LUCIANA ÁVILA MALTAGLIATI

Avaliação longitudinal do tratamento periodontal em
mulheres com osteoporose

São Paulo

2012

LUCIANA ÁVILA MALTAGLIATI

Avaliação longitudinal do tratamento periodontal em
mulheres com osteoporose

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências Odontológicas.

Área de concentração: Periodontia

Orientador: Prof.Dr.João Batista César Neto

São Paulo
2012

Maltagliati LA. Avaliação Longitudinal do Tratamento Periodontal em Mulheres com Osteoporose. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2012

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

*Dedico este trabalho à toda minha família.
Meu pai Guido e minha mãe Ana Maria (in memoriam)
Ao meu marido e amado José Luis
À minha filha e adorada Ana Luisa
Àos meus muito queridos Lílíana, minha irmã e Ivan, meu sobrinho e Lúcia,
companheira do meu pai e de todos nós,
pelo amor e carinho que recebi todos esses anos.
Não acredito que poderia ter alcançado mais essa conquista na minha vida
sem vocês ao meu lado este tempo todo.*

*Em especial dedico à minha filha Ana Luisa e ao meu marido José Luis.
Tenho consciência da falta que fiz nos momentos de isolamento e
concentração, tão necessários para a conclusão desta jornada. Só posso
agradecer pelo seu olhar generoso e por esboçar este sorriso imenso que me
faz sonhar e pensar que a vida vale a pena.*

*Não poderia terminar esta dedicatória sem mencionar a minha grande
professora Paulete Goldenberg.
Mais do que me ensinar a compreender a ciência, demonstrou-me o poder do
conhecimento, mostrou-me caminhos valiosos, apontou a direção e, por
maior que fossem as dificuldades, não abdicou da delicadeza e generosidade.
Qualidades, estas, que lhes são tão peculiares e.....tão maternas.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Titular Giuseppe Alexandre Romito, que me acolheu nesta disciplina de maneira tão amigável. Obrigada pela confiança e por estar ao meu lado a todo momento. Foi exatamente esta vibração calorosa e companheira que não me deixou esmorecer...que me ajudou a alcançar o meu maior objetivo. Não vou esquecer jamais dos momentos compartilhados e do quanto aprendi contigo. Obrigada!

Ao Prof. João Batista César Neto, pela paciência mais do que necessária, vital para me ajudar a caminhar na direção correta. Ouviu-me, corrigiu-me, orientou-me, enfim.....Vou ter comigo sempre a lembrança de alguém que me estendeu a mão amiga, na hora exata em que precisei: um gesto simples mas de uma preciosidade ímpar. Obrigada!

AGRADECIMENTOS

À todos os professores da Disciplina de Periodontia pela demonstração de apoio e disposição em ajudar. Obrigada, sobretudo, pelos ensinamentos.

Aos meus grandes amigos e parceiros nesta jornada Joseane Ponchio e Marcus Vinicius Yamazato Kanashiro. Obrigada, principalmente, por acreditarem em mim. Sem vocês e sem a confiança de vocês o desenvolvimento deste trabalho de pesquisa seria impossível. Ofereço-lhes a famosa frase de Milton Nascimento: *“Amigo é coisa para se guardar no lado esquerdo do peito, dentro do coração”*

À minha companheira de todas as horas Juliana Aun.....caminhamos juntas e, por vezes, de mãos dadas...que Deus a ilumine, sempre.

Aos demais integrantes do grupo “Periomulher”: Valéria Gondim da Silva, Priscila Corraine, Carmem Tsai, Livia Lie Sonoda e Marcelo Marqueoli. Sem vocês este projeto não teria saído do plano das idéias. Obrigada pela oportunidade de poder fazer parte.

Às mulheres que compuseram a amostra deste estudo, meu mais profundo respeito e gratidão. Suas contribuições foram imensas. Obrigada a todas vocês.

À Valéria e à Ivânia, secretárias, amigas e companheiras.

Maria, Maria
É um dom, uma certa magia
Uma força que nos alerta
Uma mulher que merece
Viver e amar
Como outra qualquer
Do planeta

Maria, Maria
É o som, é a cor, é o suor
É a dose mais forte e lenta
De uma gente que ri
Quando deve chorar
E não vive, apenas aguenta

Mas é preciso ter força
É preciso ter raça
É preciso ter gana sempre
Quem traz no corpo a marca
Maria, Maria
Mistura a dor e a alegria

Mas é preciso ter manha
É preciso ter graça
É preciso ter sonho sempre
Quem traz na pele essa marca
Possui a estranha mania
De ter fé na vida....

RESUMO

Maltagliati LA. Avaliação Longitudinal do Tratamento Periodontal em Mulheres com Osteoporose [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2012. Versão Original.

A interrelação de fatores como o avanço da idade, aliado às condições sócio-econômicas e à vulnerabilidade social, refletem na proeminência de doenças crônicas como a osteoporose e a doença periodontal. Tendo em vista que a perda óssea é a principal consequência para ambas as doenças, a osteoporose e a doença periodontal podem estar relacionadas. Considerando o limitado número de estudos longitudinais sobre a associação entre osteoporose e doença periodontal, o objetivo do nosso estudo foi avaliar, através de parâmetros clínicos periodontais, o efeito da osteoporose sobre os resultados do tratamento periodontal não-cirúrgico em mulheres na pós-menopausa, acompanhadas por um ano. Delineou-se um ensaio clínico controlado, duplo cego, para avaliar trinta e cinco mulheres selecionadas divididas em dois grupos: o grupo OST, composto por dezoito mulheres com diagnóstico de periodontite e osteoporose e o grupo controle (CTRL), composto por dezessete mulheres diagnosticadas para periodontite, porém, sistemicamente saudáveis. O efeito do tratamento periodontal não cirúrgico foi avaliado por meio das mensurações dos parâmetros clínicos como índice de placa bacteriana, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção após o tratamento, nos períodos de três e doze meses. Assumindo-se como resultado principal a diferença no nível clínico de inserção, aos doze meses após o tratamento periodontal, utilizou-se o teste student “t” para amostras pareadas na análise intra-grupo e, para a comparação entre os grupos, o teste “t” para amostras independentes. Observou-se que o tratamento periodontal foi efetivo e ambos os grupos mostraram melhora em todos os parâmetros estudados após tratamento periodontal, quando comparado aos valores iniciais ($p < 0,05$), houve ganho de inserção clínica para

ambos os grupos, aos doze meses de avaliação, não havendo, porém, diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p>0,05$). Não pudemos observar, dentro das limitações deste estudo, a interferência da osteoporose sobre as alterações dos parâmetros clínicos periodontais após um ano de avaliação dos resultados do tratamento não cirúrgico da periodontite em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chave: Periodontite. Tratamento não-cirúrgico periodontal. Osteoporose. Pós-menopausa.

ABSTRACT

Maltagliati LA. Longitudinal evaluation of periodontal treatment in osteoporotic women [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2012. Versão original.

To date no studies have evaluated the effect of osteoporosis on non-surgical periodontitis treatment. The aim of the present study was to evaluate the effect of osteoporosis on non-surgical periodontal therapy in post-menopausal women with chronic periodontitis. 35 women diagnosed with slight to moderate periodontitis were divided in two groups: osteoporotic (OST, n=18) and non-osteoporotic (CTRL, n=17) women. The effect of non-surgical periodontal treatment was assessed by measuring the changes in plaque (PI) and bleeding on probing (BOP) scores, probing depth (PD) and clinical attachment level (CAL) during one year. Only sites with baseline PD $\geq$ 4mm were used for statistical analysis. The periodontal therapy resulted in significant improvements for both groups. At the end of twelve months, the mean PI, BOP, PD and CAL for the OST group were 27.2 $\pm$ 17.7, 2.6 $\pm$ 3.0, 2.5 $\pm$ 0.7, 3.6 $\pm$ 1.3, respectively, versus 30.2 $\pm$ 17.0, 8.4 $\pm$ 10.6, 3.2 $\pm$ 1.2, 4.3 $\pm$ 1.5, respectively, for the control group. Using an individual-based analysis and Student *t* test for unpaired and paired observations (significance of differences between and within groups, respectively), women in CTRL group showed enhanced in BOP and PD scores ($p<0.05$) over a period of 12 months compared with those in OST group but no significant difference was found between the groups for PD and CAL difference changes ($p>0.05$). Within the limits of the present study, it can be concluded that osteoporosis did not influence the result of non-surgical periodontal therapy in slight to moderate periodontitis.

Key words: Periodontitis. Non-surgical periodontal treatment. Osteoporosis. Post-menopausal women.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Parâmetros sócio-demográficos das mulheres com osteoporose (grupo OST, n=18) e das mulheres sem osteoporose (grupo CTRL, n=17) que compuseram a amostra do estudo.....	38
Tabela 5.2 - Comparação do índice de O'Leary e do índice de sangramento à sondagem inter e intra - grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17) nos diferentes períodos dos estudo.....	40
Tabela 5.3 - Comparação das medidas da retração gengival, inter e intra-grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17), nos diferentes períodos dos estudo, para as três categorias de profundidade de sondagem.....	42
Tabela 5.4 - Comparação das medidas de profundidade de sondagem (PS), inter e intra-grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17), nos diferentes períodos dos estudo, para as três categorias de profundidade de sondagem.....	44
Tabela 5.5 - Comparação das medidas do nível clínico de inserção (NCI), inter e intra-grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17), nos diferentes períodos dos estudo, para as três categorias de profundidade de sondagem.....	46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 OSTEOPOROSE: ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO	16
2.2 OSTEOPOROSE E DOENÇA PERIODONTAL	19
2.2.1 Estudos em Animais	19
2.2.2. Estudos Clínicos	20
2.2.2.1 Estudos de Delineamento Transversal	21
2.2.2.2 Estudos de Delineamento Longitudinal	24
3 PROPOSIÇÃO	27
4 MATERIAL E MÉTODOS	28
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	29
4.2.1 Cálculo da Amostra	29
4.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	29
4.2.3 Definição da População do Estudo	30
4.3 CALIBRAÇÃO DOS PESQUISADORES	32
4.4 COLETA DOS DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS	32
4.5 AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL	32
4.5.1 Exame Clínico Periodontal	33
4.5.2 Diagnóstico Periodontal	34
4.6 DENSITOMETRIA ÓSSEA	34
4.7 TRATAMENTO PERIODONTAL E AVALIAÇÃO	35
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	36
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÕES	50
REFERÊNCIAS	51
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	59
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população, em países em desenvolvimento e desenvolvidos, é um indicador de melhora da saúde global. Segundo a “World Health Organization” (WHO, 2007), estima-se que a população de idosos no mundo (pessoas com 60 anos de idade ou mais) é da ordem de 650 milhões e alcançará, em 2050, o número de 2 bilhões de pessoas. O processo de transição demográfica e epidemiológica que vem repercutindo em alterações graduais dos índices de mortalidade e fecundidade, contribuem para o aumento da expectativa de vida da população.

O Brasil, segundo a projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2008), continuará galgando anos na vida média de sua população, alcançando, em 2050, o patamar de 81,29 anos (equiparando-se ao Japão - 82,60 anos, o maior nível de expectativa de vida mundial atualmente). E, segundo Camarano (2002) será uma população idosa predominantemente do sexo feminino. A longevidade da população feminina é confirmada pelos dados do IBGE (2009) que apontam para um diferencial atual entre os sexos de 7,60 anos, cabendo aos homens uma esperança de vida ao nascer de 69,06 anos e às mulheres de 76,66 anos.

A interrelação de fatores como o avanço da idade, aliado às condições sócio-econômicas e à vulnerabilidade social, refletem na proeminência de doenças crônicas como a osteoporose e a doença periodontal, consideradas problemas de saúde pública, posto o risco às fraturas ósseas e à perda dentária (Gomes-Filho et al., 2007).

Tendo em vista que a perda óssea é a principal consequência para ambas as doenças, a osteoporose e a doença periodontal podem estar relacionadas já que compartilham fatores que podem interferir ou modular ambas as doenças (Yoshihara et al., 2004).

Os mecanismos pelos quais a osteoporose ou a perda de massa óssea esquelética podem estar associados com a perda de inserção periodontal, perda de altura da crista óssea alveolar e perda dentária têm sido investigados. Alguns potenciais mecanismos são propostos: Primeiramente, a baixa densidade mineral no osso sistêmico, observada após a diminuição dos níveis

de estrógeno, após a menopausa, poderia ocorrer, também, nas arcadas dentárias. Esta perda de densidade óssea, pode levar à uma reabsorção mais rápida do osso alveolar frente à agressão dos patógenos periodontais. O segundo mecanismo poderia estar relacionado aos fatores sistêmicos que afetam a remodelação óssea, os quais poderiam modificar a resposta tecidual local frente à infecção periodontal. Indivíduos com perda óssea sistêmica têm uma produção aumentada de citocinas (IL-1 e 6, e TNF- α) que aumentam a atividade osteoclástica, resultando no aumento da reabsorção óssea (Pacifici, 2010). Segundo Lerner (2006) a maior produção destas mesmas citocinas pode ser observada nas lesões por infecção periodontal. E, um terceiro mecanismo poderia se referir aos fatores genéticos que predispõe os indivíduos à perda óssea e podem, também, influenciar ou predispor, de maneira individual, à destruição periodontal. E, por último, certos fatores relacionados ao estilo de vida como o hábito de fumar, que podem contribuir para o risco individual de desenvolver ambas as doenças, osteoporose e periodontite (Tezal et al., 2000; Jeffcoat et al., 2000; Wactawski-Wende et al., 2005; Golub et al., 2006; Kaye, 2007; Mundy, 2007).

Os estudos transversais que avaliaram a doença periodontal e a osteoporose em mulheres na pós-menopausa são controversos. Alguns autores observaram aumento na perda de inserção clínica e perda dentária em mulheres com osteoporose (Hideltolt et al., 1997; Tezal et al., 2000; Inagaki et al., 2001; Shen et al., 2004; Wactawski-Wende et al., 2005; Brennan et al., 2007). Por outro lado, existem estudos onde não foi encontrada nenhuma associação entre a doença periodontal e a osteoporose (Weyant et al., 1999; Mohammad et al., 2003; Brennan-Calanan et al., 2008; Hattatoglu-Sönmez et al., 2008; Lopes et al., 2008; Takahashi et al., 2012).

Há, na literatura estudada, poucos estudos delineados especificamente para avaliar a relação entre osteoporose e a periodontite, mensurada pela perda de inserção clínica. Alguns dos estudos existentes mostraram associação independente da perda de massa óssea esquelética associada à diminuição da crista óssea alveolar e perda dentária (Aström et al., 1990; Mohammad et al., 1997; Krall et al., 1997; Earnshaw et al., 1998; Payne et al., 1999; Yoshihara et al., 2005; Tezal et al., 2005).

Os estudos longitudinais sobre a associação entre osteoporose e doença periodontal variam sobremaneira em relação ao desenho do estudo, à metodologia de mensuração e a presença de fatores de confundimento (Reinhardt et al., 1999; Wactawski-Wende, 2001; Famili et al., 2005; Lamonte et al., 2012).

Considerando o limitado número de estudos longitudinais e a falta de investigações de delineamento intervencional, sobre a associação entre osteoporose e doença periodontal, o objetivo do nosso estudo foi avaliar a influência da osteoporose sobre o resultado da terapia periodontal não-cirúrgica em pacientes com periodontite crônica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão da literatura está baseada em publicações que se referem ao tratamento da doença periodontal em mulheres na pós-menopausa, com osteoporose. Foram consultadas bases de dados: Pubmed e Dentistry & Oral Science Source, além da pesquisa realizada nas revistas *Journal of Periodontology*, *Journal of Clinical Periodontology* e *Journal of Periodontal Research* e consulta às referências bibliográficas dos artigos publicados.

Para melhor organização da apresentação, a revisão será subdividida nos seguintes tópicos:

2.1 OSTEOPOROSE: ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

2.2 OSTEOPOROSE E DOENÇA PERIODONTAL

2.2.1 Estudos em animais

2.2.2 Estudos Clínicos

2.2.2.1 Estudos de Delineamento Transversal

2.2.2.2 Estudos de Delineamento Longitudinal

2.1 OSTEOPOROSE: ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Osteoporose é uma doença que provoca a redução da densidade e da qualidade óssea. Frequentemente não há sintomatologia e, conforme o osso torna-se mais frágil e poroso, aumenta-se o risco à fratura óssea (International Osteoporosis Foundation – IOF, 2012).

A quantidade máxima de osso que é adquirida durante a idade adulta é considerada o pico de massa óssea. A idade exata e valores atingidos nos diferentes sítios do esqueleto ainda são controversos, sendo aceito que exista diferença entre o esqueleto axial e apendicular, assim como entre homens e mulheres. No esqueleto axial, a época provável seria o final da segunda década de vida, enquanto no esqueleto apendicular estudos transversais sugerem que a idade varia de 18 a 35 anos (Halioua; Anderson, 1990; Matkovic et al., 1994).

O estrogênio e a testosterona são reguladores do crescimento e da maturação óssea. Atividade física, nutrição, massa corporal e balanço hormonal adequados são essenciais para atingir um pico de massa óssea ótimo. Desordens genéticas, doenças crônicas ou endócrinas, imobilização e uso de medicamentos podem impedir o ganho adequado da massa óssea geneticamente determinado (Riggs et al., 2002).

Após ter sido atingido o pico de massa óssea no início da terceira década de vida, nenhum acréscimo no total é esperado. Nesta fase da vida, o esqueleto mantém-se como estrutura biologicamente ativa, tendo um papel importante na homeostase do cálcio do organismo. Aproximadamente 99% do cálcio corporal total estão localizados nos ossos e dentes, 1% em outros tecidos e 0,1% no espaço extracelular. Antes da menopausa, virtualmente não existe perda óssea (Koshla, 2010), muito embora, segundo Boskey e Coleman (2010) a composição óssea sofra alterações relativas ao envelhecimento humano.

O esqueleto adulto encontra-se em estado dinâmico sendo continuamente degradado e sintetizado de forma coordenada pelos osteoclastos e osteoblastos. A seqüência desses eventos incluem uma fase de ativação, quando os pré-osteoclastos, após migrarem para a superfície óssea,

se fundem formando os osteoclastos multinucleados e a fase de reversão, secundária à liberação de fatores de crescimento e posterior migração de osteoblastos, responsáveis pela síntese óssea, que é iniciada com a formação da matriz osteóide a sua posterior mineralização (Manolagas et al., 2000; Eriksen, 2010; Henriksen et al., 2011).

Três membros da superfamília do fator de necrose tumoral (TNF) e seu receptor estão associados a este processo (Suda et al., 1999). O principal estimulador da formação de osteoclastos é uma proteína produzida pelos osteoblastos denominada ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa-B (RANKL). A ligação do RANKL ao receptor do fator ativador nuclear Kappa-B (RANK), encontrado nas células hematopoiéticas, promove a diferenciação de células precursoras hematopoiéticas em osteoclastos. Esta via de sinalização é primordial para o desenvolvimento de osteoclastos e sua atividade (Raisz, 2005). Os osteoblastos também produzem uma proteína denominada osteoprotegerina (OPG), que tem a capacidade de se ligar ao RANK, bloqueando a interação RANK / RANKL.

O estrogênio é atualmente considerado o hormônio de maior relevância na aquisição e manutenção do esqueleto adulto e sua deficiência constitui a principal causa de perda óssea em ambos os sexos (Riggs et al., 2002).

No período pós menopausa a depleção estrogênica é responsável por 75% da perda óssea. A patogênese da perda óssea no hipoestrogenismo está associada a um aumento na secreção de citocinas (interleucina 1, interleucina 6 e TNF) por monócitos e células do estroma da medula óssea. Esta atividade aumentada resulta em maior recrutamento e ativação de osteoclastos via sistema RANK/RANKL. Em adição, o estrogênio estimula a produção de OPG pelos osteoblastos, o que diminui a ligação do RANK com RANKL. Assim, o estrogênio inibe a formação, diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos (Pacifci, 2010). Apesar de todo o esqueleto ser comprometido pelo hipoestrogenismo, o maior impacto é no osso trabecular por ser o osso com maior taxa de remodelação.

Diversos fatores, físicos e ambientais, podem aumentar o risco de desenvolver a doença osteoporose. A Fundação Internacional de Osteoporose (International Osteoporosis Foundation - IOF, 2012) divide estes fatores em modificáveis e não modificáveis.

Os fatores não modificáveis seriam o gênero: mulheres são mais susceptíveis do que os homens, pois têm ossos mais leves e finos e porque na menopausa deixam de ter a proteção do hormônio estrógeno. Idade: o processo natural do envelhecimento reduz a velocidade de reposição de novas células ósseas pelo organismo. Histórico familiar: existe um componente genético na osteoporose e, por isso, quem tem familiares que já apresentaram a doença está mais sujeito a desenvolvê-la. Etnia: a doença é mais prevalente em mulheres caucasianas ou de origem asiática, afro-descendentes ou latinos têm menor risco. Doenças, desordens ou o uso de medicamentos como artrite reumatóide, hipertireoidismo, doenças que afetam a absorção de nutrientes, doenças que causam longos períodos de imobilidade, uso prolongado (por mais de três meses) de corticosteróides, drogas anticonvulsivantes, drogas contra o câncer de próstata ou que alteram a produção de testosterona em homens.

Os fatores de risco modificáveis seriam o tamanho do corpo: pessoas com baixa estatura e baixo peso- em geral com índice de massa corpórea (IMC) abaixo de 19, têm maior propensão a desenvolver osteoporose. Deficiência estrogênica, anorexia nervosa, bulimia, dieta pobre em cálcio, insuficiência de vitamina D, sedentarismo, uso de bebidas alcólicas e cigarro aumentam o risco de desenvolver osteoporose.

Existem ainda fatores relacionados ao estilo de vida e ao uso de medicamentos que podem elevar o risco de ocorrência de osteoporose, como.

A técnica mais amplamente validada para medir a densidade mineral óssea (DMO) é a absorptometria radiológica de dupla energia (*dual energy X-ray absorptiometry* - DXA) e recomenda-se o critério baseado no escore T para o diagnóstico de osteoporose (Lorente-Ramos et al., 2011). As medidas da densidade mineral óssea devem ser realizadas na coluna lombar e quadril. Na região lombar deve-se utilizar sempre, no mínimo duas vértebras para avaliação, entre L1 e L4. Define-se osteoporose como a condição de DMO estar a 2,5 desvios padrão ou mais abaixo do valor médio para mulheres jovens saudáveis (T-score de $\leq -2,5$ DP). Este critério tem sido amplamente aceito e fornece tanto o limiar para o diagnóstico como para a intervenção, na osteoporose, segundo a World Health Organization (WHO, 2004).

Tendo em vista que a perda óssea é a principal consequência para ambas as doenças, a osteoporose e a periodontite compartilham fatores químicos biológicos que podem interferir ou modular ambas as doenças. No estudo de Jabbar et al., em 2011, a gengivite e a progressão da periodontite, avaliadas por um questionário validado, foram mais frequente em mulheres com osteoporose e foi associada com baixos níveis de vitamina D e altas concentrações séricas de RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) e OPG (osteoprotegerin). Ressalta-se, porém, a dificuldade de considerar a proporção de RANKL/OPG no fluido gengival como biomarcadores preditores de progressão da doença periodontal (Belibasakis; Bostanci, 2012).

2.2 OSTEOPOROSE E DOENÇA PERIODONTAL

2.2.1 Estudos em Animais

Uma grande variedade de espécies animais, incluindo os roedores, coelhos, cães e primatas, têm sido utilizados como modelos para pesquisa de osteoporose. Entre estes, o rato de laboratório é o animal mais utilizado para a maioria dos investigadores. Seu esqueleto tem sido estudado extensivamente e apesar de existirem várias limitações à sua semelhança com a condição humana, estas podem ser superadas através do conhecimento detalhado de suas características ou com a utilização de determinadas técnicas específicas. O rato tem sido utilizado em muitos protocolos experimentais que conduzem à perda de massa óssea, incluindo intervenções hormonais (ovariectomia, orquidectomia, hipofisectomia paratiroidectomia,), imobilização e manipulações dietéticas, além dos trabalhos com animais velhos (Lelovas et al., 2008; Arai et al., 2005).

O modelo de ligadura para indução de periodontite têm sido extensivamente utilizado para avaliar a progressão da doença periodontal, permitindo o acúmulo de microorganismos subgengivais e trinta dias de

indução são suficientes para desencadear inflamação gengival e destruição periodontal (Marques et al., 2005). Segundo Amadei et al., em 2011, o maior nível de perda óssea alveolar é atingido aos noventa dias de periodontite induzida.

Os estudos pré-clínicos têm demonstrado que o estrógeno desempenha um papel importante no controle da reabsorção óssea, por meio da sua ação nos mecanismos osteoprotegerina e RANKL (Lindberg et al., 2001). Além disso, a deficiência estrogênica resulta em um aumento da perda óssea na periodontite experimental, em ratos (Duarte et al., 2004a), sugerindo um efeito sinérgico da deficiência de estrógeno e acúmulo de placa bacteriana (Duarte et al., 2004b, 2006).

Tal observação pode ser confirmada pela administração hormonal (hormônio da paratireóide - PTH), capaz de diminuir a reabsorção óssea alveolar, na periodontite induzida, mesmo sob a influência do fator sistêmico, provocado pela ovariectomia (Marques et al., 2005).

Somando-se à identificação dos efeitos da deficiência estrogênica na progressão da doença periodontal, a detecção imunohistoquímica de RANKL no ligamento periodontal e tecido ósseo de ratos com osteoporose e periodontite sugere a existência de um efeito patológico aditivo de ambas as doenças (Allam et al., 2010).

2.2.2 Estudos Clínicos

Posto que a osteoporose não pode ser considerada um fator etiológico para doença periodontal, investiga-se sua relação na gravidade da progressão da perda óssea alveolar, na periodontite, em humanos.

2.2.2.1 Estudos de Delineamento Transversal

Muito embora possamos citar, na literatura, estudos que não encontram correlação positiva entre os parâmetros clínicos periodontais e os parâmetros de massa óssea corpórea em mulheres na pós-menopausa (Elders et al., 1992; May et al., 1995; Hidelbolt et al., 1997; Weyant et al., 1999; Mohammad et al., 2003; Brennan-Calanan et al., 2008; Lopes et al., 2008; Slaidina et al., 2011; Sultan, Rao, 2011), existem um número ainda maior de investigações que sustentam tal associação (Von Wowern et al., 1994; Klemetti et al., 1994; Krall et al., 1994; Mohammad et al., 1996; Taguchi et al., 1999; Tezal et al., 2000; Ronderos et al., 2000; Inagaki et al., 2001; Gur et al., 2003; Shen et al., 2004; Yoshihara et al., 2005; Inagaki et al., 2005; Wactawski-Wende et al., 2005; Musacchio et al., 2007; Brennan et al., 2007; Gomes-Filho et al., 2007; Haas et al., 2009; Al Habashneh et al., 2010; Vishwanath et al., 2011; Moedano et al., 2011; Gondim et al., 2012).

Com o objetivo de facilitar a compreensão sobre as investigações de delineamento transversal, organizamos os estudos conforme a definição do desfecho de doença periodontal, seguindo, hierarquicamente, do maior número amostral para o menor.

Edentulismo, Perda dentária e Altura da Crista Óssea Alveolar

Uma correlação positiva de causa-efeito entre perda dentária (como desfecho de periodontite) e osteoporose está ainda por ser demonstrada (Amar; Chung, 1994). Segundo Jeffcoat (1998) os estudos de associação entre perda dentária e densidade óssea esquelética são limitados no sentido de proporcionar respostas para a relação entre a osteoporose e doença periodontal. Muito embora a associação das duas doenças, osteoporose e doença periodontal avançada, possa contribuir para uma maior perda dentária (Klemetti et al., 1994).

Na avaliação de mulheres idosas italianas (n= 3.054), Musacchio et al. (2007) observaram que o número de mulheres edêntulas aumenta com a idade e com o período de tempo da menopausa. Fatores sociais como morar sozinha ou ter tido mais do que 3 filhos foram significativamente associados ao edentulismo. O número de gestações, assim como o índice de massa corporal (IMC) e a baixa densidade mineral óssea foram também associados ao edentulismo por Gur et al., em 2003, que estudaram mulheres com osteoporose (N= 1.171).

Para além da idade e do tempo de menopausa, o hábito de fumar e a história de fratura óssea (como indicativo de osteoporose) foram significativamente relacionados ao edentulismo (n= 124), em uma razão de chance de 2,51 e 2,42, respectivamente (Xie; Ainamo, 1999).

Estudando um grande número de mulheres (N= 1.341), Wactawski-Wende et al. (2005) encontraram associação entre a altura da crista óssea alveolar (medida radiograficamente) e o T-score. Indivíduos com osteoporose tiveram as maiores perdas de altura da crista óssea alveolar, alcançando uma razão de chance média de 1,95. Contribuindo, para isso, o fator idade. Nas mulheres acima dos 70 anos de idade, observou-se um aumento na razão de chance na ordem de 2,5 a 4 vezes a chance de perda óssea alveolar em mulheres com massa óssea esquelética baixa, moderada ou avançada, comparado à mulheres com massa óssea normal. Achados, estes, que corroboram o estudo de Brennan-Calanan et al., em 2008, o qual tinha metodologia semelhante (N=1.256).

May et al. (1995) não observaram associação significativa entre o número de dentes presentes, auto-referido por homens (n= 608) e mulheres (n=874), e a densidade mineral óssea, medida pelo exame de DXA (espinha, L2 e L4 e quadril), assim como Slaidina et al. (2011), que também não observaram nenhuma correlação entre o número de dentes perdidos, detectado pelo exame bucal, em mulheres (n= 79), divididas em três grupos, segundo o *t-score* (avaliado pelo exame DXA na cabeça do fêmur): normal, osteopenia e osteoporose.

A relação do número de dentes perdidos em mulheres na pós-menopausa, parece estar mais fortemente correlacionada com a baixa densidade mineral óssea (DXA), quando considerados os dentes posteriores e

a perda de crista alveolar, medidos radiograficamente, particularmente na região interproximal, sugerindo a importância do efeito sistêmico indireto da osteopenia na doença periodontal, segundo os estudos de Taguchi et al., 1999 e Tezal et al., 2000 que estudaram um número de 90 e 70 mulheres (N=90 e N=70), respectivamente.

Parâmetros Clínicos Periodontais

Nos estudos sobre a associação entre baixa densidade mineral óssea e doença periodontal podemos observar maior inconsistência de resultados devido, provavelmente, pela variabilidade nas técnicas de mensuração dos parâmetros clínicos periodontais, assim como nos método de detecção e mensuração da densidade óssea esquelética (Reddy, 2001; Wactawski-Wende, 2001; Wactawski-Wende et al., 2005; Passos et al., 2010). Nos deteremos com maior interesse, portanto, nas investigações que estudaram os parâmetros clínicos periodontais de mulheres com osteoporose, diagnosticadas segundo os critérios propostos pela WHO, em 2004.

Os resultados do estudo de Ronderos et al., em 2000 (N=11.655, homens e mulheres) demonstraram que mulheres que têm osteoporose (n=283) e altos índices de cálculos dentários estão sob maior risco de perda do nível de inserção clínica, e que a terapia de reposição estrogênica pareceu diminuir este risco.

O efeito benéfico da reposição estrogênica em relação à saúde periodontal também pôde ser observado em mulheres brasileiras (n=328) na investigação de Haas et al. em 2009, que mostrou que a periodontite foi significativamente mais prevalente em mulheres na pós-menopausa que não faziam uso da terapia de reposição hormonal. E, ainda, segundo Mohammad e Brunsvold (1996), o componente da retração gengival pareceu ser o maior responsável pela perda no nível clínico de inserção, na comparação entre mulheres com baixa ou alta densidade mineral óssea (N= 42) na espinha lombar, medida pelo exame de DXA.

Von Wöern et al. (1994) observou maior perda de inserção periodontal (medido pelo índice de Ramjord) em doze (12) mulheres com osteoporose e incidência de fraturas quando comparadas à catorze (14) mulheres sem osteoporose, sugerindo que a osteoporose grave, com redução significativa de massa óssea na arcada dentária, pode estar associada a um nível de inserção menos favorável na doença periodontal.

Examinando os parâmetros clínicos em todos os dentes, em seis sítios por dente, para avaliar a doença periodontal e utilizando densitometria óssea espinhal, para avaliar a osteoporose, Shen et al. (2004), N= 329, encontraram associação positiva entre dezoito (18) mulheres com osteoporose e perda de inserção clínica, comparado às dezesseis (16) mulheres sem osteoporose, ressaltando que os níveis de placa bacteriana, a localização dos dentes e as arcadas dentárias (perda de inserção maior na mandíbula do que na maxila) foram fatores que influenciaram esta associação. A osteoporose foi também significativamente associada à perda grave de crista óssea alveolar e com a prevalência de periodontite, em mulheres na pós-menopausa (N= 400), na Jordânia, pelos estudos de Al Habashneh et al. em 2010.

2.2.2.2 Estudos de Delineamento Longitudinal

Segundo Famili et al., em 2005, a associação entre a doença periodontal, avaliada em três sítios vestibulares por dente, e a densidade mineral óssea (mensurada pelo exame de DXA, no quadril) não pôde ser observada em uma população de mulheres (N= 163), avaliadas por um período de dois anos. Porém, no estudo de Tezal et al., em 2005, a doença periodontal e, dentre os seus parâmetros clínicos de avaliação, especialmente a perda de altura da crista alveolar, foi um forte fator independente e preditor para incidência de perda dentária (N=106) em mulheres na pós-menopausa, reavaliadas após 10 ou 13 anos.

Com o objetivo de avaliar a relação entre densidade mineral óssea e doença periodontal na população da cidade de Niigata, no Japão, Yoshihara et al. (2004) selecionaram, homens e mulheres (N= 179), divididos em dois

grupos segundo a DMO do calcânhar (medida por densitômetro ósseo de ultrassom): com ou sem osteopenia e mensuraram os sítios com perda de inserção clínica periodontal maior ou igual a 3mm, durante três anos. As maiores médias de perda de inserção foram observadas no grupo com osteopenia, entre mulheres e homens, sugerindo uma relação significativa entre perda progressiva de NCI e densidade mineral óssea.

Mulheres com osteoporose ou osteopenia (n=17) exibiram maior frequência de perda da altura e densidade da crista óssea alveolar, em comparação com mulheres de DMO normal na espinha lombar (n=21), quando avaliadas por um período de 02 anos (Payne et al., 1999). E, ainda, pacientes periodontais, com osteopenia/osteoporose e deficiência de estrógeno (N= 59) tinham maior índice de sangramento à sondagem e mostraram uma maior tendência para perda de inserção clínica do que pacientes sem deficiência de estrógeno (Reinhardt et al., 1999). Mulheres na pós-menopausa, com história de periodontite grave e osteoporose, podem apresentar uma perda óssea alveolar mais acelerada, apesar da estabilidade e da pequena alteração nas mensurações dos parâmetros clínicos periodontais, após cinco anos de observação (Lamonte et al., 2012)

Não foram encontradas associações significativas para mulheres na pós-menopausa, entre osteoporose e perda do nível clínico de inserção no estudo transversal de Lopes et al. (2008). Porém, no estudo observacional, longitudinal, as mulheres na pós-menopausa, com osteoporose (n=13) e com osteopenia (n=13) obtiveram maiores índices de perda periodontal aferidos pelo NIC no exame inicial e após o período de um ano, em comparação à mulheres com DMO normal (n=13), indicando a osteoporose/osteopenia como possível fator de risco para doença periodontal em mulheres na pós-menopausa.

Em um estudo caso-controle, estudando uma amostra de cento e trinta e nove mulheres (N= 139), divididas em dois grupos: com osteoporose (n=48) e sem osteoporose (n=91) Gomes-Filho et al. (2007) observaram que mulheres com osteoporose e baixo nível educacional têm maiores chances de desenvolver doença periodontal.

Os estudos de avaliação longitudinal da doença periodontal, em indivíduos com osteoporose, disponíveis nas bases de dados consultadas são

todos do tipo observacional. Não há, segundo a revisão da literatura realizada, estudos longitudinais intervencionais.

Com o propósito de contribuir para o entendimento do efeito da condição de ter ou não osteoporose nas alterações dos parâmetros clínicos periodontais, após raspagem e alisamento radicular, avaliamos, longitudinalmente a evolução da periodontite em mulheres na pós-menopausa.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar, através de parâmetros clínicos periodontais, a influência da osteoporose sobre o resultado do tratamento periodontal não-cirúrgico em mulheres na pós-menopausa, acompanhados por 1 ano.

4- MATERIAL E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Objetivando acompanhar durante um ano a evolução do tratamento periodontal entre mulheres na pós-menopausa, com e sem osteoporose, foi estruturado um ensaio clínico controlado, duplo cego.

O grupo de mulheres que fizeram parte deste estudo foram voluntárias para a participação de um estudo prévio, de delineamento transversal, denominado “Periomulher”, cujo propósito foi avaliar os parâmetros clínicos periodontais em mulheres na pós-menopausa, com o diagnóstico ou não de osteoporose, desenvolvido no ambulatório de Pós-graduação da Disciplina de Periodontia do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

As mulheres na pós-menopausa, há pelo menos um (01) ano, foram contactadas para constituir a população do presente estudo, dividindo-as em dois grupos de mulheres: o grupo experimental, composto por mulheres com diagnóstico de doença periodontal, segundo Tonetti e Claffey (2005) e com diagnóstico de osteoporose, pelo exame de densitometria óssea (DXA). O segundo grupo, controle, composto por mulheres com diagnóstico de doença periodontal porém sem terem sido diagnosticadas para osteoporose.

As mulheres selecionadas receberam tratamento periodontal e foram acompanhadas por um (01) ano após a finalização da terapêutica. Dois pesquisadores tratadores e calibrados selecionaram as mulheres e efetuaram o tratamento periodontal não-cirúrgico. Um terceiro pesquisador calibrado, mascarado para o diagnóstico de osteoporose, realizou os exames a um (01), três (03), seis (06), nove (09) e doze (12) meses, no período de avaliação pós-tratamento.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

4.2.1 Cálculo da Amostra

O número de pacientes necessários para identificar uma diferença de pelo menos 1mm no nível clínico de inserção (NCI), para pacientes com e sem osteoporose, é de 17 em cada grupo, 34 casos no total.

Esse cálculo foi baseado no teste de hipótese para a comparação de médias de dois grupos (comparação do NCI médio no grupo de pacientes com osteoporose e sem osteoporose), avaliados antes do tratamento para doença periodontal, considerando o nível de significância de 5%, poder do teste de 80%, e desvio padrão de 1 mm.

Teste de hipótese:

$$H_0: \text{NCI}_{\text{com osteoporose}} = \text{NCI}_{\text{sem osteoporose}}$$

$$H_a: \text{NCI}_{\text{com osteoporose}} \neq \text{NCI}_{\text{sem osteoporose}}$$

4.2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas todas as mulheres, na pós-menopausa há pelo menos um (01) ano, que receberam diagnóstico para doença periodontal e osteoporose, fumantes ou não. Foram excluídas mulheres com Diabetes mellitus e mulheres que utilizavam algum tipo de medicamento e/ou tinham acompanhamento médico. Mulheres que haviam recebido tratamento periodontal e/ou fizeram uso de antibioticoterapia nos últimos três meses antes do estudo, ou qualquer outra condição sistêmica que pudesse interferir na resposta do tecido periodontal.

4.2.3 Definição da População do Estudo

O recrutamento da população para este estudo envolveu as mulheres que responderam à um questionário estruturado entre o mês de março do ano de 2007 ao mês de junho do ano de 2008, perfazendo um total de 141 mulheres.

Dentre estas mulheres, 20 não tinham 50 anos de idade, e 10 delas não tinham número suficiente de dentes na cavidade bucal. Trinta e sete destas mulheres não tinham periodontite e nove tinham Diabetes mellitus. Vinte e oito mulheres faziam uso de algum tipo de medicamento (reposição hormonal, bisfosfonatos e etc.). Durante o período de tratamento, duas mulheres desistiram por motivos pessoais.

A população final do presente estudo foi composta por 35 mulheres, divididas em dois grupos: O grupo de dezoito mulheres com periodontite e osteoporose – Grupo OST (n=18) e o grupo de dezessete mulheres com periodontite, mas sem osteoporose – Grupo CTRL (n=17), como mostra a figura 4.1.

Figura 4.1: População do estudo e número final de sujeitos que compuseram os dois grupos amostrais de mulheres

4.3 CALIBRAÇÃO DOS PESQUISADORES

Os examinadores foram treinados e calibrados 15 dias antes do início do estudo. A reprodutibilidade intra-examinador da PS, da RG e da índice de placa bacteriana foi avaliada por meio da anotação duplicada de todos os dentes presentes (exceto terceiros molares) em 10 mulheres (~25% da amostra), realizadas 1 dia após o exame clínico. O coeficiente de correlação intra-classe (ICC) apresentou variação de 0,850 a 0,944 para a calibração intra-examinador, e apresentou variação de 0,758 a 0,923 para a calibração inter-examinador.

4.4 COLETA DOS DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS

As mulheres que participaram do estudo anterior responderam à um questionário estruturado do qual coletamos os dados sócio-demográficos do presente estudo. Foram consideradas as seguintes questões: Idade (em anos), Grau de escolaridade (ensino fundamental, médio e universitário), Convivência marital, Ocupação (sim ou não), Renda própria (sim ou não), Tipo de moradia (própria, alugada ou outro), Consumo de cigarro (fumante, ex-fumante, nunca fumou), Tempo de atividade física (quantas horas por semana), Tempo de menopausa (em anos), Escovação (quantas vezes por dia), Utilização do fio dental (sim ou não), Utilização de escova interdental (sim ou não) e uso de enxaguatórios bucais (sim ou não).

5.5 AVALIAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL

Todas as pacientes foram examinadas previamente no estudo transversal antecedente pelos dois pesquisadores calibrados que, no presente estudo, longitudinal, constituíram os pesquisadores tratadores. Estes registros

iniciais constituíram os parâmetros clínicos considerados como os dados iniciais (*baseline*).

Uma vez que as pacientes convidadas à se submeterem aos procedimentos terapêuticos periodontais consentiram, elas assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após a finalização do tratamento periodontal pelos dois pesquisadores tratadores, novos registros foram coletados aos três (3) e doze (12) meses, sempre por um mesmo pesquisador examinador, calibrado e cegado para o diagnóstico de osteoporose.

4.5.1 Exame Clínico Periodontal

O exame clínico foi baseado no protocolo preconizado pela disciplina de Periodontia da FOU SP, segundo o preenchimento do periograma. Os seguintes parâmetros clínicos foram registrados: Profundidade de Sondagem (PS) - distância compreendida entre a margem gengival e o fundo do sulco gengival ou da bolsa periodontal, Retração Gengival (RG) - distância compreendida entre a união cimento-esmalte e a margem gengival. Índice de Sangramento à Sondagem (SS) (Løe; Sillness, 1963).

Os parâmetros profundidade de sondagem (PS), retração gengival (RG) e sangramento à sondagem (SS) foram avaliados em seis sítios de todos os dentes presentes (exceto terceiros molares) com o auxílio de uma sonda periodontal manual¹ e um espelho bucal. O Nível Clínico de Inserção (NCI) foi determinado pela soma da PS e RG para cada sítio.

O Índice de Placa bacteriana (O'Leary, 1972) foi avaliado em quatro sítios por dente (mesial, distal, vestibular e lingual), após a utilização da pastilha de evidenciação de placa bacteriana.

¹ PCPUNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

4.5.2 Diagnóstico Periodontal

A periodontite crônica foi classificada, segundo Tonetti e Claffey (2005), em dois níveis de gravidade. No primeiro nível considera-se a presença de perda de inserção proximal $\geq 3\text{mm}$ em dois ou mais dentes não adjacentes. E, no segundo nível, a presença de perda de inserção proximal $\geq 5\text{mm}$ em $\geq 30\%$ dos dentes presentes. Segundo esta classificação, as mulheres do presente estudo se enquadrariam na primeira categoria.

4.6 DENSITOMETRIA ÓSSEA

O exame de densitometria óssea foi realizado na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP. O exame de densitometria óssea de coluna lombar, segmento de L2 a L4, e colo de fêmur foi realizado pelo aparelho de fonte de raios-X DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*). A unidade de massa óssea é expressa em gramas de mineral e a densidade óssea em g/cm^2 , densidade da área estudada. O aparelho utilizado para o exame foi o Hologic Discovery A². A densidade óssea mineral pode ser relacionada com os padrões de normalidade, em relação ao pico de massa óssea (adultos jovens) e em relação à população normal de mesma idade, sexo, raça e peso. Segundo critérios de classificação, estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2004) mulheres com osteoporose têm o valor de densidade mineral óssea (DMO) igual ou abaixo de 2.5 desvios-padrão da normalidade ($t \text{ score} \leq 2.5$).

² Hologic Incorporation; Bedford, Ma, USA.

4.7 TRATAMENTO PERIODONTAL E AVALIAÇÃO

Todas as pacientes da amostra receberam tratamento periodontal, tendo ou não osteoporose, seguindo o protocolo proposto:

1. Orientação de higiene bucal e raspagem supragengival de todos os sextantes;
2. Raspagem e alisamento radicular subgengival, com anestesia local, dos sítios com profundidade de sondagem $\geq 4\text{mm}$, e raspagem supragengival dos demais sítios (com profundidade de sondagem $\leq 3\text{mm}$). Foram removidos todos os fatores predisponentes locais, bem como o controle dos fatores modificadores locais da doença periodontal.
3. Sondagem dos sítios tratados para detecção de cálculos residuais e reforço na orientação dos procedimentos de controle caseiro do biofilme bacteriano.
4. Na avaliação, nos períodos de 03 e 12 meses após o tratamento não-cirúrgico, repetiu-se o exame clínico periodontal, descrito anteriormente no item 5.1.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Em relação aos parâmetros clínicos periodontais, foram obtidas médias representativas de cada grupo, para cada período de avaliação.

Para a comparação intra-grupo, foi utilizado o teste “t” para amostras pareadas. Para a comparação entre os grupos de pacientes com e sem osteoporose, foi utilizado o teste “t” para medidas independentes no caso de variáveis numéricas, com distribuição contínua. No caso em que a suposição de normalidade dos dados não pudesse ser assumida, então os dados seriam comparados por um teste não paramétrico equivalente, como o teste de Mann-Whitney.

Para a comparação entre os grupos, no caso de variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Para tabelas do tipo 2x2 e na impossibilidade da utilização do teste de Qui-quadrado, foi utilizado o teste exato de Fisher.

O nível de significância do teste foi de 5%, ou seja, resultados foram considerados como sendo estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$. Utilizou-se o *software* estatístico BioEstat, versão 5.3 para a aplicação dos testes estatísticos.

4.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Odontologia da Universidade de Odontologia (Anexo A). O TCLE foi lido pelas mulheres e, após o completo entendimento de seu conteúdo, solicitou-se a assinatura daquelas que aceitaram participar do estudo (Anexo B).

5 RESULTADOS

Foram incluídas neste estudo 35 pacientes, sendo 18 no grupo de osteoporose (OST) e 17 no grupo controle (CTRL). As pacientes do grupo OST tinham média de idade de 59,1 anos (variando de 49 até 67 anos), enquanto que as pacientes do grupo CTRL tinham média de idade de 54,9 anos (variando de 50 até 64 anos). Com relação ao tempo de menopausa, as pacientes do grupo OST estão menopausadas há 10,6 anos em média, enquanto que no grupo CTRL o tempo médio de menopausa é de 5,9 anos.

De forma complementar e para uma melhor caracterização dos grupos amostrais, dados sócio-demográficos foram coletados por meio de um questionário e estão expostos na tabela 5.1.

Tabela 5.1- Parâmetros sócio-demográficos das mulheres com osteoporose (grupo OST,n=18) e das mulheres sem osteoporose (grupo CTRL, n=17) que compuseram a amostra do estudo

PARÂMETRO	OST	CTRL	P
	N (%)	N (%)	
Idade (em anos)	59,1 ±4,9	54,9 ±4,0	0,008⁵
Dentes perdidos	8,8 ±6,6	9,7± 7,6	0,35 ⁵
Grau de escolaridade			0,711 ^{1,2}
Fundamental	10 (55,6)	6 (35,3)	
Médio	2 (11,1)	7 (41,2)	
Universitário	6 (33,3)	4 (23,5)	
Trabalha	6 (33,3)	3 (17,6)	0,443 ¹
Possui renda	11 (61,1)	13 (76,5)	0,328 ³
Renda⁴: média±d.p.	882±677	931±528	0,848 ⁵
Tipo de moradia			0,402 ^{1,6}
casa própria	13 (72,2)	15 (88,2)	
casa alugada	3 (16,7)	2 (11,8)	
Outra	2 (11,1)	-	
Consumo de cigarro			1,000 ^{1,7}
fumante atual	3 (16,7)	2 (11,8)	
ex-fumante	4 (22,2)	4 (23,5)	
não fuma	11 (61,1)	11 (64,7)	
Atividade física	11 (61,1)	8 (47,1)	0,404 ³
Tempo de atividade física⁸			0,650 ^{1,9}
< 3x / semana	4 (36,4)	4 (50,0)	
= 3x / semana	6 (54,6)	3 (37,5)	
> 3x / semana	1 (9,1)	1 (12,5)	
Idade na menopausa (anos):	48,9±4,0	49,1±4,6	0,877 ⁵
Tempo de menopausa (anos):	10,6±5,6	5,9±7,0	0,040⁵
Escovação			0,471 ^{1,10}
1x / dia	2 (11,1)	-	
2x / dia	2 (11,1)	6 (35,3)	
3x / dia	9 (50,0)	9 (52,9)	
> 3x / dia	5 (27,8)	2 (11,8)	
Fio dental	15 (83,3)	11 (64,7)	0,264 ¹
Enxaguatório bucal	5 (27,8)	3 (17,7)	0,691 ¹
Escova interdental	1 (5,6)	2 (11,8)	0,603 ¹

¹ teste exato de Fisher; ² as categorias “fundamental” e “médio” foram agrupadas para a correta aplicação do teste estatístico; ³ teste de Qui-quadrado; ⁴ somente pacientes que possuem alguma renda; ⁵ teste t; ⁶ as categorias “casa alugada” e “outra” foram agrupadas para a correta aplicação do teste estatístico; ⁷ as categorias “ex-fumante” e “fumante atual” foram agrupadas para a correta aplicação do teste estatístico; ⁸ somente pacientes que praticam alguma atividade física; ⁹ as categorias “< 3x/semana” e “= 3x/semana” foram agrupadas para a correta aplicação do teste estatístico; ¹⁰ as categorias “1x/dia” e “2x/dia” foram agrupadas, e comparadas com as outras duas categorias também agrupadas: “3x/dia” e “> 3x/dia”, para a correta aplicação do teste estatístico;

Índice de Placa (IP) e Índice de Sangramento à Sondagem (SS)

As análises do índice de O'Leary, de placa bacteriana e o índice de sangramento à sondagem mostraram que ambos os grupos (com ou sem osteoporose) tiveram uma redução significativa do porcentual de acúmulo de placa bacteriana e de sangramento à sondagem após o tratamento periodontal, em ambos os períodos de avaliação.

Aos 3 meses, observou-se menores valores de IP e SS para o grupo OST ($p < 0,05$). Entretanto, ao avaliar as reduções (valor inicial – valor de 3 meses), não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Já aos 12 meses de avaliação pós-tratamento, não pôde ser observado diferenças significantes entre os grupos para o parâmetro IP, tanto em relação aos valores médios quanto na redução relacionada aos valores iniciais ($p > 0,05$). O mesmo não pôde ser observado para o parâmetro SS. Neste período de avaliação, houve diferença entre os grupos nos valores médios de SS ($p < 0,05$), como demonstrado na tabela 5.2.

Tabela 5.2- Comparação do índice de O'Leary e do índice de sangramento à sondagem inter e intra grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17) nos diferentes períodos dos estudo

ÍNDICE DE PLACA (IP)							
Grupo	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	p	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	46,3 (±28,4)	20,1 (±15,0)	-26,1(±26,5)	0,0003†	27,2(±17,7)	-20,4 (±21,7)	0,0013†
CTRL	51 (±25,6)	29,2 (±15,4)	-24,2 (±19,6)	0,0005†	30,2 (±17)	-20,8(±27,4)	0,003†
P	NS	0,04*	NS		NS	NS	
ÍNDICE DE SANGRAMENTO À SONDAGEM (SS)							
Grupo	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	p	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	P
OST	32,5(± 19,1)	0,5 (±1,9)	-31,9 (±19,3)	<0,0001†	2,6 (±3)	-29,8 (±18,9)	<0,0001†
CTRL	33,5 (±18,3)	5,0 (±4,8)	-28,5 (±17,6)	<0,0001†	8,4 (±10,6)	-25,4 (±15,5)	<0,0001†
P	NS	0,0009*	NS		0,02*	NS	

*Valores de p, teste Student "t", para amostras independentes

† Valores de p, teste Student "t". para amostras pareadas

Para os parâmetros de Retração gengival (RG), Profundidade de Sondagem (PS) e Nível Clínico de Inserção (NCI) os dados serão apresentados de maneira agrupada e também de forma categórica, segundo a profundidade inicial de sondagem, ou seja: categoria de PS $\geq$ 4mm (PS $\geq$ 4mm), categoria de PS entre 4mm e 6mm (PS 4-6mm) e a categoria de PS acima de 7mm (PS $\geq$ 7mm). Os valores médios de cada grupo serão comparados em cada período. Além disso, os grupos também serão comparados (OST x CTRL) em relação à diferença do valor médio, em relação aos valores iniciais.

Caracterização da População Amostral segundo o Número de Sítios e a Profundidade de Sondagem Inicial

Devido aos critérios de inclusão e características da amostra, observa-se que a população do grupo OST ($n=18$) apresentava, no início do estudo, um total de 344 dentes, 2.064 sítios, portanto. Os sítios com $PS \geq 4mm$ somavam 198, sendo que 186 sítios encontravam-se na categoria de $PS 4-6mm$ e 12 sítios, divididos entre 7 indivíduos (38,9% da amostra), na categoria $PS \geq 7mm$.

Enquanto que o grupo CTRL ($n=17$) apresentava, no *baseline*, um total de 310 dentes, 1.860 sítios, portanto. Os sítios com $PS \geq 4mm$ somavam 216, sendo que 188 sítios encontravam-se na categoria de $PS 4-6mm$ e 28 sítios na categoria $PS \geq 7mm$, divididos em 5 indivíduos da amostra (29,4%). Em relação à este grupo e na avaliação de 12 meses, houveram extrações dentárias e consequente perda de sítios, especialmente na categoria de $PS \geq 7mm$. Desconsideramos, nesse caso, para efeito do teste estatístico, os valores dos parâmetros clínicos para esta categoria, neste período de análise.

Retração Gengival (RG)

As mensurações da distância entre a margem gengival e a união cimento-esmalte não mostrou diferença entre os grupos, em todos os períodos avaliados e para todas as categorias estudadas (tabela 5.3).

Tabela 5.3- Comparação das medidas da retração gengival, inter e intra-grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17), nos diferentes períodos dos estudo, para as três categorias de profundidade de sondagem

<i>PS ≥ 4mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	P	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	1,0 (± 1,1)	0,9 (±1,1)	0,05 (±0,5)	NS	1,0 (±1,2)	-0,05 (±0,6)	NS
CTRL	1,0 (± 1,3)	1,3 (± 1,4)	-0,2 (±0,3)	NS	1,1 (± 0,9)	-0,07 (±0,7)	NS
p	NS	NS	NS		NS	NS	
<i>PS 4 - 6mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	P	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	1,0 (± 1,1)	0,9 (±1,1)	0,03 (±0,7)	NS	0,9 (±1,2)	-0,05 (±1,2)	NS
CTRL	1,0 (± 1,4)	1,2 (± 1,4)	-0,1 (±0,6)	NS	1,1 (± 1,0)	-0,005 (±1,2)	NS
p	NS	NS	NS		NS	NS	
<i>PS ≥ 7mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	p	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	0,8 (±0,8)	1,3 (± 1,8)	-0,5 (±1,1)	NS	1,7 (±1,9)	-0,9 (±1,1)	0,03
CTRL	1,3 (± 0,5)	1,9 (± 0,3)	-0,6 (±0,2)	NS	2,5 (± 0,1)	-1,1 (±0,4)	NS
P	NS	NS	NS		NS	0,02	

*Valores de p, teste Student “t”, para amostras independentes

† Valores de p, teste Student “t”. para amostras pareadas

Profundidade de Sondagem (PS)

Na análise das mensurações de profundidade de sondagem, observou-se que o tratamento periodontal promoveu uma redução estatisticamente significativa desta variável para ambos os grupos, em todos os períodos experimentais.

Na análise intra-grupo, considerando todos os sítios com PS maior ou igual a 4mm, verificamos que houve diferença significativa dos valores médios encontrados para PS ($p > 0,05$), tanto aos 3 meses como aos 12 meses em comparação às médias iniciais de profundidade de sondagem.

Na análise inter-grupos, aos 3 meses de avaliação pós-tratamento, não houve diferença entre os grupos. Já aos 12 meses pôde ser observado uma diferença significativa ($p > 0,05$) nos valores médios de PS.

Na categoria PS 4-6mm, observamos diferença entre os valores médios de PS apenas na comparação intra-grupo, em todos os momentos de avaliação pós-tratamento do estudo. O mesmo pode ser encontrado na análise de 3 meses para a categoria de PS ≥ 7 mm, conforme exposto na tabela 5.4.

Tabela 5.4 - Comparação das medidas de profundidade de sondagem (PS), inter e intra-grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17), nos diferentes períodos dos estudo, para as três categorias de profundidade de sondagem

<i>PS ≥ 4mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	P	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	4,9 (± 0,6)	2,6 (±0,8)	2,3 (±0,8)	<0,0001†	2,5 (±0,7)	2,5 (±1,1)	<0,0001†
CTRL	5,1 (±0,7)	2,5 (±0,7)	2,6 (±0,7)	<0,0001†	3,2 (±1,2)	1,9 (±1,0)	<0,0001†
p	NS	NS	NS		0,03*	NS	
<i>PS 4 - 6mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	P	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	4,8 (± 0,5)	2,6 (±0,8)	2,2 (±1,0)	<0,0001†	2,5 (±0,8)	2,3 (±1,1)	<0,0001†
CTRL	4,8 (±0,5)	2,4 (±0,5)	2,4 (±0,8)	<0,0001†	2,8 (±0,6)	2,0 (±0,6)	<0,0001†
p	NS	NS	NS		NS	NS	
<i>PS ≥ 7mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	p	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	7,9 (± 1,7)	4,7 (±1,4)	3,1 (±2,5)	0,007†	3,6 (±1,7)	4,2 (±1,6)	<0,0001†
CTRL	7,5 (±0,5)	3,7 (±0,8)	3,8 (±0,8)	0,003†	3,9 (±2,1)	3,5 (±1,8)	0,02†
p	NS	NS	NS		NS	NS	

*Valores de p, teste Student “t”, para amostras independentes

† Valores de p, teste Student “t”. para amostras pareadas

Nível Clínico de Inserção (NCI)

Semelhantemente ao que pôde ser observado na análise da profundidade de sondagem, também observou-se uma redução estatisticamente significativa desta variável para ambos os grupos em todos os períodos de tempo.

Na análise intra-grupo, considerando todos os sítios com PS maior ou igual a 4mm, verificamos que houve diferença significativa ($p > 0,05$) das médias encontradas tanto aos 3 meses como aos 12 meses em comparação às médias iniciais.

Na análise inter-grupos, não foi observado diferença aos 3 meses, assim como aos 12 meses, de avaliação pós-tratamento.

Na categoria PS 4-6mm, observamos diferença entre os valores médios de NCI apenas na comparação intra-grupo, em todos os momentos de avaliação pós-tratamento do estudo. O mesmo pode ser encontrado na análise de 3 meses para a categoria de $PS \geq 7mm$ (tabela 5.5).

Tabela 5.5: Comparação das medidas do nível clínico de inserção (NCI), inter e intra-grupos (grupo OST, n=18 e grupo CTRL, n=17), nos diferentes períodos dos estudo, para as três categorias de profundidade de sondagem

<i>PS ≥ 4mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	P	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	5,9 (± 1,4)	3,5 (±1,4)	2,4 (±1,0)	<0,0001†	3,6 (±1,3)	2,3 (±1,1)	<0,0001†
CTRL	6,3 (±1,5)	3,8 (±1,4)	2,4 (±0,9)	<0,0001†	4,3 (±1,5)	1,9 (±0,9)	<0,0001†
p	NS	NS	NS		NS	NS	
<i>PS 4 - 6mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	P	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	5,7 (±1,2)	3,5 (±1,3)	2,3 (±1,0)	<0,0001†	3,4 (±1,2)	2,3 (±1,1)	<0,0001†
CTRL	6,0 (±1,5)	3,6 (±1,3)	2,4 (±1,0)	<0,0001†	3,9 (±1,2)	2,1 (±0,9)	<0,0001†
p	NS	NS	NS		NS	NS	
<i>PS ≥ 7mm</i>							
	INICIAL	3 MESES	DIFERENÇA I – 3m	p	12 MESES	DIFERENÇA I – 12m	p
OST	8,8 (±1,9)	5,2 (±1,0)	3,6 (±1,8)	0,0009†	5,1 (±2,2)	3,7 (±1,3)	<0,0001†
CTRL	9,0 (±0,4)	5,1 (±1,5)	3,2 (±0,6)	0,0004†	5,5 (±3,3)	2,7 (±4,7)	NS
p	NS	NS	NS		NS	NS	

*Valores de p, teste Student “t”, para amostras independentes

† Valores de p, teste Student “t”. para amostras pareadas

6 DISCUSSÃO

A razão para a condução desta investigação longitudinal, intervencional, reside na avaliação do efeito da condição sistêmica osteoporose em relação às alterações dos tecidos periodontais e seu potencial efeito no processo de reparação após o tratamento não-cirúrgico da periodontite. Até onde vai o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo longitudinal, intervencional duplo cego, que avaliou o tratamento periodontal não-cirúrgico em pacientes portadoras de osteoporose. Assume-se como resultado principal a diferença entre as médias inicial e final do nível clínico de inserção na comparação entre os grupos (CTRL x OST). Observou-se que o tratamento periodontal foi efetivo e que ambos os grupos mostraram melhora em todos os parâmetros clínicos após tratamento periodontal, quando comparado aos valores iniciais ($p < 0,05$). Já para a comparação entre os grupos (CTRL x OST), não foram observadas diferenças em nenhuma das comparações efetuadas.

De certa maneira os resultados do presente estudo, não apontando diferenças entre os grupos Controle e Osteoporose, nos estimulou a uma análise mais aprofundada sobre os diferentes tipos de modelos e metodologias empregadas nesta investigação e nos estudos anteriores, uma vez que, alguns estudos clínicos transversais e histológicos em animais mostraram uma influência negativa da deficiência ou ausência do hormônio estrógeno e da osteoporose sobre os tecidos periodontais.

A maioria dos estudos experimentais em ratos utilizam a ovariectomia para a indução da osteoporose, a qual promove uma diminuição brusca nos níveis de estrógeno (Wronski et al., 1987; Pacifici, 1992; Turner et al., 1994; Girasole et al., 1995; Sims et al., 1996; Väänänen, Härkönen, 1996; Weinstein et al., 2003). Entretanto, a etiologia da osteoporose, em humanos, difere da condição experimental induzida pela ovariectomia. Primeiramente, as alterações hormonais em humanos ocorrem de forma gradual e, além disso, envolvem outras condições que favorecem o desencadeamento da doença e não apenas a diminuição da produção de estrógeno. Tanto os estudos em animais quanto os estudos clínicos transversais tentaram estabelecer uma associação entre a densidade mineral óssea com o nível de perda tecidual do

periodonto, enquanto o presente estudo é o primeiro a investigar a influência da osteoporose na reparação tecidual após tratamento periodontal. Sendo assim, torna-se difícil comparar de maneira direta os resultados deste estudo com os dados resultantes de estudos clínicos transversais.

As mulheres que compuseram nosso grupo amostral encontravam-se há pelo menos um ano sem a ocorrência do ciclo menstrual, ou seja, no período denominado pós-menopausa. Isto nos certifica que havia, nessas mulheres, deficiência dos níveis hormonais estrogênicos porém não as classifica, diferencialmente, sobre a quantidade deficitária ou a ausência hormonal. Embora não seja possível estabelecer qual a contribuição individual de cada um dos fatores sobre a etiologia da osteoporose, fica claro que todas as mulheres do grupo OST apresentavam diagnóstico de osteoporose segundo os critérios estabelecidos pela WHO (2004) e, conseqüentemente, um desequilíbrio metabólico de cálcio no organismo, predispondo à descalcificação óssea.

Alguns estudos, de delineamento transversal, apontam para uma possível associação entre baixa densidade mineral óssea e perda dentária (Taguchi et al., 1999; Xie; Ainamo, 1999; Inagaki et al., 2001, 2005; Musachio et al., 2007; Moedano et al., 2011). Entretanto, não observou-se diferença significativa entre os grupos, em relação ao número de dentes ausentes, na avaliação inicial do nosso estudo. Podemos relacionar este achado à gravidade e à extensão da doença periodontal, utilizada como critério de inclusão, nos grupos experimentais do presente estudo. A doença não acometia muitos sítios e, na maioria deles, apresentava-se de forma moderada, segundo o primeiro nível do critério de Tonetti e Clafey (2005). Segundo Klemetti et al. (1994) a associação de ambas as doenças, osteoporose e periodontite, como um possível fator contribuinte para perda dentária estaria vinculada aos casos de doença periodontal avançada. Em vista disso, pode-se inferir que um outro panorama poderia ser observado se o segundo critério tivesse sido adotado, casos de periodontite severa acometendo a maioria dos sítios dos pacientes. Sendo assim, mais estudos devem ser conduzidos neste sentido.

Ambos os grupos receberam o mesmo tratamento motivacional e de controle de biofilme bacteriano, com médias de IP e SS significativamente diferente das médias iniciais, tanto aos três meses como aos doze meses. Ao

comparar os dois grupos, em relação ao índice de sangramento à sondagem, os grupos mostraram comportamentos diferentes ao longo do estudo ($p \leq 0,05$) (tabela 5.2). As mulheres do grupo de osteoporose (OST) apresentaram melhores resultados de IP aos 3 meses e de SS aos 3 e 12 meses, apresentando diferenças estatisticamente significativa entre os dois grupos. Embora, esta diferença não tenha influenciado os resultados de NIC, as maiores valores de IP e SS para o grupo controle parecem ter influenciado os resultados de PS aos 12 meses, pois o grupo CTRL apresentou valores de PS mais altos e com diferença estatisticamente significativa ao ser comparado ao grupo OST.

Ao comparar os resultados da nossa amostra com os resultados observados em estudos longitudinais de tratamento periodontal, observou-se um comportamento bastante semelhante, demonstrando que as melhoras obtidas nos parâmetros clínicos mantiveram-se estáveis no curto prazo, apresentando, porém uma tendência à deterioração do periodonto ao longo do tempo (Pihlstrom et al. 1981; Badersten et al., 1985; Serino et al., 2001; Rosling et al., 2001). Indivíduos com histórico de periodontite têm a tendência de apresentar maior perda de inserção, quando comparados a indivíduos saudáveis (Teles et al., 2008). Observamos, no nossos resultados, um ganho médio de NCI, aos 12 meses, de 2,3 ($\pm 1,1$) para o grupo de mulheres com osteoporose e de 1,9 ($\pm 0,9$) para o grupo controle. Não havendo, porém, diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$). A ausência de diferença entre os grupos estudados pode ser creditada à eficiência do tratamento proposto e adequado em relação ao grau e à extensão da gravidade da doença periodontal existente.

Pode-se considerar que mais estudos são necessários para avaliar outros pontos relevantes como a influência da osteoporose nos diversos níveis de gravidade de doença periodontal. Além disso, um acompanhamento por um maior período de tempo poderia ser de grande valor para confirmar ou contradizer de maneira mais sólida os resultados obtidos. Entretanto, levando-se em consideração o presente delineamento experimental e os critérios de inclusão/exclusão estabelecidos, os resultados do presente estudo mostram que, a osteoporose não influenciou os resultados do tratamento periodontal não cirurgico na periodontite crônica moderada.

7 CONCLUSÃO

Não foi observado diferença no efeito do tratamento não cirúrgico periodontal, em relação aos parâmetros clínicos periodontais, nas mulheres com osteoporose em comparação com mulheres sem osteoporose, por um período de um ano de acompanhamento e avaliação.

REFERÊNCIAS³

Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol*. 2010;81(11):1613-21.

Allam E, Draz A, Hassan A, Neamat A, Galal M, Windsor LJ. Expression of receptor activator of nuclear factor KappaB ligand in ligature-induced periodontitis in osteoporotic and non-osteoporotic rats. *J Periodontal Res*. 2010;45(1):136-42.

Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol 2000*. 1994;6:79-87.

Amadei SU, de Souza DM, Prado RF, Scherma AP, da Rocha RF. Efeito da deficiência estrogênica no suporte ósseo periodontal em periodontite experimental em ratas. *Braz Oral Res*. 2011;21:100-5.

Arai K, Tanaka S, Yamamoto-Sawamura T, Sone K, Miyaishi O, Sumi Y. Aging changes in the periodontal bone of F344/N rat. *Arch Gerodontology Geriatr*. 2005;40(3):225-9.

Aström J, Backström C, Thidevall G. Tooth loss and hip fractures in the elderly. *J Bone Joint Surg*. 1990;72:324-5.

Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of non-surgical periodontal therapy. VI. Localization of sites with probing attachment loss. *J Clin Periodontol*. 1985;12:351-9.

Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol*. 2012;39:239-48.

Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2007;78(11): 2104-11.

Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE et al. Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res*. 2008;87(4):323-7.

³ De acordo com Estilo Vancouver

Boskey AL, Coleman R. Aging and Bone. *J Dent Res*. 2010;89(12):1333-48.

Camarano AA. Envelhecimento da população brasileira: uma contribuição demográfica. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea). Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <<http://www.ipea.gov.br/default.jsp>>. [Acesso 18 de julho de 2009].

Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol*. 1996;1(1):443-90.

Cobb C M: Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2002;29 (Suppl 2): 6–16.

Duarte PM, Gonçalves PF, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Jr FH. Effect of an estrogen-deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats. *J Periodont Res*. 2004a;39:107–10.

Duarte PM, de Assis DR, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti Jr FH. Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficient rats. *J Periodontol*. 2004b;75:1196-202.

Duarte PM, Gonçalves PF, Casati MZ, de Toledo S, Sallum EA, Nociti Jr FH. Estrogen and alendronate therapies may prevent the influence of estrogen deficiency on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodont Res*. 2006;41:541–6.

Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. *Int J Epidemiol*. 1998;27:479-83.

Elders PJM, Habets LLMH, Netelenbos JC, Van der Linden LW, Van der Stelt PF. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women 46 and 55 years of age. *J Clin Periodontol*. 1992;19:492-6.

Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11:219-27.

Famili P, Cauley J, Suzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J Periodontol*. 2005;76:11-5.

Girasole G, Passeri G, Pedrazzoni M, Giuliani N, Passeri M. Interleukin-6: A pathogenetic role in the postmenopausal osteoporosis? *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 1995;66:125-38.

Golub LM, Payne JB, Reinhardt RA, Nieman G. Can systemic diseases co-induce (not just exacerbate) periodontitis? A hypothetical “two-hit” model. *J Dent Res*. 2006;85(2):102-5.

Gomes-Filho IS, Passos J de S, Cruz SS et al. The association between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *J Periodontol*. 2007;78(9):1731-40.

Gondim V, Aun J, Fukuda CT, Takayama L, Latorre MD, Pannuti CM, Rodrigues Pereira RM, Romito GA. Severe Clinical Attachment Loss: an Independent Association With Low Hip Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Periodontol*. 2012 May 1. [Epub ahead of print]

Gur A, Nas K, Kayhan O et al. The relation between tooth loss and bone mass in postmenopausal osteoporotic women in Turkey: a multicenter study. *J Bone Miner Metab*. 2003;21(1):43-7.

Haas AN, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol*. 2009;80:1380–87.

Halioua L, Anderson JJB. Age and anthropometric determinants of radial bone mass in premenopausal Caucasian women: A cross sectional study. *Osteopor Int*. 1990;1:50-5.

Hattatoglu-Sönmez E, Özçakar L, Gökçe-Kutsal Y, Karaagaoglu E, Demiralp B, Nazliel-Everdi H. No alterations in bone mineral density in patients with periodontitis. *J Dent Res*. 2008;87(1):79-83.

Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodont Res*. 1997;32:619-25.

Henriksen K, Bollerslev J, Everts V, Karsdal MA. Osteoclast activity and subtypes as a function of physiology and pathology – implications for future treatments of osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2011;32:31-63.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 – revisão 2008. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projeção_da_populacao/2008/default.shtm>. [acesso 14 de outubro de 2012].

International Osteoporosis Foundation (IOF). What is osteoporosis?. Disponível em <http://www.iofbonehealth.org/what-osteoporosis-1>. Acesso em 28 de setembro de 2012.

Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, Kondo F, Yoshinari N, Noguchi T et al. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res*. 2001;80(9):1818-22.

Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(1):9-14.

Jabbar S, Drury J, Fordham J, et al. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodont Res.* 2011;46:97-104.

Jeffcoat MK. Osteoporosis: A possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol.* 1998;3:312-21.

Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang C, Redford M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol 2000.* 2000;23:94-102.

Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol.* 2005; 76:2125-32.

Kaye EK. Bone health and oral health. *JADA.* 2007;138(5): 616-9.

Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis Int.* 1994;4:104-9.

Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Kiel DP. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med.* 1997;102: 536-42.

Klemetti E, Collin HL, Forss H et al. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1994;21:184-8.

Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3569-77.

Lamonte MJ, Hovey KM, Genco RJ, Millen AE, Trevisan M, Wactawski-Wende J. Five year changes in periodontal disease measures among postmenopausal women. The Buffalo OsteoPerio Study. *J Periodontol.* 2012; Jul 19. [Epub ahead of print].

Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comparative Medicine.* 2008;58(5):424-30.

Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006;85(7):596-607.

Lindberg MK, Weihua Z, Andersson N, Movérare S, Gao H, Vidal O et al. Estrogen receptor specificity for the effects of estrogen in ovariectomized mice. *J Endocrinol.* 2002;174(2):167-78.

Lopes FF, Loureiro FH, Alves CM, Pereira AdeF, Oliveira AE. Densidade mineral óssea sistêmica vs situação clínica periodontal: estudo transversal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras.*, 2008;54(5):411-4.

Lopes FF, Loureiro FH, Pereira AdeF, Pereira AL, Alves CM . Associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(8):379-83.

Löe, H.; Silnes, J. Peridontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta Odontol. Scand*. 1963 21:533-51.

Lorente-Ramos R, Azpeitia-Armàn J, Munoz-Hernández A, Garcia-Gómez JM, Díez-Martínez P, Grande-Bárez M. Dual-energy X-Ray Absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide. *AJR*. 2011;196:897-904.

Manologas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews*. 2000; 21:115-37.

Marques RM, da Silva MAD, Manzi FR, Cesar-neto JB, Nociti Jr FH, Barros SP. Effect of intermittent PTH administration in the periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. *Arch Oral Biol*. 2005;50:421-9.

Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest*. 1994;93:799-808.

May H, Reader R, Murphy S, Khaw K. Self-reported tooth loss and bone mineral density in older men and women. *Age and aging*. 1995;24:217-21.

Moedano DE, Irigoyen ME, Borges-Yáñez A, Flores-Sánchez I, Rotter RC. Osteoporosis, the risk of vertebral fracture, and periodontal disease in an elderly group in Mexico City. *Gerodontology*. 2011;28(1):19-27.

Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer R. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Int J Prosthodont*. 1996;9:479-83.

Mohammad AR, Bauer RL, Yeh C. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont*. 1997;10:381-5.

Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in postmenopausal asian- american women, *Int Dent J*. 2003;53:121-5.

Mundy GR. Osteoporosis and inflammation. *Nutrition Reviews*. 2007;65(12):S147- S151.

Musacchio E, Perissinotto, E, Binotto P, Sartori L, Silva-Netto F, Zambon S et al. Tooth loss in the elderly and its association with nutritional status, socio-economic and lifestyle factors. *Acta Odontol Scand*. 2007;65:78-86.

O' Leary T, Drake R, Naylor. The plaque control record. *J Periodontol*. 1972;43:38-9.

Pacifici R. The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:41-53.

Pacifici R. Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? *Calcif Tissue Int*. 1992;50:295-9.

Passos JS, Gomes-Filho IS, Vianna MIP, da Cruz SS, Barreto ML, Oliveira TJS, Borges LD, Monteiro FM. Outcome Measurements in Studies on the Association Between Osteoporosis and Periodontal Disease. *J Periodontol*. 2010;81:1773-80

Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int*. 1999;10:34-40.

Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four-year study of periodontal therapy. *J Periodontol*. 1981;52(5):227-45.

Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115:3318-25.

Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*. 1999;70:823-8.

Reddy MS. Osteoporosis and periodontitis: Discussion, conclusion, and recommendations. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):214-7.

Riggs LB, Khosla S, Melton J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*. 2002;23:279-302.

Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol*. 2000;27:778-86.

Rosling B, Serino G, Hellström MK, Socransky SS, Lindhe J. Longitudinal periodontal tissue alterations during supportive therapy. *J Clin Periodontol*. 2001;28:241-9.

Serino G, Rosling B, Ramberg P, Socransky SS, Lindhe J. Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001;28:910-6.

Shen E, Gau C, Hsieh YD, Chang C, Fu E. Periodontal status in postmenopausal osteoporosis: a preliminary clinical study in Taiwanese women. *J Chin Med Assoc*. 2004;67:389-93.

Sims NA, Morris HA, Moore RJ, Durbridge TC. Estradiol treatment transiently increases trabecular bone volume in ovariectomized rats. *Bone*. 1996;19:455-61.

Slaidina A, Soboleva U, Daukste I, Zvaigzne A, Lejnieks A. Postmenopausal osteoporosis and tooth loss. *Stomatologia*. 2011;13(3):92-5.

Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin JT. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Reviews*. 1999;20(3):345-57.

Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:e440-7.

Takahashi O, Yoshihara A, Nakamura K, Miyazaki H. Association between periodontitis and systemic bone mineral density in Japanese community-dwelling postmenopausal women. *J Dent*. 2012;40(4):304-11.

Taguchi A, Tanimoto K, Suei Y, Otani K, Wada T. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80:612-6.

Taguchi A, Suei Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Hollender LG. Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac Radiol*. 1999;28(4):219-23.

Teles RP, Patel M, Socransky SS, Haffajee AD. Disease progression in periodontally healthy and maintenance subjects. *J Periodontol*. 2008;79:784-94.

Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2000;71:1492-98.

Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ. Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2005;76(7):1123-28.

Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. *J Clin Periodontol*. 2005;32(Suppl.6):210-3.

Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev*. 1994;15:275-300.

Väänänen HK, Härkönen PL. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas*. 1996; 23(suppl.):S65-69.

Vishwanath SB, Kumar V, Kumar S, Shashikumar P, Shashikumar Y, Patel PV. Correlation of periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women: A digital radiographic and quantitative ultrasound study. *Indian J Dent Res.* 2011;22:270-6.

Von Wowern N, Klausen B, Kollerup. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol.* 1994;65:1134-8.

Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001;6(1):197-208.

Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005;76:2116-24.

Weinstein RS, Parfitt AM, Marcus R, Greenwald M, Crans G, Muchmore DB. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2003;14(10):814-22.

Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JA. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol.* 1999;70:982-91.

WHO. World Health Organization. 10 facts on ageing and the life course. April, 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/index.htm>>. [acesso 14 de outubro de 2012].

WHO. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May; 2004.

Wronski TJ, Schenck PA, Cintron M, Walsh CC. Effect of body weight on osteopenia in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int.* 1987;40:155-9.

Xie Q, Ainamo A. Association of edentulousness with systemic factors in elderly people living at home. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27:202-9.

Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol.* 2004;31:680-4.

Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Nakashima K, Miyazaki H. The relationship between bone mineral density and the number of remaining teeth in community-dwelling older adults. *J Oral Rehabil.* 2005;32:735-40.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER DE APROVAÇÃO
FR – 258532
Protocolo 68/2009

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Avaliação do tratamento periodontal em mulheres com osteoporose**", de responsabilidade do(a) Pesquisador(a) Joseane Ponchio, sob orientação do(a) Prof.(a) Dr.(a) Giuseppe Alexandre Romito.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 11 de maio de 2009.

Prof. Dr. João Gualberto de Cerequeira Luz
Coordenador do CEP-FOUSP

Av. Prof. Lineu Prestes, 222 - Cidade Universitária "Amendo de Solfes Oliveira"
São Paulo - SP - CEP 05508-900 - Telef. FAX (0XX11) 3091-7887

ANEXO B- Termo de Informação e Consentimento FO/USP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA- DISCIPLINA DE PERIODONTIA

Termo de Informação para Participação em Pesquisa

Titulo da Pesquisa: **Avaliação Longitudinal do Tratamento Periodontal em Mulheres com Osteoporose**

1. Dados de Identificação do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal:

Nome: _____

Nº do Documento de Identidade: _____ Sexo: M () F ()

Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Bairro: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefone() _____

2. Informações sobre a pesquisa científica:

Este documento contém informações sobre esta pesquisa, da qual o Sr(a) poderá participar. Por favor, leia atentamente e, em caso de dúvidas, estaremos à sua disposição para esclarecimentos.

2.1. Objetivos da pesquisa

Esta pesquisa pretende verificar se há relação entre a sua saúde periodontal e sua condição óssea do corpo.

2.2. Benefícios ao paciente

A pesquisa dará ao Sr (a) o tratamento de sua doença periodontal

2.3. O que será realizado no paciente

Será realizada a remoção da placa e cálculo supragengival (conhecidos popularmente como “limpeza dos dentes”) e também raspagem subgengival (conhecido popularmente como limpeza profunda). Serão também realizados exames odontológicos que consistem em: 1- exame periodontal, que visa saber a condição de sua gengiva assim como todos os tecidos que suportam o dente (osso e ligamentos); 2- coleta da placa bacteriana subgengival, que visa analisar os tipos de bactérias presentes entre seu dente e sua gengiva. Esses procedimentos não provocam sofrimento, dano físico ou moral ao Sr(a).

2.4. Se houver necessidade de outro exame para diagnóstico

Caso haja necessidade, os exames odontológicos serão repetidos.

2.5. Compensação

Não há previsão de indenizações ou pagamentos aos pacientes, pois não existirão gastos ou riscos graves relacionados à pesquisa. Os procedimentos realizados farão parte de rotina de investigação.

2.6. Garantias ao paciente

Como participante dessa pesquisa, o Sr(a) terá acesso aos resultados obtidos e permitirá o acesso dos mesmos aos pesquisadores envolvidos e aos membros da Comissão de Ética. Os resultados desse trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo a identidade do Sr(a) sempre preservada.

O Sr(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa. Além disso o Sr(a) terá direito à privacidade e todas as informações obtidas dos prontuários clínicos e ambulatoriais permanecerão confidenciais, nos âmbitos da lei, assegurando a proteção de sua imagem e identidade.

Está assegurada ao Sr(a) a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento, e de deixar de participar da pesquisa, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo.

Caso seja necessário, o contato com os pesquisadores responsáveis poderá ser feito pelos telefones: Joseane (0xx11- 9623-2445), Luciana (0xx11-2839-9873), ou Dr. Giuseppe Romito (0xx11- 3091-7813)

CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Declaro que, tendo lido e compreendido o termo de informação e consentimento para a pesquisa clínica, concordo em participar deste estudo. Sei que minha participação é voluntária e que posso interrompê-la a qualquer momento, sem penalidades. Autorizo a utilização dos dados obtidos pelos pesquisadores para a publicação em revistas científicas e apresentação em Congressos.

Recebi uma cópia do termo de informação para participar da pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura do Paciente ou Responsável

Assinatura do Pesquisador