VALÉRIA GONDIM DA SILVA

**ALENDRONATO NA PREVENÇÃO DA PERDA DENTÁRIA EM
MULHERES APÓS A MENOPAUSA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS**

São Paulo

2006

Valéria Gondim da Silva

**Alendronato na prevenção da perda dentária em mulheres após a
menopausa: revisão sistemática de ensaios clínicos controlados
aleatorizados**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Giuseppe Alexandre Romito

São Paulo

2006

Dedicatória

*Ao meu marido Alípio
Aos meus filhos Henrique e Fernanda*

*Vocês ajudaram a vencer todos os obstáculos e hoje estamos aqui...
Muito obrigada pela compreensão, carinho e principalmente, por estarem
comigo nos momentos mais difíceis...*

Aos meus pais, Donato (in memoriam) e Berenice

*Que forneceram os instrumentos para que eu pudesse percorrer a jornada da
vida. Com fé, otimismo, garra e com a coragem de conquistar sem medo de
arriscar...*

*” TUDO QUE REALIZEI OU TIVE ESPERANÇA DE REALIZAR, E O QUE
TALVEZ AINDA REALIZE, FOI E SERÁ RESULTADO DOS ESFORÇOS
CONSTRUÍDOS POR MEIO DA PARTICIPAÇÃO DE CADA UM DE VOCÊS...
OUSO DIZER COM ORGULHO QUE CONQUISTAMOS JUNTOS... ”*

*Com amor, sempre,
Dedico este trabalho.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

*Às minhas queridas irmãs, SHIRLEI, CLÁUDIA e JÓICE pelo carinho,
compreensão e ajuda...*

*À minha sincera amiga, KÁTIA, apesar da distância o meu afeto por ter sempre
compartilhado dos meus sonhos e acreditado que eu poderia realizá-los...*

*Aos meus amigos de turma de Pós-Graduação: ADRIANE, CARLA, CÁSSIA,
FÁBIO, GIOVANE, HSU, IVAN, RICARDO, PRISCILA E VERÔNICA, sinto-me
feliz por ter participado com vocês de momentos tão importantes...*

*À minha amiga ILÍRIA, que com simpatia, sinceridade, simplicidade, vem
demonstrando como se constrói uma verdadeira amizade...*

*Aos meus colegas de Pós-Graduação FABIANO RIBEIRO CIRANO, ANA
CRISTINA DE OLIVIERA SOLIS, agradeço por sempre estarem dispostos a
ajudar nos difíceis momentos...*

*Ao meu amigo, Professor Doutor ELIO SHINOHARA, pelo seu exemplo
profissional de dedicação e força de vontade, que são estímulos para mim...*

*''O VERDADEIRO MESTRE NÃO SE FIXA NA DOCTRINA ENSINADA, E
SIM NO DESPERTAR DE QUEM O SEGUE...''*

*PROFESSOR DOUTOR GIUSEPPE ALEXANDRE ROMITO, MEU
ORIENTADOR, OS MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS POR PRATICAR
VERDADEIRAMENTE ESTAS PALAVRAS...*

OS MEUS AGRADECIMENTOS

- * Ao Professor Titular Francisco Emílio Pustiglioni, por ter dado à oportunidade de participar deste curso e assim usufruir dos seus ensinamentos.*
- * Aos seletos mestres Professor Titular José Hildebrando Todescan, Professor Associado Luis Antonio Pugliesi Alves de Lima, Professor Doutor Giorgio De Micheli, Professora Doutora Silvia Rosana Soares Carneiro, Professor Doutor Cláudio Mendes Pannuti e Professor Doutor Marco Antonio Paupério Georgetti, a minha gratidão por dispor de suas experiências e compartilhá-las comigo.*
- * Ao Professor Doutor Roberto Fraga Moreira Lotufo, pela sua conduta otimista, agregadora e de grande inspiração, colaborando de forma incondicional com a minha formação, os meus sinceros agradecimentos.*
- * Ao Professor Valdir Gouveia Garcia, pelo seu exemplo, pela confiança, por ter sempre participado e guiado meus passos com segurança e sabedoria, o meu eterno agradecimento.*
- * Ao Professor Doutor José Mendes Aldrighi, com sua visão e seus conhecimentos, acreditou que pudéssemos realizar este projeto.*
- * Ao Doutor Israel Nunes Alecrin, cultivador de grande humildade, me demonstrou como se pode chegar à sabedoria.*
- * Ao Doutor Adolfo Vitor Dias Sauerbronn e Doutora Claudiane Garcia de Arruda, pelas oportunidades e orientações.*
- * Ao Doutor Aurélio Borelli, sua dedicação e determinação me inspira a enfrentar os obstáculos.*

- * *Ao Professor Doutor Álvaro Francisco Bosco, pelo muito que me ensinou e por sua grande contribuição nesta etapa conquistada.*
- * *Ao Professor Doutor Nelson Luiz de Macedo, pelos seus ensinamentos e por ter me acolhido nos frágeis momentos.*
- * *Ao revisor da Fundação Cochrane do Brasil, Regis Bruni Andriolo, pela sua grande experiência, paciência e pela dedicação à este projeto.*
- * *À equipe da Fundação Cochrane do Brasil, Doutor Humberto Saconato, Doutor Bernardo Garcia de Oliveira Soares, Doutora Regina Paolucci El Dib, Mauro Ishioka, Joana Amélia da Silva, David Leite da Silva, reconhecemos que através das vossas estimáveis contribuições, conseguimos concretizar este projeto.*
- * *À equipe de revisores da Fundação Cochrane (Oral Health Group), Doutor Ian Needleman, Doutora Sylvia Bickley, Senhorita Emma Tavender, pelos grandes auxílios na elaboração desta revisão.*
- * *À equipe da Fundação Zerbini – Unidade Casa do Climatério, Doutor Bernardo Moscovitz, Doutor Sérgio Ottaiano, Doutora Andrea Tirlone, Doutora Renee Leão Simbalista, Mariane Castiglione e Gisele Moreira David, pela oportunidade de usufruir de suas experiências.*
- * *Às funcionárias da Fundação Zerbini – Unidade Casa do Climatério, Fátima, Juliana e Gilmara, por serem tão prestativas.*
- * *À equipe administrativa da Disciplina de Periodontia da FOUSP, Márcia Maria dos Santos e Gilmara Luisa Hortêncio, pela dedicação, disposição e paciência durante o curso.*
- * *À equipe da Biblioteca da Faculdade de Odontologia–USP, Telma de Carvalho, Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Glauci Elaine Damásio Fidelis e Agda Feliziani, pela atenção e disposição em auxiliar neste projeto.*
- * *Aos bibliotecários da Faculdade de Medicina e da Faculdade de Saúde Pública – USP, pela grande ajuda durante a realização das pesquisas.*
- * *À CAPES pela bolsa de Mestrado no programa de Demanda Social.*

*” A verdadeira sabedoria consiste em saber
como aumentar o bem do mundo. ”*

(Benjamin Franklin)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Silva VG. Alendronato na prevenção da perda dentária em mulheres após a menopausa: revisão sistemática de ensaios clínicos controlados aleatorizados [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP, 2006.

São Paulo, ____/____/2006

Banca Examinadora

1)Prof. Dr. _____

Titulação: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

2)Prof. Dr. _____

Titulação: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

1)Prof. Dr. _____

Titulação: _____

Julgamento:_____ Assinatura: _____

Silva VG. Alendronato na prevenção da perda dentária em mulheres após a menopausa: revisão sistemática de ensaios clínicos controlados aleatorizados [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2006.

RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a efetividade da terapia de alendronato (bifosfonatos) na prevenção da perda dentária em mulheres após a menopausa. A estratégia de pesquisa desenvolvida foi adaptada para nove bases de dados para ensaios clínicos controlados aleatorizados com pelo menos seis meses de duração. Foi associada a esta pesquisa uma busca em literatura cinzenta (gray literature). Além disso, entramos em contato com especialistas da área e companhias que fabricam alendronato, com a finalidade de obtermos outros estudos, materiais não publicados ou para esclarecer dados duvidosos. Os desfechos avaliados incluíram: perda dentária, mudanças no nível clínico de inserção, densidade mineral óssea dos maxilares, profundidade de sondagem e nível da crista óssea interproximal em radiografias periapicais. Foi realizada, em duplicata, a avaliação da qualidade metodológica e a extração de dados dos estudos selecionados. Não foi possível incluir ensaios clínicos nesta revisão. Entretanto, nós decidimos descrever resumidamente os dados de apenas um estudo relevante, mas com baixo poder de validade. Esta revisão, baseada em apenas um ensaio, com baixo poder de evidência, verificou que não houve diferença na perda dentária, em mulheres após a menopausa, que foram tratadas com alendronato. Além disso, não há evidências clínicas importantes para a utilização do alendronato como coadjuvante no tratamento periodontal.

Palavras-Chave: Alendronato – Bifosfonatos – Perda dentária – Doença periodontal - Revisão da literatura

Silva VG. Alendronate for preventing tooth loss in postmenopausal women: systematic review of the randomised controlled trials [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2006.

ABSTRACT

The aim of the present systematic review was to evaluate the alendronate therapy (bisphosphonates) for the prevention of tooth loss in postmenopausal women. The research strategy included the nine major electronic databases for randomised controlled trials (RCTs) with at least six months follow-up. An electronic approach of the several grey literature was conducted, and several experts of groups/companies involved in bisphosphonates research were contacted to find trials of unpublished material or to clarify ambiguous or missing data. The following parameters were included: tooth loss, changes in clinical attachment levels, jaw bone mineral density, probing pocket depths, and marginal bone levels on intraoral radiographs. Duplicate screening assessment in eligible RCTs of methodological quality and data extraction were conducted. No trial could be included in this review. Therefore, it was decided to describe the data of the only relevant study, thorough with low validity. This review, based on one trial with low powered support provided some data. These data analysis showed no differences in tooth loss for postmenopausal women treated with alendronate therapy. Furthermore, no important clinical evidence was found to support the use of alendronate as coadjuvant on treatment of periodontal diseases.

Keywords: Alendronate – Bisphosphonates – Tooth loss – Periodontal disease – Literature review

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Características dos estudos excluídos	34
Tabela 5.2 – Características do estudo quase randomizado	37
Tabela 5.3 – Resultados da avaliação de qualidade após contato com os autores	41
Tabela 5.4 – Perda dentária (percentual médio de dentes perdidos por pacientes). Grupos de comparação alendronato versus placebo.....	42
Tabela 5.5 – Nível clínico de inserção (mm). Grupos de comparação alendronato versus placebo.....	43
Tabela 5.6 – Perda óssea alveolar (mm) (distância da crista óssea alveolar a junção esmalte-cimento. Grupos de comparação alendronato versus placebo.....	43
Tabela 5.7 – Profundidade de sondagem (mm). Grupos de comparação alendronato versus placebo.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bfs	bifosfonatos
CXD	computed x-ray densitometry
CI	confidence interval
CMO	conteúdo mineral ósseo
COA	crista óssea alveolar
CPITN	community periodontal index of treatment needs
DEQCT	tomografia computadorizada de dupla energia
DEXA	absorciometria de dupla emissão com raios-x
DMO	densidade mineral óssea
DMO-c	densidade mineral óssea da coluna
DMO-f	densidade mineral óssea do fêmur
DMO-m	densidade mineral óssea do metacarpo
DO	densidade óssea
DPA	absorciometria de dupla emissão de raios-x
ECM	espessura do córtex mandibular
IC	índice de cálculo
ICM	índice do córtex mandibular
IG	índice gengival
IMC	índice de massa corpórea
IP	índice de placa
JCE	junção cimento esmalte
kg	kilogramas

m	metro
N	número da amostra
NCI	nível clínico de inserção
NHANES	National Health and Nutrition Examination on Survey
NIDR	National Institute Dental Research
OR	odds ratio
PCS	profundidade clínica de sondagem
r	ratio
RCTs	randomised controlled trials
SPA	absorciometria de única emissão com raios-X
TA	terapia alendronato
TH	terapia hormonal
vs.	versus
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 PROPOSIÇÃO.....	18
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	19
4 RESULTADOS.....	32
5 DISCUSSÃO.....	45
6 CONCLUSÕES.....	50
REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICES.....	60
ANEXOS.....	70

1 INTRODUÇÃO

A proporção de pessoas idosas continua a crescer mundialmente, particularmente nos países em desenvolvimento. A má condição da saúde bucal nesta faixa etária é evidenciada pelo alto índice de perda dentária, o que pode resultar em baixa qualidade em termos de estética, função, fonação e auto-estima (GREGORY; GIBSON; ROBINSON, 2005).

No Brasil, os números de dentes perdidos têm mostrado expressivo incremento com a idade. No final de 2003, dados do perfil epidemiológico, demonstraram que entre os idosos (65 a 74 anos), a proporção de edêntulos é cada vez maior e o colapso da dentição é mais intenso: em média 26 dentes extraídos por pessoa. Três em cada quatro idosos não possuem nenhum dente funcional (SB BRASIL 2003, 2004).

As doenças periodontais são a causa mais freqüente de perda dentária em indivíduos acima de 40 anos de idade (KOCHER et al., 2005). Entre as condições sistêmicas que podem influenciar as doenças periodontais, a literatura aponta a transição menopausal (GUNCU; TOZUM; CAGLAYAN, 2005). Esta se caracteriza por alterações metabólicas e hormonais, fundamentalmente assinaladas pelo hipostrogenismo que acarreta grande impacto no processo de remodelação óssea. Ocorre aumento da reabsorção e diminuição da formação óssea, predispondo ao aparecimento da osteopenia/osteoporose (MCCLUNG, 2003; MULLIGAN; SOBEL, 2005).

Foi evidenciada uma associação entre osteoporose e doença periodontal quando avaliada através da perda do nível clínico de inserção (MOHAMMAD et al.,

2003; RONDEROS et al., 2000; YOSHIHARA et al., 2004), ou pela perda óssea alveolar (JEFFCOAT et al., 2000a, 2000b; TEZAL et al., 2000, 2005), demonstrando que a osteopenia/osteoporose poderia atuar como um indicador de risco para doença periodontal (resumo dos trabalhos citados no Apêndice – A).

Com relação à perda dentária em mulheres osteoporóticas, os autores sugerem que esta pode estar correlacionada à conseqüente perda óssea generalizada após a menopausa (DERVIS, 2005; INAGAKI et al., 2001, 2005; MARIOTTI; MINENNA, 2003).

Os estudos têm demonstrado uma relação positiva entre perda dentária e osteopenia/osteoporose (GUR et al., 2003; INAGAKI et al., 2001, 2005; KRAL; GARCIA; DAWSON-HUGHES, 1996; TAGUCHI et al., 1999). Entretanto, alguns estudos não encontraram esta correlação (ELDERS et al., 1992; MAY et al., 1995; WEYANT et al., 1999) (resumo dos trabalhos citados no Apêndice - B).

De qualquer maneira, baseados no fato de que as alterações metabólicas da transição menopausal podem envolver de modo diferente cada segmento do esqueleto, alguns autores sugerem uma possível relação entre perda óssea alveolar, alterações periodontais, perda dentária e osteopenia/osteoporose (AUGUST, 2005; CHOAHAAYEB, 2004; GEURS; LEWIS; JEFFCOAT, 2003; GROSSI; JEFFCOAT; GENCO, 2000; JEFFCOAT, 2005; MARIOTTI; MINENNA, 2003).

Estratégias terapêuticas têm sido desenvolvidas para preservar ou melhorar a qualidade e a resistência óssea com o objetivo de reduzir o risco de fraturas em mulheres após a menopausa (MCCLUNG, 2003). Entre elas a suplementação de vitamina D e cálcio, calcitonina, terapia hormonal e bifosfonatos (GENAZZANI et al., 2005; WEIGERT, 2004).

Os bifosfonatos (Bfs) são fármacos que se ligam fortemente a hidroxiapatita e possuem propriedades ósseas específicas na inibição da atividade dos osteoclastos (MAKKONEN et al., 1999; MATTSON; CERUTIS; PARRISH, 2002; RODAN, 1998). Além disso, sugere-se que os bifosfonatos podem regular o processo inflamatório (FLEISCH, 1998; LICATA, 1993).

O alendronato, segunda geração dos Bfs, utilizado para prevenção e/ou tratamento da osteoporose (BONE et al., 2004), tem sido avaliado como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. Também se tem procurado esclarecer sua influência nas perdas dentárias devido a sua atuação sobre o tecido ósseo e seu potencial papel de modulador na resposta inflamatória (EI-SHINNAWI; EI-TANTAWY, 2003; JEFFCOAT; REDDY, 1996; ROCHA et al., 2001, 2004).

Estes estudos precisam ainda, ser mais bem avaliados e os resultados clínicos observados por um prazo maior para que se possa utilizar, clinicamente, esta terapia como coadjuvante ao tratamento periodontal.

2 PROPOSIÇÃO

Os objetivos desta revisão sistemática¹, aprovados pela Fundação Cochrane (Oral Health Group) de acordo com o protocolo no. CDO005409. DOI: 1002/14651 (Anexo A) são:

1. Determinar a eficácia da terapia de alendronato (TA) para a prevenção da perda dentária, em mulheres, após a menopausa.
2. Investigar se a TA pode prevenir a redução da densidade óssea alveolar, em mulheres, após a menopausa.
3. Avaliar se a TA pode prevenir a perda do nível clínico de inserção, em mulheres após a menopausa.
4. Avaliar se a TA pode prevenir a redução da altura da crista óssea alveolar e o aumento da profundidade de sondagem, em mulheres, após a menopausa.
5. Testar os benefícios e os efeitos colaterais do alendronato quando comparado ao placebo.

¹Baseada no modelo de elaboração de projetos de revisões sistemáticas da Fundação Cochrane (HIGGINS; GREEN, 2005 A) (Apêndice C).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais e métodos desta revisão foram aprovados pela Fundação Cochrane (Oral Health Group) de acordo com o protocolo no. CDO005409. DOI: 1002/14651858 (Anexo A).

4.1 Critério para considerar os estudos para esta revisão

4.1.1 tipos de estudos

Foram identificados, principalmente, ensaios controlados aleatorizados com pelo menos 6 meses de duração.

4.1.2 tipos de participantes

Foram incluídos apenas ensaios clínicos que englobavam mulheres após a menopausa.

Para a mensuração da massa óssea foi adotada a densidade mineral óssea (DMO) (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONFERENCE STATEMENT, 2005).

A amostra selecionada foi separada em grupos descritos como “normal”, “osteopenia”, e “osteoporose”. Os sítios de interesses foram vértebras lombares, fêmur (colo do fêmur, trocânter maior, triângulo de Ward e fêmur total) e calcâneo. A DMO foi medida pela Absorciometria de Dupla Emissão com Raios-x (DEXA) baseada em T-scores (desvio padrão) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1994).

Os estudos com indivíduos apresentando doença periodontal, foram agrupados de acordo com:

- A. periodontalmente saudáveis;
- B. apenas com gengivite;
- C. periodontites (periodontite crônica ou periodontite agressiva) baseado na Classificação Internacional de Doenças Periodontais (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999);
- D. não claro.

4.1.3 tipos de intervenções

Os estudos que realizaram tratamento periodontal foram incluídos com os possíveis procedimentos: instrução de higiene bucal, tratamento não cirúrgico e cirúrgico.

Os ensaios com alendronato em diferentes doses e posologia de administração foram incluídos, mas, foram analisados na dosagem de 5mg e 10mg ao dia.

As intervenções foram classificadas:

- A. alendronato *versus* idêntico placebo;
- B. alendronato associado ao tratamento periodontal *versus* placebo associado ao tratamento periodontal.

4.1.4 desfechos clínicos¹

Desfecho real

- Média numérica da perda dentária.

Desfechos subrogados

- Mudança no nível clínico de inserção (NCI);
- Mudança na densidade mineral óssea dos maxilares (densidade mineral óssea dos maxilares mensurada por DEXA);
- Mudanças nos níveis ósseos (perda óssea alveolar mensurada por exames radiográficos intra-orais);
- Mudança na profundidade de sondagem (PS).

Efeitos adversos

- Necrose avascular (osteonecrose) da maxila e/ou mandíbula;
- Complicações após procedimentos cirúrgicos e/ou exodontias;
- Distúrbios digestivos tais como náusea, vômitos, dispepsia, disfagia ou distensão abdominal;

¹Cortelli JR, Lotufo RFM, Oppermann RV, Sallum AW. [Organizadores]. Vários autores. Glossário da Sociedade Brasileira de Periodontologia. São Paulo: SOBRAPE 2005;15(4):56p.

- Alterações adversas no esôfago, tais como esofagite, úlceras e erosões esofágicas;
- Dores músculo-esqueléticas (osso, músculo ou articulações);
- Irritação ou dor nos olhos;
- Reações alérgicas tais como erupções cutâneas e eritemas, edema da face, lábios, língua e/ou garganta;
- Úlceras gástricas ou outras úlceras (como úlceras bucais);
- Algum efeito não listado acima e reportado como um efeito adverso pelos autores.

Quando houve incerteza nos dados referentes aos efeitos adversos os autores foram contactados para esclarecimentos (e-mails, fax e/ou correspondência). Nas informações solicitadas foram incluídos os tipos e números de eventos, número de pacientes afetados e a razão pela desistência do estudo.

4.2 Estratégia de pesquisa para identificação dos estudos

Foram realizadas pesquisas nas bases de dados, incluindo artigos completos e resumos publicados em todos os idiomas. Esforços foram feitos para a tradução de trabalhos escritos em outros idiomas (exceto inglês e espanhol).

Bases de dados pesquisadas:

- Cochrane Oral Health Group Trials Register (novembro 2005);

- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 4, 2005);
- MEDLINE (1970 a novembro 2005);
- EMBASE (1980 a agosto 2005 – Oral Health Group);
- Science Citation Index (SCISearch) (1970 a novembro 2005);
- LILACS (1982 a novembro 2005);
- CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature) (1982 a agosto 2005 – Oral Health Group);
- ZETOC (1993 a agosto 2005 – Oral Health Group);
- Biological Abstracts (1998 a novembro 2005).

Para a identificação de todos os estudos incluídos ou considerados para esta revisão foram desenvolvidas estratégias de busca detalhadas, em colaboração com a Fundação Cochrane (Oral Health Group), baseada na estratégia de pesquisa desenvolvida para MEDLINE, mas revisada, apropriadamente, para cada base de dados.

Foi realizada uma pesquisa com alta sensibilidade para ensaios clínicos controlados, revisados dos estágios 1, 2 e 3 de "Cochrane Optimal Search Strategy" (HIGGINS; GREEN, 2005c).

Para a estratégia de busca usamos a combinação de vocabulário controlado e termos livres em texto, baseada na estratégia de pesquisa MEDLINE via PubMed.

1- ALENDRONATE [single term MESH]

2-(alendronate OR bisphosphonates OR diphosphonates OR clodronate OR (etidronate AND disodium) OR (etidronate AND acid) OR risedronate OR incadronate OR tiludronate OR ibandronate OR medronate OR pamidronate)

3-(#1 OR #2)

4-MENOPAUSE

5-(menopaus* OR (post AND menopaus*) OR postmenopaus* OR post-menopaus* OR elderly women OR osteoly* OR osteopor*)

6-(#4 OR #5)

7- PERIODONTAL DISEASES [explode all term MESH]

8- periodont*

9-((furcation AND defect*) OR (alveolar AND bone AND loss) OR (gingival AND recession) OR (teeth AND loss) OR (teeth AND lost) OR (teeth AND lose) OR (tooth AND loss) OR (tooth AND lost) OR (tooth AND lose) OR (tooth AND mobil*) OR (teeth AND mobil*) OR (tooth AND extract*) OR (dental AND extract*) OR (extract* AND teeth))

10-(#7 OR #8 OR #9)

11-(#3 AND #6 AND #10)

Base de Dados de literatura não publicada ou literatura cinzenta ("gray" literature)

- SIGLE (1986 a novembro 2005);
- Dissertation Abstracts (1986 a novembro 2005);
- Computer Retrieval of Information on Scientific Projects – CRISP (1972 a novembro 2005);
- Grey Literature Page GreyNet (1994 a novembro 2005);

- Health CD Index to Theses/Scientific and Technological Proceedings National Research Register(s);
- National Research Register (UK) (www.controlled-trials.com);
- Clinical Trials.gov (US) (www.clinicaltrials.gov);
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness – DARE;
- Banco de Dados Bibliográficos da USP - Catálogo On-line Global Dedalus;
- Cruesp Bibliotecas - Portal dos Sistemas de Bibliotecas das Universidades Estaduais Paulistas (<http://bibliotecas-cruesp.usp.br/bibliotecas>).

Foram verificadas todas as referências dos estudos identificados nesta revisão.

Os autores de estudos relevantes e especialistas na área foram contactados afins de se obter informações recentes sobre os seus estudos e também para localizar ensaios não-publicados ou em andamento.

Foram realizados contatos com os pesquisadores e indústrias farmacêuticas que comercializam os bifosfonatos para se obter informações a respeito de estudos não publicados ou em andamento.

Busca Manual

Foi solicitada a listagem das revistas, que estão em constantes atualizações na Fundação Cochrane (Oral Health Group), como parte do programa de busca manual, mas não houve a condução de qualquer busca adicional para esta revisão.

4.3 Seleção dos estudos para a revisão

4.3.1 seleção dos ensaios controlados aleatorizados

Dois revisores, [Valéria Gondim da Silva (VGS) & Giuseppe Alexandre Romito (GAR)], independentes e em duplicata, avaliaram os títulos e resumos de todos os estudos identificados pela estratégia, como sendo estudos potencialmente relevantes para esta revisão.

Foram obtidos os textos completos que pareciam encontrar o critério de inclusão ou quando não havia informação suficiente no título, os revisores levaram em consideração as palavras chaves e os resumos (formulário: Apêndice D).

A concordância entre os revisores, determinada pelo índice Kappa, foi de 0,85, 95% CI: 0,44, 1,00, indicando um nível excelente de concordância. Quando houve diferenças no processo de seleção dos estudos foram referidos dois outros membros do grupo para a resolução da questão [Giovane Hisse Gomes (GHG) & Francisco Emilio Pustiglioni (FEP)].

Os estudos que encontraram o critério de inclusão foram separados para a realização da avaliação da qualidade e para extração dos dados. Os estudos rejeitados neste estágio, ou nos subseqüentes, foram relatados na tabela de estudos excluídos e as razões da exclusão foram relacionadas.

4.3.2 avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada independente e em duplicata por dois revisores (VGS & GAR) baseada nos relatos dos artigos (formulário: Apêndice E).

Os critérios descritos abaixo foram examinados:

(1) Viés de seleção - erro sistemático de seleção:

- (A) Adequado
- (B) Não claro
- (C) Inadequado
- (D) Não usado

(2) Viés de performance - erro sistemático por conduta:

- (A) Sim
- (B) Não
- (C) Não claro
- (D) Inadequado

(3) Viés de detecção - erro sistemático por detecção:

- (A) Sim
- (B) Não
- (C) Não claro

(4) "Withdrawals bias" ou "Attrition bias" - erro sistemático por perdas:

(A) Nenhum

(A) Sim

(B) Não

(5) A descrição do cálculo do tamanho da amostra, foi realizada:

(A) Sim

(B) Não

Após a coleta das informações adicionais fornecidas pelos autores dos ensaios clínicos, o estudo foi agrupado dentro de três categorias:

(A) Baixo risco de viés

- Plausibilidade de erro que não alterou os resultados, se todos os critérios foram encontrados.

(B) Moderado risco de viés

- Plausibilidade de erro que levantaram alguma dúvida dos resultados. Se um ou mais critérios foram parcialmente encontrados (quando os autores responderam que fizeram algumas tentativas para realizar o sigilo de alocação, mascaramento dos profissionais ou que houve falhas nas explicações dadas para a desistência e/ ou retirada do estudo). As justificativas, portanto, não foram julgadas ideais, sendo o estudo categorizado como "parcialmente realizado".

(C) Alto risco de viés

- Plausibilidade de viés com enfraquecimento da confiança nos resultados. Se um ou mais critérios não foram encontrados no estudo como descrito em Higgins e Green (2005a).

4.3.3 extração dos dados

Os dados foram extraídos pelos dois revisores anteriormente citados, independentes e em duplicata, usando um específico formulário de extração de dados (Apêndice F).

Quando houve discordância na extração dos dados foi discutida com um terceiro revisor.

Como medida de concordância nesta extração dos dados, um piloto, incluindo seis estudos, foi realizado e os itens dos formulários foram modificados conforme a necessidade.

Os autores dos estudos foram contactados, quando necessário, para esclarecimento de algum dado ou, quando possível, para obter dados perdidos.

Para cada estudo os seguintes dados foram extraídos:

- Característica geral - ano de publicação, idioma original da publicação, local de origem e financiamento do estudo.
- Desenho do estudo - tamanho da amostra, método de alocação, mascaramento e característica do grupo de comparação.

- Detalhes dos participantes: incluindo características demográficas, idade, etnia, classe social, condição socioeconômica, duração (anos de pós-menopausa) e padrão ósseo. Diagnóstico de doença periodontal (gingivite, periodontite crônica, periodontite agressiva); parâmetros clínicos periodontais (nível clínico de inserção, profundidade de sondagem, sangramento a sondagem, presença de biofilme dental) e número de dentes perdidos; presença de outras condições médicas; interações entre medicamentos e hábito de fumo.
- Detalhes no tipo de intervenção/controle: tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos e acompanhamento dos indivíduos após a intervenção.
- Detalhes de como os resultados foram relatados, incluindo o método de escolha da avaliação e a duração da intervenção.

4.3.4 síntese dos dados

Nenhum estudo foi incluído nesta revisão, portanto não há análise estatística.

4.3.5 análise de sensibilidade

Esperava-se poder conduzir a análise de sensibilidade para avaliar o impacto dos resultados desta revisão através das características dos estudos

ajustados para a aleatorização, sigilo de locação, mascaramento, aderência do tratamento e duração do seguimento. Entretanto como nenhum ensaio clínico se enquadrou nos critérios de inclusão não foi realizada a análise de sensibilidade.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição dos estudos

A estratégia de pesquisa identificou 1096 referências das quais 35 foram consideradas potencialmente satisfatórias para esta revisão. Destas, cópias do texto de 26 estudos que estavam concluídos foram obtidas e avaliadas. Foram analisados também protocolos dos nove estudos restantes que se encontrava em andamento.

5.1.1 estudos incluídos na revisão

Dos ensaios clínicos avaliados, nenhum apresentou os critérios de inclusão para esta revisão.

5.1.2 estudos excluídos na revisão (tabela 5.1)

Foram excluídos vinte e dois estudos nesta revisão.

Dois estudos foram rejeitados por não se enquadrarem em um ensaio clínico aleatório (EARNSHAW et al., 1998; PALOMO; BISSADA; LIU, 2005).

Seis estudos foram rejeitados porque utilizaram outros bifosfonatos. Destes, quatro ensaios analisaram o pamidronato: um após tratamento periodontal (MONTANGERO et al., 2004a), um estudo avaliou o seu efeito na massa óssea dos maxilares (MONTANGERO et al., 2004b) e dois estudos avaliaram a ação prolongada e a descontinuação do pamidronato no tratamento da osteoporose (ORR-WALKER et al., 1997a), mesma publicação em Orr-Walker et al. (1997b). Um ensaio avaliou o efeito do bifosfonato clodronato na mobilidade e perda dentária (MURATORE et al., 2001) e o outro estudo analisou a ação do ibandronato na densidade de massa óssea esquelética (TANKO et al., 2003).

Dois estudos foram rejeitados por incluírem no seu critério de exclusão mulheres após a menopausa (LANE et al., 2005), tendo os seus resultados preliminares publicados em Lane et al. (2003).

Onze estudos foram excluídos devido ao desfecho: seis estudos avaliaram a ação do alendronato apenas em relação à densidade mineral óssea esquelética (BONE et al., 2004; GREENSPAN; RESNICK; PARKER, 2003; HOSKING et al., 1998; LUCKEY et al., 2004; ULLA et al., 1997; WASNICH et al., 2004), um estudo apresentou os resultados da terapia de alendronato em relação à tolerabilidade e os efeitos adversos em indivíduos com doença periodontal (GENCO et al., 2000), mesma publicação em três outros estudos (VAN DYKE et al., 2000, 2001a, 2001b) e o outro estudo analisou os efeitos da associação do alendronato, terapia hormonal e carbonato de cálcio no fluxo salivar e nas condições bucais (YALCIN; GURGAN; GURGAN, 2005).

Rocha et al. (2004) foi excluído por ser julgado como um ensaio clínico quase randomizado. Apesar deste ensaio clínico não preencher o critério de inclusão, foi o

único estudo considerado relevante para esta revisão, portanto, os seus dados foram extraídos e analisados.

Tabela 5.1 – Características dos estudos excluídos

Estudo	Razão para exclusão
Bone et al., 2004	Desfecho: comparação de várias dosagens do alendronato apenas na densidade mineral óssea esquelética (coluna lombar e fêmur).
Earnshaw et al., 1998	Tipo de Estudo: não é um ensaio clínico aleatório.
Genco et al., 2000	Desfecho: resultados da terapia de alendronato em relação à tolerabilidade e os efeitos adversos em pacientes com doença periodontal. Este estudo é o mesmo citado em três outras publicações de Van Dyke et al., 2000, 2001a e 2001b.
Greenspan; Resnick; Parker, 2003	Intervenção: avaliação da associação das terapias alendronato e hormonal. Desfecho: prevenção da perda óssea esquelética.
Hosking et al., 1998	Desfecho: avaliação das porcentagens de mudanças na densidade mineral óssea esquelética (quadril, coluna lombar, punho e corpo total).
Lane et al., 2003	Tipos de Participantes: teve como critério de exclusão indivíduos após a menopausa. Resultados preliminares.
Lane et al., 2005	Tipos de Participantes: teve como critério de exclusão indivíduos após a menopausa. Conclusão do estudo que foi publicado em Lane et al., 2003.
Luckey et al., 2004	Intervenção: comparação da eficácia e tolerabilidade entre as terapias de alendronato e raloxifeno. Desfecho: densidade mineral óssea esquelética (coluna e quadril).
Montangero et al., 2004a	Intervenção: avaliação da ação do bifosfonato pamidronato.
Montangero et al., 2004b	Intervenção: avaliação da ação do pamidronato.
Muratore et al., 2001	Intervenção: avaliação da ação do bifosfonato clodronato.
Orr-Walker et al., 1997a, 1997b	Intervenção: avaliação da ação do bifosfonato pamidronato.
Palomo; Bissada; Liu, 2005	Tipo de Estudo: não é um ensaio clínico aleatório.

continua

Estudo	Razão para exclusão
Rocha et al., 2004	Tipo de Estudo: ensaio clínico quase randomizado.
Tanko et al., 2003	Intervenção: avaliação da ação do bifosfonato ibandronato.
Ulla et al., 1997	Intervenção: comparação das terapias de alendronato, hormonal e a associação das terapias alendronato e hormonal. Desfecho: densidade mineral óssea esquelética (coluna lombar e/ou colo de fêmur).
Van Dyke et al., 2000, 2001a, 2001b	Desfecho: resultados da terapia de alendronato em relação à tolerabilidade e os efeitos adversos em pacientes com doença periodontal. Este estudo é o mesmo citado em Genco et al., 2000.
Wasnich, 2004	Intervenção: avaliação após descontinuação do uso das terapias de alendronato ou hormonal. Desfecho: densidade mineral óssea esquelética.
Yalcin; Gurgan; Gurgan, 2005	Intervenção: avaliação da associação das terapias de alendronato, hormonal e carbonato de cálcio. Desfecho: padrão do fluxo salivar e a condição de saúde bucal.

5.1.3 avaliação do estudo quase randomizado (Tabela 5.2)

Este estudo (ROCHA et al., 2004) foi um ensaio clínico quase randomizado, utilizando um método de alocação que não foi adequadamente mascarado para designar as participantes para as intervenções. Foram recrutadas 40 mulheres adultas através de visita domiciliar e aviso público, em Leon, no México. Todas as participantes eram não-fumantes, estavam a pelo menos um ano após a menopausa, não tinham sido submetidas às cirurgias de histerectomia ou ovariectomia.

Todas as participantes apresentavam-se com profundidade de sondagem (PS) igual ou maior que 3mm em pelo menos 3 dentes, índice gengival igual a 2 ou 3, índice de placa igual a 2 ou menor que 3, recessão gengival e apresentavam pelo menos 15 dentes presentes. Não foi possível classificar a doença periodontal neste estudo, portanto este item foi categorizado como não claro (item D).

Um total de 40 participantes completou o ensaio clínico. Destas, 20 mulheres foram alocadas para alendronato e 20 para placebo. As participantes receberam 6 meses de alendronato via oral (10mg), ingerido uma vez ao dia ou um controle placebo. Os participantes e examinadores foram mascarados para o tratamento designado. Foi realizado tratamento mecânico periodontal incluindo raspagem e aplainamento radicular, em quatro sessões sucessivas.

Entre os desfechos avaliados incluíram: mobilidade dentária; recessão gengival; perda dentária a qual foi registrada como a porcentagem de dentes perdidos durante o período de estudo; mudança no nível clínico de inserção (NCI), reportada como a média total para cada paciente; profundidade de sondagem (PS), calculada pela média de seis sítios em cada dente para cada paciente (foi considerada como profundidade de sulco normal os valores obtidos entre 0 e 2mm); alteração na crista óssea alveolar (COA) mensurada pela distância entre a crista óssea alveolar (COA) e a junção esmalte – cimento (JEC), foi avaliada por meio de radiografias periapicais digitalizadas padronizadas pela técnica de subtração radiográfica; e densidade mineral óssea esquelética que foi estimada através do osso calcâneo com radiografias padronizadas.

Tabela 5.2 – Características do estudo quase randomizado

ESTUDO	ROCHA et al., 2004
MÉTODOS	Ensaio clínico quase randomizado com duração de 6 meses. Antes do experimento, os participantes foram separados usando uma tabela de números randômicos. As medicações foram produzidas por um laboratório com aparência idêntica.
PARTICIPANTES	População estudada - México. 40 mulheres não fumantes menopausadas que não receberam intervenção cirúrgica de ovariectomia ou histerectomia, foram divididas em dois grupos de 20. As participantes foram analisadas em subgrupo de obesas e não-obesas. A média de idade e desvio padrão (DP) no grupo alendronato foi de 57,8 e DP 2,9. No grupo placebo a média de idade foi de 58,0 e DP 2,8. Foram incluídos mulheres que apresentavam no mínimo 15 dentes, profundidade clínica de sondagem igual ou maior que 3mm em pelo menos 3 dentes, Índice Gengival grau 2 ou 3, Índice de Placa grau 2 ou menor que 3 e presença de recessão gengival.
INTERVENÇÕES	Alendronato por via oral, na dosagem de 10mg/dia ingerido de manhã: no mínimo 30 minutos antes do café da manhã ou no mínimo 2 horas após o café da manhã ou 30 minutos antes do almoço ou placebo na mesma administração. Os participantes receberam tratamento periodontal incluindo remoção de cálculo subgengival, raspagem e aplainamento radicular em quatro sessões sucessivas.
DESFECHOS	Parâmetros clínicos e radiográficos (análise pela técnica de subtração radiográfica) periodontais, perda e mobilidade dentária e DMO do calcâneo. Testes laboratoriais de fosfatase alcalina óssea específica e N-telopeptídeo de reação cruzada com colágeno tipo I.
NOTAS	Não houve desistência/perdas ou retiradas dos participantes entre os grupos de comparação.
SIGILO ALOCAÇÃO	Não adequado. Classificado como " C ".

5.1.4 estudos aguardando avaliação

Quatro estudos estão aguardando avaliação.

Buduneli et al. (2005) avaliaram os efeitos a longo prazo da ingestão de cálcio e alendronato na formação do cálculo dentário em pacientes com osteoporose. Os

autores descrevem todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados, mas não cita os desfechos encontrados.

Três ensaios clínicos não correlacionaram os desfechos encontrados em relação ao gênero. El-Shinnawi; El-Tantawy (2003) avaliaram o efeito do alendronato como coadjuvante no tratamento periodontal em indivíduos com periodontites. O estudo de Jeffcoat; Reddy (1996) avaliou a ação do alendronato na redução da perda óssea alveolar em pacientes com periodontite do adulto e o estudo de Rocha et al. (2001) avaliou o efeito do alendronato como coadjuvante no tratamento periodontal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

5.1.5 estudos em andamento

Nós identificamos nove referências de ensaios clínicos em andamento, alguns com falhas em seus protocolos (descrição detalhada dos desfechos). Três estudos estão avaliando a ação do alendronato em mulheres osteoporóticas (BELL NH, 2005¹; BRZEZINSKI WA, 2005²; HILDRETH B, 2005³). Um estudo avaliando sua ação prolongada (MARTIN RB, 2005⁴) e um estudo está avaliando o seu efeito na densidade mineral óssea mandibular (LANE NE, 2005⁵).

Protocolos dos ensaios clínicos disponíveis em www.controlledtrials.gov.

¹Alendronate in postmenopausal osteoporotic bone density.

²Alendronate miacalcin in postmenopausal osteoporosis.

³Alendronate trial in postmenopausal osteoporosis.

⁴Long term effects of bisphosphonates therapy on bone.

⁵New strategies for enhancing tissue integrity and repair sub title mandibular bone mineral density.

Um ensaio clínico está analisando a ação do alendronato na perda óssea alveolar (VAN DYKE TE, 2005⁶).

Três estudos, conduzidos pela indústria farmacêutica Merck & CO. Inc., 2004⁷, avaliam a tolerância, eficácia e segurança do alendronato em mulheres com osteoporose, em diferentes duração e posologia.

Protocolos dos ensaios clínicos disponíveis em www.controlledtrials.gov.

⁶General clinical research center sub title MK 0217 in reducing alveolar bone loss in men/women with moderate to severe periodontal disease.

⁷Study of investigational drug in osteoporosis.

⁷A study to evaluate two investigational drugs in postmenopausal women with osteoporosis.

⁷A study to evaluate the safety and tolerability of an investigational drug in women.

5.2 Qualidade metodológica do estudo quase randomizado

Sigilo de Alocação. O estudo (ROCHA et al., 2004) fora avaliado como não claro. Após contato com os autores, foram enviadas as respostas aos nossos questionamentos. Entretanto houve dúvidas por parte dos revisores (VGS & GAR) em relação ao método de alocação dos participantes sendo referido um terceiro revisor, membro da Colaboração Cochrane no Brasil, [Regis Bruni Andriolo (RBA)]. Após reunião de consenso entre os revisores, foi considerado que os autores tiveram a intenção de alocar os participantes para diferentes intervenções, mas a alocação não foi adequadamente mascarada, quando comparada com ensaios clínicos controlados randomizados. Portanto este estudo foi classificado com sigilo de alocação inadequado, recebendo o grau “C”.

Mascaramento. Os autores descreveram detalhadamente o processo de mascaramento utilizado no estudo.

Retirada/Saída. Os autores citaram claramente a ausência de retirada/saída dos participantes do estudo.

Tamanho da amostra. O cálculo para o tamanho da amostra foi baseado em um estudo prévio realizado pelo mesmo grupo (ROCHA et al., 2001).

Os resultados da qualidade do ensaio analisado, após incorporação da informação fornecida pelos autores, estão representados na Tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Resultados da avaliação de qualidade após contato com os autores

Estudo	Alocação	Mascaramento	Perdas/ Retiradas	Grau
Rocha et al. (2004)	NÃO	SIM	SIM	C

5.3 Resultados primário e secundário do estudo quase randomizado

Os resultados do estudo quase randomizado estão representados nas Tabelas 5.4 a 5.7. Nenhum efeito adverso atribuído ao alendronato ou controle, foi reportado neste estudo.

5.3.1 desfecho real

5.3.1.1 perda dentária - alendronato versus placebo

Não houve nenhum evento de perda dentária em ambos os grupos de comparação (alendronato e placebo) (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 – Perda dentária (percentual médio de dentes perdidos por paciente). Grupo de comparação alendronato versus placebo

Study or sub-category	N	Alendronato Mean (SD)	N	Placebo Mean (SD)	WMD (fixed) 95% CI	Weight %	WMD (fixed) 95% CI
Rocha 2004	20	0.00 (0.00)	20	0.00 (0.00)			Not estimable
					-1 -0.5 0 0.5 1		
					Favorece alendronato Favorece placebo		

5.3.2 desfechos subrogados

5. 3.2. 1 nível clínico de inserção (mm) - alendronato versus placebo

A tabela demonstra menor perda média do nível clínico de inserção no grupo tratado com alendronato quando comparado a media do grupo que recebeu placebo, favorecendo pacientes tratadas com a terapia de alendronato. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação, quando estimado pela diferença entre médias (DM) [DM -0,49 (IC95% -0,99, -0,01), P=0,05] (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 – Nível clínico de inserção (mm). Grupos de comparação alendronato versus placebo

5.3.2.2 perda óssea alveolar (COA-JEC - mm) - alendronato versus placebo

A tabela demonstra diminuição da perda óssea alveolar, menor distância média de COA-JEC (mm), no grupo tratado com alendronato quando comparado à média do grupo que recebeu placebo, favorecendo pacientes tratadas com alendronato. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação, quando estimada pela diferença entre médias (DM) [DM - 1,00 (IC95% -1,28, -0,72), $P = 0,00001$ (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 – Perda óssea alveolar (mm) (distância da crista óssea alveolar a junção esmalte-cimento). Grupo de comparação alendronato versus placebo

5.3.2.3 profundidade de sondagem (mm) - alendronato versus placebo

A tabela demonstra menor profundidade clínica de sondagem média no grupo tratado com alendronato quando comparada à média do grupo que recebeu placebo, sendo o efeito estimado como diferença entre média (DM) estatisticamente significativa [DM -0,40 (IC95% -0,62, -0,18), $P=0,0003$], favorecendo o grupo tratado com alendronato (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 – Profundidade de sondagem (mm). Grupo de comparação alendronato versus placebo

6 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos deste ensaio clínico quase randomizado e de pequeno impacto, com 20 participantes em cada grupo, indicam que a administração de alendronato não parece prevenir significativamente a perda dentária em mulheres após a menopausa. Podendo-se atribuir este fato em parte, ao controle do biofilme dental através da instrução de higiene bucal fornecida às participantes antes do início da pesquisa e também ao tratamento periodontal realizado.

Em relação à ação do alendronato como coadjuvante ao tratamento periodontal, o estudo descrito não indicou diferença estatisticamente significativa em relação ao nível clínico de inserção. Este parâmetro é considerado “padrão ouro” quando analisado longitudinalmente, pois revela o grau da perda ou ganho de suporte das estruturas periodontais. O resultado demonstra que o alendronato não interferiu nas condições periodontais no período analisado.

Resultado semelhante foi encontrado quando analisamos a perda óssea alveolar através da distância da crista óssea alveolar e a junção esmalte - cimento (COA - JEC), demonstrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação (alendronato e placebo).

Entretanto, os resultados evidenciaram que houve diferença estatisticamente significativa na redução da profundidade de sondagem no grupo tratado com alendronato quando comparado ao grupo controle, sendo que a diferença encontrada foi de 0,4mm.

Enquanto a melhora nos parâmetros de profundidade de sondagem é sem dúvida um achado positivo, a real vantagem clínica do alendronato pode ser

discutida. Não houve evidências que mais dentes comprometidos periodontalmente poderiam ser preservados pelo grupo que recebeu o alendronato, ou que, os resultados obtidos das alterações nos tecidos periodontais possam ser julgados importantes para os pacientes, ou seja, a diferença entre os grupos, embora estatisticamente significativa, encontrada apenas para o parâmetro de profundidade de sondagem não possui um significado clínico.

Pode-se criticar o fato de que avaliamos apenas estudos em um período curto de tempo (6 meses). Por outro lado, o número de ensaios clínicos encontrados avaliando o alendronato após 6 meses é ainda menor e não pôde ser incluído. A temporal associação entre o uso do alendronato, os achados clínicos periodontais, mudanças nos níveis ósseos alveolares e sua potencial ação na perda dentária, requer estudos com maiores amostras e de longa duração, para que possibilite avaliar o efeito desta terapia e determinar se as mudanças nestes desfechos poderiam ocorrer.

O uso do alendronato em medicina, como preconizado para prevenção e/ ou tratamento da osteoporose, limita as evidências da literatura para a sua avaliação odontológica (perda dentária e parâmetros periodontais). Portanto, vários ensaios clínicos bem conduzidos e com larga amostra não possuem dados em relação a estes desfechos (BONE et al., 2004; HOSKING et al., 1998; LUCKEY et al., 2004; ULLA et al., 1997).

Foram identificados alguns estudos na área odontológica que administraram o alendronato em participantes que apresentavam doença periodontal, sem limitar a idade ao período após a menopausa (EL-SHINNAWI; EL-TANTAWY, 2003; JEFFCOAT; REDDY, 1996; LANE et al., 2003, 2005; ROCHA et al., 2001), baseando-se, portanto, apenas na sua ação inibitória da atividade osteoclástica.

Nenhum efeito adverso foi reportado no estudo de Rocha et al. (2004), entretanto foi identificado um ensaio clínico aleatório (VAN DYKE et al., 2001a, 2001b) em andamento (2 anos), multi-centro, fase dois, com financiamento de um laboratório farmacêutico. Os autores estão avaliando a terapia de alendronato, na dosagem de 70mg uma vez por semana, em relação aos seus efeitos adversos, tolerância, e sua eficácia na doença periodontal, em 335 participantes de ambos os sexos com 30 a 79 anos de idade.

Dados já publicados, respectivos ao período de um ano, demonstraram que a terapia de alendronato foi bem tolerada pelos participantes, com doença periodontal de moderada a severa, com relação a: distúrbios digestivos (alendronato DP=10,8 versus placebo DP=11,9), dor abdominal (alendronato DP=4,8 versus placebo DP=4,8) e dispepsia (alendronato DP= 2,4 versus placebo DP= 4,8).

Além do trabalho acima citado, a literatura, recentemente, tem notificado relatos de casos de necrose avascular dos maxilares (osteonecrose) em pacientes com câncer que recebem bifosfonatos intravenoso, como pamidronato e ácido zoledrônico, para tratamento de hipercalcemia e metástase de lesões ósseas (MARX; 2003; TARASSOF; CSERMAK, 2003). Além disso, também foram identificadas lesões necróticas não cicatrizantes nos maxilares, em algumas mulheres que não tiveram câncer, mas estavam recebendo alendronato ou risedronato (terceira geração dos bifosfonatos) para osteoporose (RUGGIERO; MEHROTRA; ROSENBERG, 2004). Muitos dos casos se iniciaram após um simples procedimento odontológico como extração dentária, outros após cirurgias e colocação de implantes, entretanto, há relatos de acontecimentos sem qualquer procedimento, manipulação ou trauma (KUSHNER; ALPERT, 2005; RUGGIERO; MEHROTRA; ROSENBERG, 2004).

Embora o exato mecanismo de inibição da atividade osteoclástica, mediada por bifosfonatos, não tenha sido completamente elucidado, tem sido estabelecido que estes compostos alteram o remodelamento ósseo em vários níveis. Por não serem metabolizados, a sua alta concentração é mantida no osso por um longo período de tempo. Portanto, alguns autores atribuem também correlação desta complicação com o período de utilização dos bifosfonatos (BAMIAS et al., 2005).

Apesar das limitações de séries de casos para concluir sobre a verdadeira relação entre a ação dos bifosfonatos e o desenvolvimento da necrose avascular dos maxilares, esses relatos podem contribuir para o conhecimento científico ao descrever as observações de fatores que merecem ser enfocadas em estudos com maior poder discriminatório. Sendo delineados com o objetivo de avaliar o mecanismo fisiopatológico que fundamenta esta necrose avascular, a sua incidência, possíveis fatores de risco, prevenção e o seu tratamento adequado.

- Comentários Gerais

Foram feitas tentativas para encontrar estudos não publicados incluindo 10 cartas para pesquisadores, bem como também às indústrias farmacêuticas produtoras da droga e com interesse na odontologia. Solicitamos dados de grupos de estudos de osteoporose (Osteoporosis Study Group) e estamos no aguardo de suas respostas. Se forem apresentados outros materiais, posteriormente, estes poderão ser incorporados em edições futuras desta revisão.

- Qualidade dos estudos

Nós encontramos vários estudos incompletos, seja na apresentação metodológica ou nos resultados. Contactamos 10 autores para esclarecimentos de dados perdidos ou ambíguos. O único estudo relevante para esta revisão fora considerado com alto risco de viés (Rocha et al., 2004). Sendo assim, gostaríamos de recomendar que autores de ensaios clínicos utilizassem as Diretrizes Consolidadas para Ensaios Clínicos (*Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT guidelines*: www.consort-statement.org), a qual fornece explicações sobre a forma da apresentação de ensaios clínicos, que poderá ajudar na elaboração de revisões sistemáticas da literatura.

- Comparação com prévias revisões e meta-análise

Duas revisões têm reportado o uso do alendronato, uma avaliando o seu papel como coadjuvante no tratamento periodontal (HAIMOV-KOCHMAN et al., 2004) e outra enfocando a sua ação reguladora do metabolismo ósseo e os parâmetros clínicos periodontais (REDDY; GEURS; GUNSOLLEY, 2003).

HAIMOV-KOCHMAN et al. (2004) indicaram que o alendronato induziu a um aumento significativo na altura da crista óssea alveolar (não descreveu os valores obtidos). Apesar dos resultados citados por estes autores, as duas revisões concluem que não há dados suficientes para a utilização do alendronato como terapia coadjuvante no tratamento da doença periodontal (HAIMOV-KOCHMAN et al., 2004; REDDY; GEURS; GUNSOLLEY, 2003).

7 CONCLUSÕES

7.1 implicações para a clínica

Esta revisão sistemática baseada em um estudo quase randomizado verificou que:

1. Não houve diferença entre os tratamentos em relação à prevenção da perda dentária.

2. Não foi analisada a ação do alendronato na densidade mineral óssea alveolar.

3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à perda ou ganho do nível clínico de inserção.

4. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à perda óssea alveolar, avaliada através da distância da crista óssea alveolar e a junção esmalte – cimento. Entretanto, houve diferença estatisticamente significativa em relação à profundidade de sondagem, demonstrando maior diferença na redução de profundidade de sondagem para o grupo tratado com alendronato (0,4mm). Esta revisão questiona a evidência destes resultados para um benefício consistente e sua validade clínica.

5. Apesar do estudo analisado não relacionar algum efeito adverso, a literatura tem presenciado relatos de séries de casos de necrose avascular dos maxilares (osteonecrose). A literatura não é conclusiva se há relação entre a ação do alendronato e o desenvolvimento de necrose avascular dos maxilares.

7.2 implicações para a pesquisa

1. A principal implicação para a pesquisa é que o relato e os desenhos dos ensaios devem ser melhorados. Em particular, os autores encontrarão informações em Consolidated of Reporting Trials (CONSORT) guidelines (MOHER; SCHULTZ; ALTMAN, 2001) (www.consort-statement.org).

2. Os futuros ensaios aleatórios, controlados e estudos longitudinais que avaliam o uso do alendronato para tratamento da osteoporose deveriam também analisar a sua efetividade nos parâmetros periodontais e na prevenção da perda dentária.

3. Mais pesquisas são necessárias para identificar resultados com maior relevância para os pacientes, antes de ser aceito o uso do alendronato na prática clínica odontológica.

REFERÊNCIAS¹

American Academy of Periodontology. International workshop for classification of periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 1999;4:7-112.

August M. Oral health implications of menopause. *Menopause* 2005;12(2):123-4.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in câncer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-7.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Alendronate phase III osteoporosis treatment study group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(12):1189-99.

Buduneli N, Han B, Karaduman U, Sarac F, Mordogan H, Karaduman M, Aycelik N. Calcium, alendronate intake and dental calculus formation in osteoporotic women. *IADR* 2005.

Chohayeb AA. Influence of osteoporosis on the oral health of menopausal women. *Gen Dent* 2004;52(3):258-61.

Dervis E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(3):349-56.

Earnshaw SA, Keating N, Hoshing DJ, Chilvers CED, Ravn P, McClung M, et al. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. EPIC study group. *Int J Epidemiol* 1998;27(3):479-83.

Elders PJM, Habets LLMH, Netelembos JC, Van der Linden LWJ, Van der Stelt. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *J Clin Periodontol* 1992;19(7):492-6.

El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Inter Acad Periodontol* 2003;5(1):5-10.

¹De acordo com o Estilo Vancouver. Abreviatura de periódico segundo base de dado Medline.

Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100.

Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HPG, Christiansen C. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climateric* 2005;8(2):99-109

Genco R, Adms D, Jeffcoat M, Klokkevold P, Page R, Cizza G, et al. Safety and tolerability on once-weekly alendronate 70 mg is comparable to that of placebo in men and women with periodontal disease. *J Bone Miner Res* 2000;15(supp 1):M131.

Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol* 2000 2003;32(1):105-10.

Gregory J, Gibson B, Robinson PG. Variation and change in the meaning of oral health related quality of life: a 'grounded' systems approach. *Soc Sci Med* 2005;60(8):1859-68.

Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(19):2525-33.

Grossi SG, Jeffcoat MK, Genko RJ. Osteopenia, osteoporosis and oral disease. In: Rose LF, Genco RJ, Cohen W, Mealey BL, editors. *Periodontal Medicine*. B. C. Decker Hamilton, Ont; Saint Lo, 2000.p. 167-82.

Guncu GN, Tozum TF, Caglayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium - review of literature. *Aust Dent J* 2005;50(3):138-45.

Gur A, Nas K, Kayhan O, Atay MB, Akyuz G, Sindal D. 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.

Haimov-Kochman R, Kochman T, Stabholz A, Hochner-Celinkier D. Bisphosphonate and estrogen replacement therapy for postmenopausal periodontitis. *Isr Med Assoc J* 2004;6(3):173-7.

Higgins JPT, Green S, editors. Approaches to summarizing the validity of studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.5 [update May 2005]; Section 6.7. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2005a. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]. In: The Cochrane Library. Issue 3, 2005b. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. p.1-110.

Higgins JPT, Green S, editors. Medline highly sensitive search strategies for identifying reports of randomised controlled trials in medline. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [update May 2005]; Section Appendix 5-b. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005c. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Hosking D, Chilvers C, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Engl J Med 1998;338(8):485-92.

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.

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.

Jeffcoat MK, Reddy MS. Alveolar bone loss and osteoporosis: Evidence for a common mode of therapy using the bisphosphonate alendronate. In: Davidovitch Z, editor. The biological mechanisms of tooth eruption resorption and replacement by implants. Boston :Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 1996.p. 365-373.

Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. From benchtop to clinic: osteoporosis and oral bone loss. Proceedings of the IADR Australian and New Zealand Division Meeting 2000a;abstract 402.

Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. Periodontol 2000 2000b;23(1):94-102.

Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. J Periodontol 2005;76(11 Suppl):2125-32.

Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. Scand J Dent Res 1994;102(1):68-72.

Kocher T, Schwahn C, Gesch D, Bernhardt O, John U, Meisel P, et al. Risk determinants of periodontal disease--an analysis of the Study of Health in Pomerania (SHIP 0). *J Clin Periodontol* 2005;32(1):59-67.

Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int* 1996;59(6):433-7.

Kushner GM, Alpert B. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Dialogue* 2005;2(1):27-9.

Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wana HY, et al. Bisphosphonate treatment (risedronate) with conventional periodontal treatment prevents periodontal bone loss: Preliminary results of a randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(suppl 1):S97.

Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005;76(7):1113-22.

Licata AA. From bathtub ring to osteoporosis: a clinical review of the bisphosphonates. *Cleve Clin J Med* 1993;60(4):284-90.

Luckey M, Kagan R, Greenspan S, Bone H, Kiel RDP, Simon J, et al. Once-weekly alendronate 70 mg and raloxifene 60 mg daily in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2004;11(4):405-15.

Makkonen N, Salominen A, Rogers MJ, Frith JC, Urtti A, Azhayeva E, Monkkonen J. Contrasting effects of alendronate and clodronate on RAW 264 macrophages: the role of a bisphosphonate metabolite. *Eur J Pharm Sc* 1999;8(2):109-18.

Mariotti AJ, Minenna L. Brittle bones and loose teeth: relationship between osteoporosis and periodontitis. *Alpha Omegan* 2003;96(4):41-6.

Mattson JS, Cerutis DR, Parrish LC. Osteoporosis: a review and its dental implications. *Compend Contin Educ Dent* 2002;23(11):1001-14.

May H, Reader R, Murphy S, Khaw KT. Self-reported tooth loss and bone mineral density in older men and women. *Age Ageing* 1995;24(3):217-21.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zolendronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:115-8.

Mcclung MR. Prevention and management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17(1):53-71.

Moher D, Schultz KF, Altman AF. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 2001;357(9263):1191-4.

Montangero V, Tubert G, Capiglioni R, Roldán E. Utilización de pamidronato oral en pacientes desdentadas análisis ensitométrico por umbrales. *Rev Argentina Osteología* 2004a;3(2):21-2.

Montangero V, Tubert G, Capiglioni R, Roldán E. Utilización de pamidronato oral en pacientes com periodontopatía. *Rev Argentina Osteología* 2004(b);3(2):24.

Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *In Dent J* 2003;53(3):121-5.

Mulligan R, Sobel S. Osteoporosis: diagnostic testing, interpretation, and correlations with oral health-implications for dentistry. *Dent Clin North Am* 2005;49(2):463-84.

Muratore M, Muratore F, Santacesaria G, Quarta E, Festa F. Conservative and preventive approach for alveolar bone and tooth loss with clodronate. *J Bone Miner Res* 2001;16(suppl1):S542.

National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142(12 Pt 1):1003-13.

Orr-Walker B., Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1997a;46(1):87-92.

Orr-Walker B., Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Maturitas* 1997b;27(3):295.

Palomo L, Bissada NF, Liu J. Periodontal assessment of postmenopausal women receiving risedronate. *Menopause* 2005;12(6):685-690.

Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with ntiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):12-37.

Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38(1):375-88.

Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, Vazquez de la Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004;75(12):1579-85.

Rocha M, Nava LE, Vázquez de la Torre C, Sánchez-Márin F, Garay-Sevilla ME, et al. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2001;72(2):204-9.

Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38(1):375-88.

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(10):778-86.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.

SB Brasil 2003. Projeto SB Brasil 2003: condições da Saúde Bucal na População Brasileira 2002-2003, resultados principais. Brasília (DF). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal 2004. p.1-52.

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.

Tanko LB, Felsenberg D, Czerwinski E, Burdeska A, Jonkanski I, Hughes C, et al. Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women. *J Inter Med* 2003;254(2):159-67.

Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1238-9.

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):1123-8.

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.

Ulla, MR, Araujo GL, Giglione F, Fajreldines F, Domingo P, Noriega R, et al. Effects on bone mass of oral alendronate, hormone replacement therapy and combined regimes in post-menopausal women: preliminary report on a comparative study. *Medicina* 1997;57(supl1):49-55.

Van Dyke T, Ryder M, Cordero R, Gallagher A, Griffiths G, Offenbacher S, et al. Safety of once-weekly alendronate 70 mg in the treatment of periodontal disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):314.

Van Dyke T, Ryder M, Cordero R, Gallagher A, Griffiths G, Offenbacher S, et al. Safety of once-weekly alendronate 70 mg in periodontal disease. *J Rheumatol* 2001a;28(suppl 63):M93.

Van Dyke T, Ryder M, Cordero R, Gallagher A, Griffiths G, Offenbacher S, et al. Safety of once-weekly alendronate 70 mg in periodontal disease. *J Womens Health Gend Based Med* 2001b;10(4):404.

Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, McClung MR, Wu M, Mantz AM, et al. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11(6):622-30.

Weigert JM. A review of current therapeutic options for osteoporosis. *J Women's Imaging* 2004;6(2):57-63.

Weyant RJ, Pearlstein ME, Churak AP, Forrest K, Famili P, Cauley JS. The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol* 1999;70(9):982-91.

World Health Organization (WHO). Guidelines for interpretation of BMD readings. WHO Study Group Report. *Tec Rep Ser* 1994;431.

Yalcin F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J Contemp Dent Pract* 2005;6(2):10-7.

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(8):680-4.

APÊNDICE A – Estudos doença periodontal X osteopenia/osteoporose

Autores	Desenho/População	Mensurações/ Análise Estatística	Resultados
Jeffcoat et al. 2000a EUA	Estudo transversal *Sub amostra de um estudo coorte prospectivo de 7 anos (WHI) em conjunto com a Universidade de Alabama. *Amostra: mulheres após a menopausa *N= 475 *idade: 62,2 ± 7,6 anos *Etnia/Cor: caucasiana, americanas africanas e americanas indianas	*Avaliação: história médica e odontológica *DMO do quadril: DEXA *DMO da mandíbula: Radiografias periapicais digitalizadas: Técnica Subtração Radiográfica - sítios proximais do primeiro molar	*Forte e significativa correlação entre: DMO do quadril e baixa DMO da mandíbula (r = 0,78 p< 0,01)
Jeffcoat et al. 2000b EUA	*Estudo coorte prospectivo de 3 anos *Sub amostra de um estudo coorte prospectivo de 7 anos (WHI) em conjunto com a Universidade de Alabama. *Amostra: mulheres após a menopausa *N= 58 *Idade: 62,2 ± 7,6 anos *Etnia/Cor: caucasianas, americanas africanas e americanas indianas	*Avaliação história: médica e odontológica *DMO do quadril: DEXA *DMO da mandíbula: Radiografias periapicais digitalizadas: Técnica Subtração Radiográfica - sítios proximais do primeiro molar *NCI = 3mm = periodontite (em relação NCI inicial)	*Sem periodontite (inicial) com osteoporose: aumento NCI (0,18 ± 0,21mm vs. 0,66 ± 0,62mm, p<0,02) -estatisticamente significativa *Com periodontite e osteoporose: 1,08 ± 0,46mm comparado com 0,31 ± 0,20mm (p< 0,01) -estatisticamente significativa
Ronderos et al. 2000 EUA	*Estudo transversal Análise secundária do 3º NHANES (1988-1994) *Amostra: mulheres e homens *N= 11.655 mulheres (5.922) homens (5.733) *Idade: 20-80 anos *Etnia/Cor: brancos e negros não-hispânicos, americanos mexicanos e outros *Mulheres menopausadas e uso de TH: nunca usaram: N= 1350 (62%) = 1 ano: N= 318 (14,6%) 2-5 anos: N= 211 (9,75%) >5anos: N= 295 (13,6%) *Mulheres: normal-alta DMO: N=2.638(44,5%) normal-baixa DMO: N= 1.697(28,7%) osteopenia: N=1.304(22,0%) osteoporose: N= 283(4,8%)	*Avaliação: examinadores treinados e calibrados. *Exclusão dos terceiros molares. *PCS *NCI: 4-6mm:moderado =7mm:severa *Índice de cálculo (IC): 0=(ausência) 1=(supragengival) 2=(subgengival) *IG *IC/NCI: 1 (IC baixo): < 40% 2 (IC intermediário): 40 - 60% 3 (IC alto): 60 - 80%: 4 (IC muito alto): 80 - 90% 5 (IC extremo): = 90%: *DMO do fêmur: DEXA	*Mulheres IC-alto e baixa DMO: maior perda NCI (p< 0,0001) *NCI em mulheres com osteoporose e osteopenia e IC-extremo: significativamente maior (p< 0,0001) *Mulheres com osteoporose e IC-muito alto: maior perda NCI (p=0,0059) *NCI e DMO em mulheres com IC-baixo: não houve diferença estatística *Interação entre IC e DMO: apenas em mulheres menopausadas (p=0,03) *NCI = 2,5mm em mulheres 60 anos com IC-extremo: 68% (osteoporose) 61%(osteopenia) 40% (normal-DMO)

continua

continuação

Autores	Desenho/População	Mensurações/ Análise Estatística	Resultados
TezaL et al. 2000 EUA	*Estudo transversal *Participantes recrutados do Centro de Pesquisa de Doença Periodontal e Centro de Pesquisa Ginecologia/Obstetrícia de Osteoporose, Universidade Estadual de Nova York. *Amostra: mulheres após a menopausa *N= 70 *Idade: média 62,0 ± 7,1 (51-78anos) *Etnia/Cor: caucasiana	*Critério de Exclusão: doenças:metabolismo ósseo, câncer, tireóide; perimenopausa, uso contínuo de esteróides e antibioticoterapia profilática *Informações médicas e dentárias complementadas por questionário: hábito do fumo, idade e tempo de menopausa e uso de TH. *Avaliação: 1 dentista treinado, calibrado e mascarado para DMO. Exclusão dos terceiros molares. *IMC *DMO da coluna e fêmur: DEXA *IP *IC *IG *PCS *NCI *Perda óssea alveolar: 6 radiografias: 6(periapical) 4 (bite-wing)	*Correlação estatisticamente significativa entre NCI e DMO: DMO trocânter (r= -0,27) DMO triângulo de Ward's (r = -0,26) DOM fêmur total (r= -0,25).
Mohammad et al. 2003 EUA	*Estudo transversal *Participantes foram recrutados durante o Festival de Saúde, Ohio. *Amostra: mulheres após a menopausa *N= 30 *Idade: média 63,4 (53-72 anos) *Etnia/cor: americanas asiáticas	*Critérios de exclusão: uso TH ou bifosfonatos e antibioticoterapia prévia. *DMO do calcâneo: DEXA N= 2 (osteoporose) N= 20 (osteopenia) e N= 8 (normal) *Avaliação: 1 pesquisador treinado, calibrado e mascarado para DMO *Perda Dentária *PCS *NCI *Higiene Bucal: boa (média de IP < 1,5) razoável (média IP = 1,5 e = 2,5) ruim (média de IP >2,5)	*IP, NCI, PCS, não houve diferença significativa entre estes grupos (p>0,05) *Perda Dentária (p<0,001): Grupo DMO-normal: 6,8 Grupo DMO-osteopenia: 10,5 Grupo DMO-osteoporose: 16,5 *Perda Dentária de 12,43 no quartil de baixa DMO e 7,14 no quartil com alta DMO, diferença significativa (p<0,05) *DMO (variável contínua): correlação significativamente negativa entre: DMO/Perda Dentária (p<0,01, r=-0,586) DMO/NCI (p<0,01, r=-0,534). Não houve correlação: DMO/PCS (p=0,15, r= -0,270) DMO/Idade (p= 0,314, r= -0,190). *IP:não interferiu:Perda Dentária, PCS e NCI
Yoshihara et al. 2004 Japão	*Estudo coorte prospectivo *Amostra: homens e mulheres. Registro dos residentes da cidade de Nigata. *N= 179 *Idade: 70 anos *Etnia/Cor: asiática	*Informações obtidas por questionário: hábito do fumo, diabetes mellitus e ingestão de medicamentos para osteoporose. *Avaliação: 4 dentistas treinados e calibrados *IMC *Número de dentes presentes: incluindo terceiros molares *NCI: 6 sítios por dente (sonda com pressão de 20g) *Perda progressiva para valores com sítios de NCI= 3mm -período: 3 anos. *Ultrassom do calcâneo: Densidade óssea (DO)	*Dentes presentes: média 25,37 ± 2,91 *NCI: média 2,61 ± 0,76 *DO: Homens: 74,19 ± 10,65 Mulheres: 59,42 ± 8,87 (maior perda neste grupo) *Osteopenia e média de sítios NCI =3mm: Mulheres (DO= 69): 4,65 ± 5,51 Homens (DO= 85) 6,88 ± 9,41 *Sem Osteopenia e média de sítios NCI = 3mm Mulheres: 3,26 ± 3,01 Homens: 3,41 ± 2,79 *Dentes presentes: Mulheres: Osteopenia: 24,91 ± 2,71 Sem Osteopenia: 25,05 ± 3,10 Homens: Osteopenia: 25,80 ± 2,96 Sem Osteopenia: 25,95 ± 3,15

Autores	Desenho/População	Mensurações/ Análise Estatística	Resultados
Tezal et al. 2005 USA	<p>*Estudo coorte retrospectivo</p> <p>*Amostra: Mulheres saudáveis menopausadas que participaram anteriormente de um estudo transversal e reexaminadas após 10 a 13 anos (média de 11,7anos).</p> <p>Seleção da amostra incluiu randomização e de conveniência.</p> <p>*N=106</p> <p>*Idade: média 58,03 ± 7,58 (45-73 anos)</p> <p>*Etnia/Cor: branca</p>	<p>*Avaliação: 9 dentistas treinados e calibrados. Exclusão dos terceiros molares.</p> <p>*Perda do NCI: seis sítios/dente</p> <p>*PCS: seis sítios/dente</p> <p>*IG: três sítios/dentes</p> <p>*IP: três sítios/dentes - visualização</p> <p>*Cálculo: 0:ausente, 1:presença de cálculo supragengival mas não subgengival ou 2:presença de cálculo supra e subgengival ou apenas subgengival</p> <p>*Perda óssea alveolar: radiografias 6 (periapical) 4 (bite-wing)</p> <p>*Covariáveis:idade, renda familiar, hábito de fumo, número de pacotes de cigarros/dia e número de dentes perdidos.</p> <p>*Acompanhamento do histórico de perda dentária.</p>	<p>*61 (57,5%) perderam pelo menos um dente no período avaliado. Média de perda dentária/indivíduo:1,81 ±2,77.</p> <p>*Perda dentária para cada milímetro de perda de NCI: (OR=2,50; 95% CI:1,24-5,07)</p> <p>*Perda dentária para cada milímetro de Perda óssea alveolar (OR=3,26; 95% CI:1,60-6,64)</p> <p>*PCS: (OR=2,53; 95% CI:0,98-6,53)</p> <p>*IG: (OR=1,99; 95% CI:0,21-18,94)</p> <p>*Cálculo: (OR=2,05; 95% CI:0,91-4,61)</p> <p>*IP: (OR=0,70; 95% CI:0,13-3,34)</p> <p>IP e cálculo não teve associação significativa para a perda dentária</p> <p>*Histórico TH: 26,4%</p> <p>Uso contínuo TH: 22,6%</p> <p>*Fumante:17,9% e Ex fumante: 34%</p>

APÊNDICE B – Estudos perda dentária X osteopenia/osteoporose

Autores	Desenho/População	Mensurações/ Análise Estatística	Resultados
Elders et al. 1992 Holanda	*Estudo transversal *Amostra randomizada através do registro de residentes de Amsterdam. *Critério de Exclusão: história de histerectomia, ovariectomia, uso de TH e contraceptivos, doenças renais e do metabolismo ósseo e urolitíase. *N= 286 *Gênero: mulheres *Idade: 46-55 anos *Etnia/Cor: branca	*DMO da coluna: Técnica DPA *Densidade da cortical metacarpal: raios-x *Avaliação clínica: dentista *Perda Dentária: número de dentes presentes com inclusão de terceiros molares *PCS: 4 sítios *Sangramento à sondagem: % dos sítios *Altura da crista óssea alveolar a junção cimento esmalte: radiografias bite-wing (pré e molares) *Escovação: frequência/dia *Exame odontológico: frequência/ano *Tempo de ausência dentária *Idade e tempo de menopausa	*Perda Óssea Alveolar e número de dentes perdidos, diretamente relacionado ($r=0,26$, $p<0,01$) *DMO da coluna, e densidade da cortical metacarpal, idade e tempo de menopausa não foram correlacionados com o número de dentes perdidos (r =não relatado) *DMO da coluna estava significativamente baixa no grupo de desdentadas, mas após ajustada para idade e tempo de menopausa, esta relação perdeu a significância estatística. *Não houve correlação significativa entre os parâmetros clínicos periodontais e DOM. *Não houve correlação entre a altura da crista óssea alveolar e DMO.
May et al. 1995	*Estudo transversal *Desdentados: mulheres (27%) homens (24%) *Amostra: mulheres e homens *N= 608 (homens) 874 (mulheres) *Idade: 65-76 anos *Etnia/Cor:	*Perda Dentária: recordatório através de questionário. *DMO coluna e quadril: DEXA	*Homens: baixa DMO com o aumento do número de dentes perdidos, estatisticamente significativa: trocânter: $r=-0,14$ ($p<0,005$) triângulo de Ward's: $r=-0,1$ ($p<0,005$) coluna $r=-0,07$ ($p<0,05$) *Mulheres: DMO e Perda Dentária, não houve associação significativa.
Krall et al. 1996 USA	*Estudo coorte retrospectivo *Mulheres saudáveis menopausadas que participaram em três ensaios intervencionais (cálcio e vitamina D) dentro de um período de 7 anos, e que não receberam suplementação de estrogênio ou glucocorticóides. (estrutura da amostra não foi definida) *N=189 *Gênero: mulheres *Idade: 60 anos (relatada somente a média) *Etnia/Cor: branca	*Perda dentária foi avaliada por um higienista, confirmado por periodontista. *Perda dentária: número de dentes perdidos durante o período analisado, excluindo os terceiros molares. *Controle de placa: determinado subjetivamente pelo dentista Excelente Bom Pouco adequado Ruim Não quantitativo *Compliance: consultas de retornos: boa (não faltou aos retornos), razoável (falta em 25% dos retornos), pobre (falta em mais de 50% dos retornos)	*12% dos dentes foram perdidos com uma média de sobrevida de 8,8 anos. *Tipos de dentes perdidos: maioria eram molares superiores (63,7%) 2°molares superiores (38,2%) 1°molares superiores (25,5%) 2°molares inferiores (16%) 1°molares inferiores (7,3%) outros (9%) *Controle de placa: ($p=0,7$) *Compliance aos retornos: ($p=0,2$) não houve relação significativa com perda dentária (Chi-square test).

continua

continuação

Autores	Desenho/População	Mensurações/ Análise Estatística	Resultados
Weyant et al. 1999 EUA	<p>*Estudo transversal</p> <p>*Amostra randomizada: participantes de um estudo coorte prospectivo do Centro de Fraturas Osteoporóticas de Pittsburgh.</p> <p>*Características: alto grau de escolaridade, alta frequência de utilização de serviços odontológicos: 91% da amostra (dentro de um período de 24 meses)</p> <p>*Amostra: mulheres</p> <p>*N= 292 menopausadas</p> <p>*Idade: média 75,5 anos</p> <p>*Etnia/Cor: caucasiana</p>	<p>*Avaliação: 1 dentista treinado e calibrado e 1 auxiliar</p> <p>*Informações obtidas por questionário: última visita ao dentista e suas razões, hábito de higiene bucal, percepção de xerostomia e sintomas de dor facial/bucal, hábito de fumo e álcool, atividade física, uso de TH, tempo de menopausa e história prévia de histerectomia.</p> <p>*Perda dentária: exclusão dos terceiros molares.</p> <p>*Sangramento gengival: sonda periodontal NIDR</p> <p>*Cálculo: visualização - supra e subgengival</p> <p>*Perda do NCI: seis sítios/dente</p> <p>*PCS: três sítios/dente (sonda NIDR- força de 25g)</p> <p>*DMO radio, calcâneo, coluna e fêmur: SPA e DEXA</p>	<p>*Total de Dentes presentes: 17,2 ($\pm$ 7): 6% (=5 dentes) e 76% (>10 dentes)</p> <p>*Sangramento á sondagem: =1 sítio (90%)</p> <p>*NCI =4mm em pelo menos 1 sítio N= 268 (92%): periodontite moderada e NCI =6mm em pelo menos 1 sítio N= 142 (49%)</p> <p>*Correlação entre fumo e NCI =4mm (p=0,03)</p> <p>*Fumo e presença de dentes (p=0,63) ou sangramento á sondagem (p=0,54): não foram associados</p> <p>*Nível Educacional e presença de dentes: positiva associação (p=0,01), mas não com parâmetros periodontais</p> <p>*DMO, nível educacional, número de dentes remanescentes e fumo = sem associação</p> <p>*Parâmetros periodontais e DMO: sem correlação quando ajustados para idade, fumo e número de dentes remanescentes</p> <p>*DMO radio, NCI =6mm, sangramento á sondagem, positiva associação.</p>
Taguchi et al. 1999 Japão	<p>*Estudo transversal</p> <p>*Amostra de residentes do registro da cidade de Hiroshima.</p> <p>*Histórico: sem uso de TH, cálcio, bifosfonatos, calcitonina, vitamina D e K, esteróides anabólicos, hormônio paratireoidianos e/ou tireoidianos.</p> <p>Ausência de cirurgias prévias: ovariectomia e/ ou terapias radioativas.</p> <p>*Não fumantes.</p> <p>*Amostra: mulheres</p> <p>*N= 28 (perimenopausa)</p> <p>N= 32 (pós-menopausa)</p> <p>*Idade: 54,1 (40-68 anos)</p> <p>*Etnia/Cor:asiática</p>	<p>*DMO Técnica DEQCT- Terceira vértebra lombar (DMO-L3)</p> <p>*Radiografia Panorâmica: Perda Dentária</p> <p>*Massa Óssea Alveolar:</p> <p>*ECM: régua</p> <p>*ICM: Método de Klemetti; Kolmakov; Kroger, 1994:</p> <p>1:A margem endóstea do córtex é semelhante e nítida de ambos os lados da mandíbula. Córtex normal.</p> <p>C 2: A margem endóstea tem defeitos semi-lunares (cavidades de reabsorção) com resíduos corticais de uma a três camadas espessas em um ou ambos lados. Córtex com moderada erosão.</p> <p>C 3: A margem endóstea consiste de espessos resíduos corticais e é claramente porosa. Córtex com severa erosão ou poroso.</p> <p>*Perda Óssea Alveolar: superfícies proximais:pré-molares e 2ºs molares</p>	<p>*Dentes presentes: média 23,6</p> <p>*ICM: C 1: N=57 C 2: N= 29 C 3: N= 4</p> <p>* Número Total de dentes: 18,52 (1,59, p<0,001), presença de dentes posteriores: 9,47 (1,23, p<0,001) e DMO-L3: significante relação</p> <p>*Correlação com diminuição de DMO-L3 e ECM: 2,64 (0,31, p<0,001) e valores aumentados para ICM: 2,30 (0,24, p<0,05)</p> <p>*ECM: 4,3 $\pm$ 0,8 (alta DMO-L3) e 3,7 $\pm$ 0,9 (baixa DMO-L3), diferença significativa</p> <p>*Diferença entre Dentes presentes/Perda Óssea Alveolar tendência para menor no grupo com baixa DMO-L3 em relação ao grupo com alta DMO-L3 (p= 0,058).</p> <p>*Frac correlação entre Número de Dentes posteriores presentes e Perda Óssea Alveolar no grupo com alta DMO-L3 (r=0,31, p<0,05) e uma moderada correlação no grupo com baixa DMO-L3 (r=0,54, p<0,01).</p>

Autores	Desenho/População	Mensurações/ Análise Estatística	Resultados
Inagaki et al. 2001 Japão	*Estudo transversal *Participantes recrutados através de um Programa de Saúde Bucal na cidade de Ichinomiya. *Amostra: mulheres *N= 89 (perimenopausa) e 101 (pós-menopausa) *Idade: Perimenopausa: média=39,1±8,4 Pós-menopausa: média=62,9±7,7 *Etnia/Cor: asiática	*Critério de exclusão: uso TH e menopausa cirúrgica *Informações obtidas por questionário: idade e tempo de menopausa, condições médicas, histórico familiar, hábito do fumo e atividade física. *Mensurações: peso(kg), altura(m) e IMC *DMO-m: Técnica CXD 4 grupos: normal (DMO-m > 2,30mmA) limite (DOM-m 2,30mmA e +1SD) baixa (DOM-m +1SD e -1SD) muito baixa (DMO-m =-1SD) *Exame periodontal e perda dentária: 3 dentistas treinados e calibrados mascarados para DMO *PCS: 6 sítios/dente (17,16,11,26,27,47,46,31,36,37) *CPITN: Normal ou gengivite: scores= 0, 1 e 2 (ausência de sangramento e cálculo, PCS<4mm) *CPITN: Periodontite moderada: score 3= (PCS=4mm) *CPITN: Periodontite severa score 4= (PCS>5mm)	*Perimenopausa: a proporção de CPITN= 3 aumentou quando em baixa DMO-m: normal: 18,2%; limite: 36,9% e muito baixa 66,6% (p<0,05) *Pós-menopausa: a proporção de CPITN=3 aumentou quando em baixa DMO-m: normal: 41,5%; limite: 54,8%; baixa: 60% e muito baixa: 68,4% (p<0,05) *Perda dentária entre Pós-menopausa com DMO-m muito baixa: menos dentes presentes em relação DMO-m normal: (19,9 ±7,2 vs. 25,1 ±4,1, p<0,01) *Fumante: 2,1% e ex fumante: 5,3%. Não houve diferença significativa entre DMO-m e hábito do fumo e as mensurações físicas. A idade da menopausa no grupo de pós-menopausa com DMO-m baixa foi mais tardia em relação aos outros grupos.
Gur et al. 2003 Turquia	*Estudo transversal (multicentro) *Participantes de vários hospitais da Turquia e da Universidade de Dicle. *Amostra: mulheres após a menopausa *N= 1171 *Idade: média=61,19 ± 7,28 (40-86 anos) Etnia/Cor: não citado	*Critério de exclusão: fraturas anterior a idade de 25 anos; idade menopausa < 40 anos; amenorréia: < 6 meses; uso de corticóides; TH por mais de 1 ano e menopausa cirúrgica. *Classificação para presença de dentes: Grupo 1= desdentadas: n=457 Grupo 2= 10 dentes: n=232 Grupo 3= >10 dentes: n= 482 *DMO e CMO: DEXA -c(coluna) e -f (fêmur) *IMC *Informações obtidas por questionário: tempo de menopausa, nível educacional, hábito do fumo (fumante= >10 cigarros/dia por 5 anos e não fumantes= <100 cigarros na vida), ingestão de cálcio (adequada=500-1000mg/dia e inadequada= <500mg/dia) e número de gravidez.	*DMO-c: significativa mais baixo: Grupo 1, em relação Grupos 2 e 3 (p<0,001). Sem diferença significativa entre Grupos 2 e 3. *DMO-f: mais baixa: Grupo 2 e diferenças entre Grupos 1 e 2 e entre Grupos 2 e 3, foram significantes. *CMO-c: mais baixo: Grupo 1, em relação Grupos 2 e 3 (p<0,001), e do Grupo 2 foi significativa maior do que Grupo 3 (p<0,05) *CMO-f: significativa maior Grupo 1, em relação Grupos 2 e 3 (p<0,001) *IMC: Grupo 1 foi mais significativa do que Grupo 2 (p<0,01) *Nível educacional: Significativamente diferente entre os três grupos: Grupos 1 e 2 e Grupos 2 e 3 (p<0,001) e Grupos 1 e 3 (p<0,0001) Mais baixo= (Grupo 1) Mais alto= (Grupo 3) *Fumo: Mais prevalente(Grupo 3) Menos prevalente: (Grupo 2)
Inagaki et al. 2005 Japão	*Estudo transversal *Participantes recrutados através de um Programa de Saúde Bucal na cidade de Ichinomiya. *Homogeneidade dos grupos para situação social e educacional. *Amostra: mulheres *N= 171 perimenopausa e 185 pós-menopausa *Idade: Perimenopausa: média 37,9 ± 8,0 anos Pós-menopausa: média 63,3 ± 7,7 anos *Etnia/Cor: asiática	*Critério de exclusão: baixa situação social, menopausa cirúrgica e uso prévio de TH. *Informações questionário: idade e tempo de menopausa, TH, hábito de fumo. *IMC *DMO-m: Técnica CXD Classificação: Perimenopausa: normal N= 160; osteopenia N= 2; osteoporose N= 9. Pós-menopausa: normal N= 100; osteopenia N= 56; osteoporose N=29 *Perda dentária *Avaliação Periodontal: examinadores treinados e calibrados: CPITN: (0) ausência de sangramento á sondagem, cálculo e PCS=4mm (1) sangramento á sondagem, ausência de cálculo e PCS = 4mm (2) cálculo supra/ subgingival, PCS= 4mm (3) PCS = 4mm (4) PCS = 5mm	*Nenhuma diferença significativa entre DMO-m nas avaliações físicas e hábito do fumo. *Número Dentes presentes no grupo pós-menopausa com periodontite moderada/severa foi significativamente menor em relação ao grupo gengivite/sem periodontite (22 ± 6 vs. 24 ± 4, p<0,05) *DMO-m em perimenopausa com periodontite moderada/ severa foi significativamente mais baixa em relação ao grupo gengivite/sem periodontite (2,597 ± 0,253 vs. 2,709 ± 0,233) *<20 dentes: associados pós-menopausa com baixa DMO-m (4,27, p<0,05) *Osteopenia/osteoporose e periodontite moderada/severa: 39% pós-menopausa, comparado com 17% com saúde/gengivite. *Osteopenia/osteoporose e periodontite moderada/severa: OR= 3,2, 95% CI = 2,0-5,3 Após ajustado para idade e tempo de menopausa (OR= 2,0, 95% CI= 1,1-3,7)

APÊNDICE C – Fluxograma da estratégia da revisão sistemática

Estágio atual da revisão sistemática: Alendronate for preventing tooth loss in postmenopausal women (protocolo: Anexo A).

APÊNDICE D – Formulário avaliação inicial dos títulos e/ou resumos dos estudos

ID (autor e ano publicação) _____

Avaliador: _____

Tipo de estudos

Q1. O estudo foi descrito como aleatório?

Tipos de participantes

Q2. Os participantes eram mulheres?

Se não, houve distinção dos dados quanto ao gênero?

Q3. As participantes estavam na menopausa?

Se não, estavam enquadradas nesta idade?

Q4. Foi realizado algum exame para classificar as participantes quanto a DMO (normal, osteopenia, osteoporose)?

Intervenções do estudo

Q5. Houve um grupo recebendo somente ALN por pelo menos 6 meses?

Q6. Outro grupo recebeu a mesma intervenção, com ou sem placebo, mas sem ALN?

Desfechos do estudo

Q7. O estudo relatou desfecho para perda dentária, ou algum desfecho secundário para os tecidos periodontais?

Decisão final

APÊNDICE E – Formulário avaliação da qualidade do estudo

ID (autor e ano publicação)

Avaliador: _____

VIÉS DE SELEÇÃO - erro sistemático de seleção

- Houve alocação aleatória dos indivíduos para os tratamentos a serem comparados? Houve diferença sistemática entre os grupos de comparação (no base-line ou pré-teste), assumida como diferença estatisticamente significativa.

- (A) Adequado
- (B) Não claro
- (C) Inadequado
- (D) Não usado

VIÉS DE PERFORMANCE

- As pessoas que administraram a intervenção estavam a par do que estavam fornecendo como intervenção? Houve diferenças entre os grupos de comparação, em relação ao modo que os profissionais trataram os indivíduos?

- (A) Sim
- (B) Não
- (C) Não claro
- (D) Inadequado

VIÉS DE DETECÇÃO

- Os profissionais que coletaram os dados eram distintos daqueles que providenciaram o tratamento? Houve mascaramento dos profissionais quanto ao tratamento para o qual o paciente foi alocado?

- (A) Sim
- (B) Não
- (C) Não claro

WITHDRAWALS BIAS ou ATTRITION BIAS - erro sistemático por perdas

- As taxas de acompanhamento foram similares em ambos os grupos? Houve explicação para a desistência ou retirada dos participantes em cada grupo de tratamento?

- (A) Nenhum
- (B) Sim
- (C) Não

CÁLCULO DA AMOSTRA

- A descrição do cálculo do tamanho da amostra foi realizada:

- (A) Sim
- (B) Não

APÊNDICE F – Formulário de extração dos dados

TÍTULO DA REVISÃO	
ID	
AÇÃO	
MÉTODO	
PARTICIPANTES	
INTERVENÇÕES	
DESFECHOS	
NOTAS	

Alendronate for preventing tooth loss in postmenopausal women

[Protocol]

VS Gondim, GH Gomes, A Cranney, JM Aldrichi, FE Pustiglioni, GA Romito.

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4

Copyright © 2005 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI : 10.1002/14651858.CD005409 This version first published online: 20 July 2005 in Issue 3, 2005

Date of Most Recent Substantive Amendment: 18 May 2005

This record should be cited as: VS Gondim, GH Gomes, A Cranney, JM Aldrichi, FE Pustiglioni, GA Romito. Alendronate for preventing tooth loss in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005409. DOI: 10.1002/14651858.CD005409.

Abstract

This is the protocol for a review and there is no abstract. The objectives are as follows:

The objectives are:

- (1) To determine the efficacy of alendronate therapy for the prevention of tooth loss in postmenopausal women.
- (2) To investigate whether alendronate therapy can prevent the reduction in the density of alveolar bone.
- (3) To evaluate whether alendronate therapy can prevent the reduction in the height of alveolar bone in postmenopausal women.
- (4) To test the beneficial and harmful effects of alendronate when compared to placebo.

The following null hypotheses will be tested.

- (1) There is no difference between the proportion/number of teeth lost in women receiving alendronate therapy compared with a group receiving no intervention/placebo against the alternative hypothesis of a difference.
- (2) There is no difference between the density of alveolar bone in women receiving alendronate therapy compared with a group receiving no intervention/placebo.
- (3) There is no difference between the height alveolar bone in women receiving alendronate therapy compared with a group receiving no intervention/placebo.

Background

The number of elderly people continues to grow worldwide, particularly in developing countries. Health and social policy-makers will increasingly face challenges posed by the increasing burden of chronic diseases in the elderly (Chapple 2004). Chronic diseases and the majority of oral diseases share common risk factors. Globally, poor oral health among older people has been evident by means of high levels of tooth loss, resulting in a deep impact on their quality of life profiles in terms of aesthetics, function, speech, confidence and self-esteem (Davis 2001; Fiske 2001). The main reasons for tooth loss in all populations remain caries and periodontal diseases (McCaul 2001). Caries and its consequences are responsible for high levels of tooth loss in subjects under 40 years-old, periodontal diseases are the most frequent reason for extraction and the cause of tooth loss in subjects aged 40 years onwards (Hull 1997; Quteish Taani 2003).

Analytical epidemiological studies have supported the concept that there is variation in the prevalence of periodontitis and it is estimated to affect 28% to 80% of the population depending on the assessment criteria (Gjerme 2002; Papapanou 1999). However, it is reported that untreated periodontal diseases are the major cause of tooth loss in adults living in the industrialised world (Albandar 1999; Benigeri 2000).

A systemic condition that may influence periodontal disease and tooth loss is the menopause (Yoshihara 2004). This phenomenon is associated with a systemic skeletal disorder characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue. Consequently there is an increase in bone fragility and susceptibility to fracture risk (osteoporosis) (WHO 1994). The association with tooth loss in women with osteoporosis may occur as a result of the generalized bone loss that occurs in the postmenopausal period. Greater rates of bone mineral density loss at multiple skeletal sites have been associated with the loss of one or more teeth in healthy postmenopausal women (Inagaki 2001; Taguchi 1999). Alveolar bone loss as a consequence of generalized bone loss may thus be a possible co-factor in tooth loss in women with low skeletal bone mineral density or a high rate of loss of skeletal bone mineral density (Krall 1996).

Treatment strategies have been developed to preserve or improve bone quality and to strength and reduce fracture risk in postmenopausal women (McClung 2003), including calcium and vitamin D supplementation, hormone replacement therapy and bisphosphonates for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (Eichner 2003; McClung 1999). Bisphosphonates bind tightly to hydroxyapatite in bone, and inhibit resorption by decreasing the number and activity of osteoclasts (Sato 1991). Alendronate, an aminobisphosphonate, is approved as a therapy which can increase bone mass, reduce fracture rates to approximately half of the control rates for the spine, hip, and other sites in postmenopausal women and decrease the serum biochemical markers of bone turnover (Russell 1999). The use of alendronate to manage osteoporosis may have a potential use in the management of periodontal disease associated with bone loss, in addition to preventing tooth loss due to their bone-specific properties (McCauley 2002). It has been demonstrated that alendronate inhibits cytokine secretion by macrophages (Pennanen 1995) and this could be beneficial in local inflammatory diseases like periodontal diseases (Tenenbaum 2002). Studies addressing the clinical and radiographic effects of alendronate on periodontitis have been shown to increase alveolar bone height and improve the clinical parameters of periodontitis in postmenopausal women when compared with placebo groups (El-Shinnawi 2003; Rocha 2001; Rocha 2004).

Since the bisphosphonate alendronate has a mechanism of action on the inhibition of osteoclast activity and a potential role to modulate the inflammatory host response, our goal is to review the evidence for the use of alendronate for the prevention of alveolar bone and tooth loss in postmenopausal women.

Objectives

The objectives are:

- (1) To determine the efficacy of alendronate therapy for the prevention of tooth loss in postmenopausal women.
- (2) To investigate whether alendronate therapy can prevent the reduction in the density of alveolar bone.
- (3) To evaluate whether alendronate therapy can prevent the reduction in the height of alveolar bone in postmenopausal women.
- (4) To test the beneficial and harmful effects of alendronate when compared to placebo.

The following null hypotheses will be tested.

- (1) There is no difference between the proportion/number of teeth lost in women receiving alendronate therapy compared with a group receiving no intervention/placebo against the alternative hypothesis of a difference.
- (2) There is no difference between the density of alveolar bone in women receiving alendronate therapy compared with a group receiving no intervention/placebo.
- (3) There is no difference between the height alveolar bone in women receiving alendronate therapy compared with a group receiving no intervention/placebo.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

We aim to identify all randomised controlled trials (RCTs), with at least 6 months follow up (of at least 6 months duration).

Types of participants

Only trials with postmenopausal women will be included. The women will be considered in group as 'normal bone mineral density', 'osteopenic' and 'osteoporotic'. Studies will be included that use a measurement of bone mass: bone mineral density (BMD). The sites of interest are lumbar spine, hip (femoral neck, trochanter, Ward's triangle and total hip) and calcaneus. BMD can be measured by the dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) based on T-scores (standard deviations) (WHO 1994).

Studies with periodontal disease patients, if possible, will be grouped according to:

- (a) periodontally healthy;
- (b) gingivitis only;
- (c) periodontitis (chronic periodontitis or aggressive periodontitis) based on the international classification of periodontal diseases (AAP 1999);
- (d) unclear.

Types of intervention

Studies with periodontal therapy will be included with any of the following: oral hygiene instruction, non-surgical therapy and surgical therapy.

Trials with alendronate in different doses and routes of administration will be included in the meta-analysis but we will concentrate on doses of 5 mg and 10 mg per day.

Interventions will include:

- (a) alendronate versus identical placebo;
- (b) alendronate plus periodontal therapy versus placebo plus periodontal therapy.

Types of outcome measures

Primary outcomes

- Mean number of tooth loss.

Secondary outcomes

- Change in clinical attachment level;
- Change in bone mineral density of the jaws (bone mineral density measured by DEXA);
- Change in bone level (loss of alveolar bone measured by intraoral radiograph exams);
- Change in probing depth.

Adverse effects

- Avascular necrosis of maxilla/mandible;
- Complications following dental extractions/surgery;
- Digestive disturbances such as nausea, vomiting or black and/or bloody stools;
- Irritation or ulceration of the oesophagus causing chest pain, heartburn or difficulty or pain upon swallowing;
- Bone, muscle or joint pain;
- Any rash or eye pain;
- Allergic reactions such as hives, swelling of the face, lips, tongue and/or throat;
- Stomach or other peptic ulcers (as mouth ulcers);
- Any effect not listed as an outcome and reported as a side effect by the authors;
- Types, number of events, number of patients affected, and withdrawals from the study for any reason.

The analysis of the effects of alendronate as the use of irregular medication, poor compliance and the duration of the deprivation reported in the studies will be described. Attempts will be made to clarify these points with the authors where there is any uncertainty.

Search strategy for identification of studies

See: Oral Health Group search strategy

Databases will be searched to include papers and abstracts published in all languages and every effort will be made to translate non-English papers.

Electronic searching

The following databases will be searched:

- The Cochrane Oral Health Group Trials Register (The Cochrane Library - current issue)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (1970 to present)
- EMBASE (1970 to present)
- Science Citation Index (SCISearch) (1981 to present)
- LILACS (1982 to present)
- CINAHL (1982 to present)
- ZETOC (1993 to present)
- Biological Abstracts (1985 to present).

For the identification of studies included or considered for this review, detailed search strategies will be developed for each database searched. These will be based on the search strategy developed for MEDLINE but revised appropriately for each database. The search strategy will combine a sensitive search for randomised controlled trials (RCTs) revised from stages one and two of the Cochrane Optimal Search Strategy for RCTs (as published in Appendix 5b2 in the Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2, updated March 2004).

The subject search will use a combination of controlled vocabulary and free text terms based on the following search strategy for searching MEDLINE via PUBMED:

- 1- ALENDRONATE [MESH]
- 2- (alendronate OR bisphosphonates OR diphosphonates OR clodronate OR (etidronate AND disodium) OR (etidronate AND acid) OR risedronate OR incadronate OR tiludronate OR ibandronate OR medronate OR pamidronate)
- 3-(#1 OR #2)
- 4- MENOPAUSE

5- (menopaus* OR (post AND menopaus*) OR elderly women OR postmenopaus* OR osteoly* OR osteopor*)

6-(#4 OR #5)

7- PERIODONTAL DISEASES [MESH]

8- periodont*

9-((furcation AND defect*) OR (alveolar AND bone AND loss) OR (gingival AND recession) OR (teeth AND loss) OR (teeth AND lost) OR (teeth AND lose) OR (tooth AND loss) OR (tooth AND lost) OR (tooth AND lose) OR (tooth AND lose) OR (tooth AND mobil*) OR (teeth AND mobil*) OR (tooth AND extract*) OR (dental AND extract*) OR (extract AND teeth))

10 (#7 OR #8 OR #9)

11 (#3 AND #6 AND #10)

References of identified studies will be cross-checked for additional studies. Authors of relevant studies and specialists in the area will be written to in order to obtain further information about their trials and to attempt to identify unpublished or ongoing studies. Researchers and alendronate pharmaceutical companies will be contacted for information concerning unpublished or ongoing studies.

Unpublished or 'grey ' literature

- SIGLE (1986 to present)
- Dissertation Abstracts (1986 to present)
- CRISP (Computer Retrieval of Information on Scientific Projects)
- Grey Literature Page GreyNet (2003)
- Health CD Index to Theses/Scientific and Technological Proceedings National Research Register(s)
- National Research Register (UK) (<http://www.controlled-trials.com>)
- Clinical Trials.gov (US) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)
- Cochrane Oral Health Group Trials Register.

Handsearching

The following journals have been identified as being important to be handsearched for this review for the period 1986 to present:

AMA Archives of Internal Medicine
Journal of the American Dental Association
American Journal of Dentistry
Bone
Brazilian Dental Journal
Brazilian Dental Science

Brazilian Journal of Oral Sciences
 Brazilian Oral Research
 British Dental Journal
 Calcified Tissue International
 Clinical Oral Investigations
 Community Dentistry & Oral Epidemiology
 Dentomaxillofacial Radiology
 Gerontology
 International Dental Journal
 International Journal of Clinical Practice
 Journal of Applied Oral Sciences
 Journal of the American Medical Association
 Journal of Bone and Mineral Research
 Journal of the California Dental Association
 The Journal of Clinical Investigation
 Journal of Clinical Dentistry
 Journal of Clinical Periodontology
 Journal of Dental Research
 Journal of Dentistry
 Journal of the International Academy of Periodontology
 Journal of Periodontal Research
 Journal of Periodontology
 Journal of the British Medical Association
 Oral Surgery-Oral Medicine-Oral Pathology
 Osteoporosis International
 Periodontia- Revista da Sociedade Brasileira de Periodontia
 Periodontology 2000
 Quintessence International
 Revista Brasileira de Odontologia - RBO-RJ
 Revista da Faculdade de Odontologia da UNESP
 Swedish Dental Journal.

The reviewers will undertake to search those journals that have not already been handsearched as part of the Oral Health Group's handsearching programme will be searched as necessary to complete the search period.

Methods of the review

Study selection

Two authors (Valeria Gondim (VG), Giuseppe Romito (GAR)) will independently and in duplicate assess the titles and abstracts (when available) of all reports identified by the search strategy as being of potential relevance to the review. The reviewers will remain unblinded regarding the author(s), their institutional affiliations and the site of publication of reports. The full report will be obtained for all studies appearing to meet the inclusion criteria or in instances where there is insufficient information from the title, keywords and abstract to make a clear decision. All studies will be assessed independently for eligibility by both reviewers. Agreement between reviewers will be assessed calculating Kappa scores. Instances of disagreement in the study selection process will be referred to the other two members (Francisco Pustiglioni (FEP), Giovane Gomes (GHG)) of the review team and ultimately resolved by mutual discussion among all review team members. The studies meeting the

inclusion criteria will then undergo validity assessment and data extraction (Moher 1996). Studies rejected at this or subsequent stages will be recorded in a table of excluded studies, and reasons for exclusion recorded.

Quality assessment

The quality assessment of the included trials will be undertaken independently and in duplicate by the two authors based on what is written in the articles.

The following quality criteria will be examined:

(1) The method of randomisation will be classified as:

(A) Adequate, if generated by a random number table (computer-generated or not), tossed coin, and shuffled cards were used.

(B) Unclear, if the study refers to randomisation but either does not adequately explain the method or no method was reported.

(C) Inadequate, when other methods of randomisation were used (such as alternate assignment, hospital number, and odd/even birth date) .

(2) The allocation concealment (i.e. how the randomisation sequence was hidden from the examiners) will be classified as follows.

(A) Adequate, if methods will include central randomisation (e.g. by telephone to pharmacy or trial office), pharmacy sequentially numbered/coded containers, sequentially numbered and opaque envelopes.

(B) Unclear, if the study refers to allocation concealment but either does not adequately explain the method or if no method was reported.

(C) Inadequate, if methods where randomisation could not be concealed, such as alternate assignment, hospital number, and odd/even birth date.

(3) Completeness of follow up (is there a clear explanation for withdrawals and drop outs in each treatment group?) assessed as:

(A) Yes

(B) No.

(4) Whether a sample size calculation was reported, assessed as:

(A) Yes

(B) No

When a sample size calculation was not reported we will attempt to contact the authors for clarification.

(5)Blindness of examiners, with regard to treatment alternatives used in the trial, will be determined as:

(A) Yes

(B) No

(C) Unclear.

The agreement for the quality criteria between assessors will be determined by Kappa statistics.

After taking into account the additional information provided by the authors of the trials, studies will be grouped into the following categories:

- (A) Low risk of bias (plausible bias unlikely to seriously alter the results) if all criteria were met.
- (B) Moderate risk of bias (plausible bias that raises some doubt about the results) if all criteria are partly met (for example, when authors respond that they had made some attempts to conceal the allocation of patients, to give an explanation for withdrawals, but these attempts were not judged to be ideal, these criteria will be categorized as 'partly').
- (C) High risk of bias (plausible bias that seriously weakens confidence in the results) if one or more criteria are not met as described in the Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.

Data extraction

Data will be extracted by two authors (VG, GAR) independently and in duplicate using specially designed data extraction forms. Any disagreement will be discussed and a third reviewer (FEP) consulted where necessary. As a quality assurance measure, forms will be piloted on several papers and modified as required before use. These forms will be calibrated on around five papers and repeated if necessary. The agreement on methodology assessment will be reported using Kappa statistics. Authors of the reports will be contacted when necessary for clarification of data or, where possible, to obtain missing data. Data will be excluded until further clarification is available if agreement cannot be reached.

For each trial the following data will be recorded.

- General characteristics - year of publication, language of original publication, country of origin and source of study funding.
- Trial design - sample size, method of allocation, blinding and comparative group characteristics.
- Details of the participants including demographic characteristics, age, ethnic groups, setting, social class, socioeconomic status, duration of postmenopausal (years postmenopausal), the rate of postmenopausal bone (degree of bone loss - i.e. treatment versus prevention and percentage with prevalent fractures), periodontal disease diagnosis (gingivitis only, chronic periodontitis, aggressive periodontitis), condition of periodontal tissue: clinical measurements of probing depths, clinical attachment level, bleeding following pocket probing, presence of plaque (biofilm), radiograph exams and number of missing teeth, presence of other stated medical conditions, interaction between medications and smoking habits.
- Details on the type of intervention-control plaque, non-surgery and/or surgery therapies and supportive follow-up care.
- Details of the outcomes reported, including method of assessment (where measurement scales are used it will be recorded whether or not they have been validated), and time intervals.

Data synthesis

Descriptive methods

Data will be collated into evidence tables, grouped according to delivery device. A descriptive summary will be formulated to determine the quantity of data, checking further for study

variations in terms of study characteristics, study quality and results. This will assist in confirming the suitability of further synthesis methods, including possible meta-analysis.

Quantitative methods

Random-effects meta-analyses will be used as appropriate based on 'Q' statistic ($P < 0.10$) to combine quantitative data. For continuous data, pooled outcomes will be expressed as weighted mean differences (WMD) with their associated 95% confidence intervals. For binary data, these will predominately be pooled odds ratios and associated 95% confidence intervals. Statistical heterogeneity will be assessed by calculation of the 'Q' statistic. Analysis will be performed using RevMan analysis software (RevMan 4.2).

Publication bias

Publication bias will be assessed using graphical methods and via the Begg and Mazumdar (Begg 1994) adjusted rank correlation test and the Egger et al regression asymmetry test (Egger 1997). These tests will be repeated using RevMan 4.2 software.

Investigation of heterogeneity

The significance of discrepancies in the estimates of the treatment effects from the different trials will be assessed by means of Cochran's test for heterogeneity and the I² statistic.

Sensitivity analyses and meta-analysis regression (STATA 7.0) will be utilised to explore sources of heterogeneity between studies on those occasions where it is possible to do so. Planned analyses for heterogeneity are outlined below.

- Clinical heterogeneity will be assessed by testing the types of participants and interventions in each study. Such sources of heterogeneity may include, but are not limited to:
- patient characteristics (age, socioeconomic status, setting, social class, ethnicity, general health status and smoking);
- periodontal status (type of disease, severity of disease and security of diagnosis of periodontal status);
- menopause status (security of diagnosis of menopause);
- osteoporosis/ osteopenia status (methods and the measurements of bone mineral content and/or bone mineral density and presence of vertebral fracture);
- women with osteoporosis versus women without osteoporosis (the effect of baseline characteristics);
- periodontal therapies provide (control plaque, debridement time, type of surgical therapy, number of episodes of drug delivery, and supportive follow-up care);
- differences in dose, route and duration of the use of alendronate or identical placebo.

Sensitivity analyses will be utilized for study design characteristics:

- Randomisation

- Allocation concealment
- Blinding
- Completeness of follow up
- Length of follow up
- Source of funding.

If other important sources of heterogeneity are identified during the course of the review, these may be explored and will be identified as post-hoc analyses.

Potential conflict of interest

None known.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Sylvia Bickley (Cochrane Oral Health Group) for her assistance with literature searching, Cassia Fukuda (University of São Paulo) for her help with English translation and the Cochrane Oral Health Group for their help with the preparation of this protocol.

Sources of support

External sources of support

- Clinical Epidemiology Unit, Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario CANADA

Internal sources of support

- Faculty of Dentistry, University of São Paulo BRAZIL
- Faculty of Public Health, University of São Paulo BRAZIL

Cover Sheet

Title	Alendronate for preventing tooth loss in postmenopausal women
Author(s)	Gondim VS, Gomes GH, Cranney A, Aldrich JM, Pustiglioni FE, Romito GA,
Contribution of author(s)	Information not supplied by reviewer
Issue protocol first published	Information not supplied by reviewer
Date of most recent amendment	May 25, 2005

Date of most recent SUBSTANTIVE amendment	May 18, 2005
Review expected to be published in	Issue 4, 2006
Contact address	Mstr Valéria Gondim da Silva Postgraduate student Stomatology University of São Paulo 2227, Professor Lineu Prestes Avenue. São Paulo BRAZIL 05508-000 gondim@usp.br phone: +55 11 30917868 fax: +55 11 30917833
DOI	10.1002/14651858.CD005409
Cochrane Library number	CD005409
Editorial group	Cochrane Oral Health Group
Editorial group code	HM-ORAL

References

Additional references

AAP 1999

American Academy of Periodontology. International workshop for classification of periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* 1999;4:7-112.

Albandar 1999

Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *Journal of Periodontology* 1999;70(1):13-29.

Albandar 2002

Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000 2002;29:177-206.

Begg 1994

Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088-101.

Benigeri 2000

Benigeri M, Brodeur JM, Payette M, Charbonneau A, Ismail AI. Community periodontal index of treatment needs and prevalence of periodontal conditions. *Journal of Clinical Periodontology* 2000;27(5):308-12.

Chapple 2004

Chapple IL. Management of chronic periodontal diseases within the NHS. *British Dental Journal* 2004;196(8):505.

Davis 2001

Davis DM, Fiske J, Scott BJ, Radford DR. The emotional effects of tooth loss in a group of partially dentate people: a quantitative study. *European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry* 2001;9(2):53-7.

Egger 1997

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.

Eichner 2003

Eichner SF, Lloyd KB, Timpe EM. Comparing therapies for postmenopausal osteoporosis prevention and treatment. *Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(5):711-24.

El-Shinnawi 2003

El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *Journal of the International Academy of Periodontology* 2003;5(1):5-10.

Fiske 2001

Fiske J, Davis DM, Leung KC, McMillan As, Scott BJ. The emotional effects of tooth loss in partially dentate people attending prosthodontic clinics in dental schools in England, Scotland and Hong Kong: a preliminary investigation. *International Dental Journal* 2001;51(6):457-62.

Gjerme 2002

Gjerme P, Rosing CK, Susin C, Oppermann R. Periodontal diseases in Central and South America. *Periodontology* 2000 2002;29:70-8.

Hull 1997

Hull PS, Worthington HV, Clerehugh V, Tsiarba R, Davies RM, Clarkson JE. The reasons for tooth extractions in adults and their validation. *Journal of Dentistry* 1997;25(3-4):233-7.

Inagaki 2001

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. *Journal of Dental Research* 2001;80(9):1818-22.

Krall 1996

Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip and spine. *Calcified Tissue International* 1996;59(6):433-7.

McCaul 2001

McCaul LK, Jenkins WM, Kay EJ. The reasons for the extraction of various tooth types in Scotland: a 15-year follow up. *Journal of Dentistry* 2001;29(6):401-7.

McCauley 2002

McCauley LK, Nohutcu RM. Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: principles and implications for diagnosis and therapy. *Journal of Periodontology* 2002;73(11):1377-91.

McClung 1999

McClung MR. Results of special studies with alendronate. *International Journal of Clinical Practice Supplement* 1999;101(4):67-72.

McClung 2003

McClung MR. Prevention and management of osteoporosis. *Best Practice Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;17(1):53-71.

Moher 1996

Moher D, Jadad AR, Tugwell P. Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1996;12(2):195-208.

Papapanou 1999

Papapanou PN. Epidemiology of periodontal diseases: an update. *Journal of the International Academy of Periodontology* 1999;1(4):110-6.

Pennanen 1995

Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharmaceutical Research* 1995;12(6):916-22.

Quteish Taani 2003

Quteish Taani DS. Periodontal reasons for tooth extractions in an adult population in Jordan. *Journal of Oral Rehabilitation* 2003;30(1):110-2.

Rocha 2001

Rocha M, Nava LE, de la Vazquez Torre C, Sánchez-Marín F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo controlled trial. *Journal of Periodontology* 2001;72(2):204-9.

Rocha 2004

Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marín FJ, de la Vazquez Torre CJ, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Periodontology* 2004;75(12):1579-85.

Russell 1999

Russe RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;25(1):97-106.

Sato 1991

Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *Journal of Clinical Investigation* 1991;88(6):2095-105.

Taguchi 1999

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

Tenenbaum 2002

Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *Journal of Periodontology* 2002;73(7):813-22.

WHO 1994

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). WHO Technical Reports series 843. Geneva: WHO, 1994.

Yoshihara 2004

Yoshihara A, Seida Y, Hananda N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relation between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *Journal of Clinical Periodontology* 2004;31(8):680-4.

The Cochrane Database of Systematic Reviews
Published by John Wiley & Sons, Ltd.