnmd.mar.mil.br

(Continuação do ANEXO B – página 3/3)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/HNMD

HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO
DIAS



Continuação do Parecer: 489.507

projeto supracitado pois o mesmo trata-se de um projeto coparticipante.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Faz-se necessário apresentar a este CEP um relatório semestral até o término da pesquisa, caso a mesma seja realizada num período maior que seis meses, com o primeiro relatório previsto para maio de 2014. Todavia, se realizada num período menor, deverá ser apresentado relatório final, assim como este Comitê deverá ser informado sobre fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. Caso o projeto seja interrompido, haverá necessidade de justificativa do pesquisador.

RIO DE JANEIRO, 11 de Dezembro de 2013

Assinador por:
André Germano De Lorenzi
(Coordenador)

Endereço: Rua Cezar Zama nº 185
Bairro: Lins de Vasconcelos CEP: 20.725-090
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: 2115-9955 Fax: 2115-9491 E-mail: cep@hnmd.mar.mil.br