

Mecanismos celulares e moleculares do estrogênio na reabsorção óssea

Ana Paula de Souza FALONI^a, Paulo Sérgio CERRI^b

^a*Doutoranda em Morfologia, Programa de Pós-graduação em Morfologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Escola Paulista de Medicina – EPM, 04023-900 São Paulo - SP, Brasil*

^b*Departamento de Morfologia, Faculdade de Odontologia, UNESP, 14801-903 Araraquara - SP, Brasil*

Faloni APS, Cerri PS. Cellular and molecular mechanisms of the estrogen in the bone resorption. Rev Odontol UNESP. 2007; 36(2): 181-88.

Resumo: O osso é um tecido conjuntivo mineralizado cuja homeostase está sob a influência de diversos fatores sistêmicos e locais. Entre os fatores sistêmicos, sabe-se que o estrogênio é um hormônio que inibe a reabsorção óssea e, por essa razão, tem sido amplamente utilizado no tratamento e na prevenção da osteoporose. Os mecanismos de ação do estrogênio na reabsorção óssea não estão completamente esclarecidos. Assim, nesta revisão, está descrito o papel do estrogênio no tecido ósseo, enfocando alguns mecanismos celulares e moleculares de ação desse hormônio. Informações clínicas a respeito da possível relação entre osteoporose, homeostase dos ossos maxilares e tratamentos dentários foram também incluídas nesta revisão. De acordo com os dados da literatura, o estrogênio atua na via RANK/RANKL/OPG, inibindo a formação de osteoclastos. Também tem sido mostrado que o estrogênio promove a apoptose de osteoclastos e, assim, diminui a reabsorção óssea. Esse hormônio também reduz a reabsorção óssea inibindo proteases produzidas por osteoclastos. Se o estrogênio age diretamente em osteoclastos, ou indiretamente por meio dos osteoblastos, ainda é controverso. Porém, pode-se concluir que o estrogênio inibe a reabsorção óssea agindo em vias relacionadas à formação, à atividade e à sobrevivência dos osteoclastos. Considerando-se que tem sido observada uma correlação entre osteoporose e perda óssea nos maxilares, o conhecimento dos mecanismos do estrogênio na reabsorção óssea, pelo cirurgião-dentista, pode contribuir para o sucesso de diversos tratamentos dentários. Além disso, o cirurgião-dentista pode contribuir para o diagnóstico dessa patologia, bem como encaminhar o paciente para um tratamento especializado.

Palavras-chave: *Estradiol; osteoclastos; reabsorção óssea; homeostase; osteoporose; odontologia.*

Abstract: Bone is a mineralized connective tissue that depends upon numerous interacting systemic and local factors for its homeostasis. Among systemic factors, it is known that estrogen is a hormone, which exerts an inhibitory function on bone resorption and, for this reason, it has been widely used in the treatment and prevention of osteoporosis. The mechanisms of action of the estrogen on bone resorption are not completely understood. Thus, in this review, we described the role of the estrogen in the bone, focusing on some cellular and molecular mechanisms of action of this hormone. Clinical information concerning possible association among osteoporosis, oral bone homeostasis and dental treatments were also included in this review. According to literature, estrogen acts on the RANK/RANKL/OPG system, inhibiting osteoclastogenesis. It has also been shown that estrogen promotes osteoclasts apoptosis and thereby decreases bone resorption. Moreover, estrogen reduces bone resorption by inhibiting proteases produced by osteoclasts. Whether estrogen acts directly on osteoclasts, or indirectly through osteoblasts, is still controversial. However, we may conclude that estrogen inhibits bone resorption by acting on pathways associated with the formation, activity and survival of osteoclasts. Since a relationship between osteoporosis and oral bone loss has been observed, the knowledge of the mechanisms of the estrogen on bone resorption by the dentist may contribute to the prognosis and success of several dental treatments. Besides, the dentist can contribute to diagnosis of the osteoporosis and to indicate the patient to an specialized treatment.

Keywords: *Estradiol; osteoclasts; bone resorption; homeostasis; osteoporosis; dentistry.*

Tecido ósseo: fatores que regulam sua homeostase

O tecido ósseo é uma estrutura dinâmica que sofre intensa e contínua remodelação pela ação combinada de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos^{1,2}. No caso do osso alveolar, a remodelação permite a acomodação dos germes dentários durante sua formação e erupção. Além disso, os movimentos dentários pós-eruptivos³ e os movimentos ortodônticos são possíveis devido à alta plasticidade do osso alveolar⁴. Em geral, a constituição básica do osso alveolar é semelhante à do tecido ósseo de outras regiões do organismo⁵.

O controle não só da atividade, mas também da proliferação e da diferenciação das células ósseas está sob a ação de diversos fatores sistêmicos e locais, cuja ação combinada e, frequentemente simultânea, é indispensável para a manutenção da homeostase do tecido ósseo⁶. A regulação local da formação e da função das células ósseas sofre influência de fatores autócrinos e parácrinos secretados pelas células, além de fatores da matriz óssea liberados durante a reabsorção. Fatores de crescimento, citocinas e prostaglandinas representam classes de fatores locais que atuam sobre as células ósseas⁷. Entre os fatores sistêmicos associados à homeostase do tecido ósseo, o paratormônio (PTH)⁸, a calcitonina⁹, a 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃]¹⁰, os glicocorticóides¹¹ e o estrógeno¹² são importantes para a regulação do metabolismo ósseo. Alguns autores acreditam que, com exceção da calcitonina¹³, os demais fatores sistêmicos atuam sobre osteoblastos, os quais por meio da liberação de fatores locais, interferem na formação, na atividade e na sobrevivência de osteoclastos¹⁴. Entre os fatores sistêmicos, o estrógeno apresenta grande importância para a homeostase do tecido ósseo, visto que a queda nas taxas desse hormônio está relacionada à ocorrência de osteoporose¹⁵.

O estrógeno e a reabsorção óssea

O estrógeno é um hormônio esteróide que inibe a reabsorção óssea^{16,17}. A deficiência estrogênica causa perda óssea, desenvolvendo-se o quadro de osteopenia e posterior osteoporose. A osteopenia e a osteoporose também acometem os ossos maxilares^{18,19} e promovem perda de massa óssea do processo alveolar e do osso alveolar propriamente dito^{20,21}. Assim, considerando-se que a homeostase dos ossos maxilares, a do processo e a do osso alveolar têm fundamental relevância para a saúde bucal, bem como para o êxito de tratamentos odontológicos, é importante que o cirurgião-dentista conheça e compreenda os mecanismos celulares e moleculares de ação do estrógeno no osso.

Mecanismos celulares e moleculares da ação do estrógeno no tecido ósseo

A deficiência estrogênica promove perda de massa óssea em decorrência do desequilíbrio da remodelação óssea, o qual determina maior reabsorção em relação à neoformação

óssea⁷. Em estudos in vivo da influência do estrógeno sobre o osso alveolar, observa-se perda de massa óssea no septo alveolar inter-radicular de molares de ratas ovariectomizadas^{20,22}. Por outro lado, mediante a terapia de reposição estrogênica as perdas do osso alveolar propriamente dito bem como do processo alveolar são prevenidas²³.

Os mecanismos de ação do estrógeno sobre o tecido ósseo não estão completamente elucidados, apesar de algumas vias de ação desse hormônio já serem conhecidas. A Figura 1 ilustra algumas das possíveis vias de ação do estrógeno sobre a reabsorção óssea, as quais serão discutidas a seguir.

A administração de 17β-benzoato de estradiol inibe a formação e a atividade dos osteoclastos e, possivelmente, estimula a sua desintegração, ocasionando a redução do número dessas células^{12,24}. Em osso alveolar de ratas tratadas com estrógeno, observa-se diminuição do número de osteoclastos; além disto, os osteoclastos exibem características típicas de apoptose (morte celular programada)²⁵. Portanto, em ratas tratadas com estrógeno, a apoptose deve ser responsável, pelo menos em parte, pela redução do número de osteoclastos e conseqüentemente pela diminuição da reabsorção óssea.

Evidências mostram que o estrógeno atua sobre os monócitos promovendo redução dos níveis de IL-1 (Interleucina-1)²⁶ e TNF-α (Fator-α de necrose tumoral)²⁷. IL-1 e TNF-α estimulam a produção de outras citocinas, como IL-6 (Interleucina-6), M-CSF (Fator estimulador de colônia de macrófagos) e GM-CSF (Fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos), que promovem a fusão de células precursoras de osteoclastos. Assim, o estrógeno inibe a formação de osteoclastos¹⁴.

O estrógeno também atua sobre as células T, visto que, após a ovariectomia, ocorre aumento da produção de TNF-α por essas células. Ao se ligar ao receptor p55-TNF-α, o TNF-α induz a liberação de M-CSF e RANKL (ligante do Receptor ativador de fator nuclear-κB), fatores que promovem a fusão dos progenitores de osteoclastos²⁸.

A redução dos níveis de TNF-α e IL-1, a qual ocorre antes da ação do estrógeno sobre células T e monócitos, também inibe a atividade dos osteoclastos¹⁵. Esta inibição pode ocorrer indiretamente, via ação primária em osteoblastos, e/ou diretamente, por meio de efeito primário em osteoclastos¹⁴.

In vitro, a inibição da atividade do osteoclasto pelo estrógeno está relacionada à inibição de proteases associadas à degradação óssea. Assim, o estrógeno impede a degradação da matriz óssea ao atuar sobre a cathepsina K e a MMP-9 (metaloproteinase-9), proteases produzidas por osteoclastos²⁹.

A atividade dos osteoclastos também está relacionada à existência de uma interação com os osteócitos³⁰. Como células que residem no interior de lacunas ósseas, os osteócitos exibem prolongamentos citoplasmáticos que os conectam

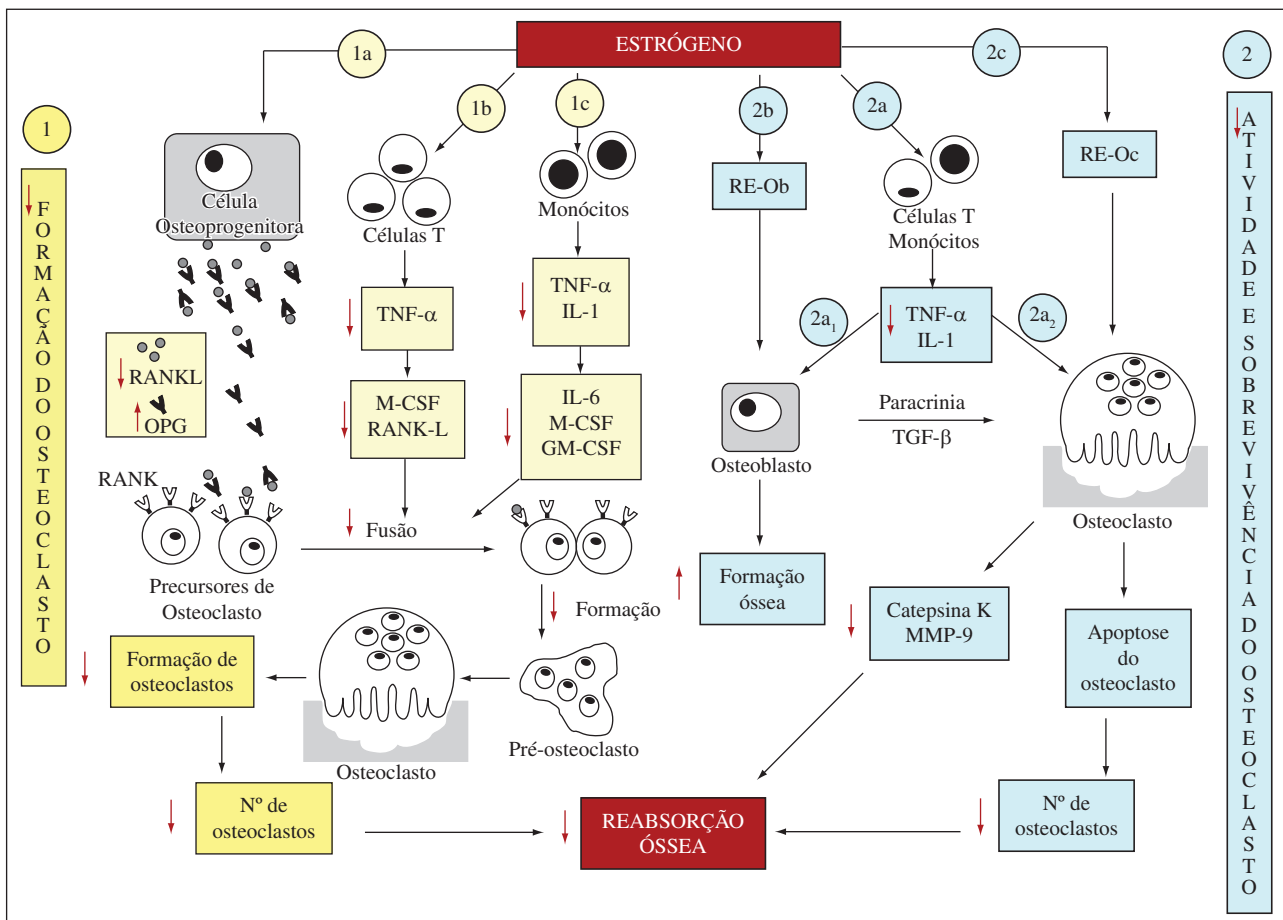


Figura 1. Possíveis vias de ação do estrogênio sobre a reabsorção óssea. 1) Ação do estrogênio sobre a formação do osteoclasto: 1a – O estrogênio atua sobre as células osteoprogenitoras levando à diminuição dos níveis de RANKL e ao aumento dos níveis de OPG. A OPG liga-se ao RANKL, que apresenta taxas reduzidas, e impede sua ligação com o RANK (receptor presente em precursores de osteoclastos), inibindo, desta forma, a fusão dos precursores de osteoclastos e consequentemente a formação de pré-osteoclastos e osteoclastos; 1b – O estrogênio atua sobre as células T promovendo diminuição dos níveis de TNF- α e consequentemente redução dos níveis de M-CSF e RANKL. Assim, a fusão dos precursores de osteoclastos e a formação de pré-osteoclastos e osteoclastos também ficam diminuídas; 1c – O estrogênio atua sobre os monócitos ocasionando redução dos níveis de TNF- α e IL-1. Como ambas as citocinas induzem a produção de IL-6, M-CSF e GM-CSF, a fusão dos precursores de osteoclastos e a consequente formação de pré-osteoclastos e osteoclastos são reduzidas; A ação do estrogênio nas vias 1a, 1b e 1c (relacionadas à formação de osteoclastos) contribui para a redução do número de osteoclastos, havendo consequentemente redução da reabsorção óssea. 2) Ação do estrogênio sobre a atividade e a sobrevivência do osteoclasto: 2a – O estrogênio atua sobre células T e monócitos promovendo redução dos níveis de TNF- α e IL-1 e inibindo a atividade dos osteoclastos; 2a₁ – indiretamente – via efeito primário em osteoblastos (paracrinia); 2a₂ – diretamente – via efeito primário em osteoclastos; 2b – O estrogênio liga-se a receptores de estrogênio presentes em osteoblastos (RE-Ob), ocorrendo a liberação de TGF- β , que atua sobre o osteoclasto, inibindo atividade desta célula e, estimulando sua morte. Estes eventos caracterizam a ação parácrina do osteoblasto sobre o osteoclasto. Além disso, ao atuar sobre o osteoblasto, o estrogênio estimula a formação óssea; 2c – O estrogênio age diretamente sobre o osteoclasto. Ligando-se a receptores de estrogênio presentes no osteoclasto (RE-Oc), o estrogênio atua sobre proteases, como a catepsina K e a MMP-9, inibindo a atividade reabsortiva do osteoclasto. Além disso, o estrogênio também promove a apoptose do osteoclasto. A morte dos osteoclastos leva à redução de seu número contribuindo consequentemente para a diminuição da reabsorção óssea.

aos osteócitos vizinhos e às demais células ósseas. Essa rede de células interconectadas permite o intercâmbio de diversas moléculas entre o tecido ósseo e o meio externo, contribuindo, assim, para a manutenção da homeostase óssea³¹. Diante

da deficiência estrogênica, observa-se aumento da apoptose de osteócitos^{32,33}. As células em apoptose exibem modificações em sua membrana plasmática as quais representam uma sinalização para sua remoção por fagócitos profissionais e/

ou células vizinhas³⁴. Assim, a morte dos osteócitos pode, possivelmente, se constituir num fator quimiotático de osteoclastos, além de estimular sua atividade reabsortiva³⁰. Portanto, a deficiência estrogênica, que promove a apoptose dos osteócitos^{32,33}, talvez leve ao aumento do recrutamento e da atividade de osteoclastos, células que degradam o tecido ósseo e fagocitam os osteócitos em apoptose. Essa idéia é reforçada por estudos que mostraram osteócitos, osteoblastos e/ou células de revestimento ósseo em apoptose sendo fagocitados por osteoclastos^{35,36}.

Além dos mecanismos anteriormente mencionados, há um outro pelo qual o estrógeno também inibe a reabsorção óssea. O estrógeno atua sobre a via RANK/RANKL/OPG (Receptor ativador de fator nuclear- κ B/ligante de RANK/Osteoprotegerina), relacionada à formação de osteoclastos^{37,38}. Ao agir sobre células mesenquimais osteoprogenitoras/osteoblastos, o estrógeno promove redução dos níveis de RANKL – ligante de RANK – e aumento da produção de OPG – competidor de RANK³⁹. Assim, a OPG, que apresenta níveis aumentados⁴⁰, liga-se ao RANKL e impede a interação deste com o RANK (presente em precursores de osteoclastos), inibindo, conseqüentemente, a fusão dos precursores de osteoclastos⁴¹.

A presença de receptores para estrógeno (RE) foi demonstrada em osteoblastos^{39,42} e osteócitos⁴². Além de atuar sobre os osteoblastos estimulando a síntese de matriz óssea^{12,43}, o estrógeno também induz essas células a produzirem e liberarem fatores como, por exemplo, o TGF- β (Fator de transformação de crescimento- β). Esses fatores atuam paracrinamente sobre os osteoclastos⁴⁴, estimulando sua morte e inibindo a reabsorção óssea²⁴. A paracrinia entre osteoblastos e osteoclastos é considerada a principal via de diminuição da formação e/ou da atividade dos osteoclastos e conseqüentemente de controle da remodelação óssea¹⁴. Porém, alguns autores têm demonstrado que o estrógeno pode agir diretamente sobre os osteoclastos^{42,45,46}. In vitro, observou-se a apoptose em osteoclastos tratados com 17 β -estradiol, sugerindo que o estrógeno pode agir diretamente sobre essas células⁴⁵. Além disso, a presença de receptores α (RE α)⁴² e β (RE β)⁴⁶ para estrógeno foi demonstrada em osteoclastos.

De acordo com os dados da literatura, fica claro que o estrógeno inibe a reabsorção óssea. A ação do estrógeno sobre os osteoclastos ocorre por diversas vias, conforme ilustrado na Figura 1. Assim, diante da deficiência estrogênica, ocorre aumento na formação de osteoclastos, bem como aumento no tempo de sobrevivência dessas células, o que leva ao aumento do número e da atividade reabsortiva dos osteoclastos. Ainda a síntese de matriz óssea pelos osteoblastos é diminuída. Desse modo, esses eventos culminam no desequilíbrio da remodelação óssea, havendo maior reabsorção em relação à neoformação óssea, o que determina a ocorrência de osteoporose⁷.

Algumas considerações sobre osteoporose e odontologia

A osteoporose é uma patologia óssea que se caracteriza pela perda de massa óssea e pelo comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, o que leva à fragilidade esquelética e conseqüentemente ao aumento do risco de fraturas⁴⁷.

A osteoporose afeta milhões de pessoas na Europa, no Japão e nas Américas⁴⁸, acometendo principalmente as mulheres com idade acima de 50 anos⁴⁹. Em todo o mundo, aproximadamente 200 milhões de mulheres têm osteoporose⁵⁰. No Brasil, cerca de 10 milhões de brasileiros sofrem de osteoporose. Porém, apenas um em cada três indivíduos portadores da doença é diagnosticado e um em cada cinco recebe tratamento⁵¹.

Na osteoporose, o comprometimento da resistência óssea predispõe a ocorrência de fraturas de quadril, punho, vértebras, entre outras. As fraturas têm alta morbidade⁵² e resultam no aumento da mortalidade dos pacientes⁵³. No Brasil, atualmente, ocorrem aproximadamente 100 mil fraturas de fêmur por ano⁵¹. De acordo com dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística)⁵⁴, a longevidade da população brasileira está aumentando e, em 2050, haverá aproximadamente 15 bilhões de idosos com 80 anos de idade ou mais. Assim, o número de pessoas propensas a desenvolver osteoporose e, conseqüentemente, sofrer fraturas pode vir a aumentar. Considerando-se que a ocorrência de fraturas e a baixa capacidade de reparo dessas lesões resultam no alto custo do tratamento, a osteoporose representa um problema de saúde pública.

Os efeitos da osteoporose são maiores nos ossos longos, como o fêmur, ou nos ossos da coluna⁵⁵. Apesar disso, estudos têm demonstrado que, diante da deficiência estrogênica, existe relação entre perda óssea sistêmica e perda óssea nos maxilares¹⁹. Considerando-se este fato, alguns sinais da osteoporose podem ser detectados na região de atuação do cirurgião-dentista. Dentre esses sinais podem ser citados: diminuição da densidade mineral óssea da mandíbula⁵⁶ e do côndilo⁵⁷, redução da espessura do córtex mandibular⁵⁸, severa reabsorção do rebordo residual⁵⁹, extensa reabsorção óssea alveolar pós-exodontia⁶⁰, redução do número de trabéculas ósseas e conseqüentemente do volume ósseo na região interradicular²⁰, além de aumento do número de dentes perdidos⁶¹. Por meio de radiografias panorâmicas convencionais⁶², é possível detectar alguns desses sinais. Desse modo, considerando-se que a osteoporose é uma doença “silenciosa”, em que a perda óssea ocorre sem apresentar sintomas, o cirurgião-dentista exerce importante papel no seu diagnóstico⁶³. Ao observar sinais compatíveis com essa patologia, o profissional pode realizar um diagnóstico prévio da doença e encaminhar o paciente à realização de exames para o diagnóstico conclusivo e o tratamento adequado.

Dessa maneira, o cirurgião-dentista pode contribuir para o diagnóstico, o prognóstico, bem como para a prevenção das complicações decorrentes da osteoporose.

Ainda no contexto odontológico, é importante ressaltar que a homeostase dos ossos maxilares, além de prevenir a perda dental⁶¹, pode contribuir para o êxito de diversos tratamentos odontológicos como: o periodontal^{64,65}, o ortodôntico⁶⁶, o tratamento com implantes osseointegráveis⁶⁷, os tratamentos cirúrgicos⁶⁸ e os tratamentos envolvendo a articulação temporomandibular (ATM)⁶⁹.

Em processos inflamatórios, como na doença periodontal⁷⁰ e nas periapicopatias⁷¹, citocinas como IL-1 e TNF- α apresentam níveis elevados, o que também é observado na osteoporose^{14,28,65}. Além disso, na doença periodontal, os patógenos periodontais determinam a progressão da doença à medida que induzem a produção de citocinas que estimulam a produção de metaloproteinases e de RANKL, levando à destruição óssea⁷⁰. Assim, nos processos inflamatórios e na osteoporose, mecanismos celulares e moleculares semelhantes levam à perda óssea^{65,72}. Provavelmente esse fato justifica a maior perda de inserção periodontal, na presença de osteoporose⁷³.

Em relação aos tratamentos ortodônticos, sabe-se que a movimentação dentária é possível devido à plasticidade do osso alveolar, que, mediante a força ortodôntica, deve sofrer remodelação equilibrada, ou seja, reabsorção e neoformação⁴. Como em mulheres na pós-menopausa os níveis de estrogênio apresentam-se reduzidos⁴⁰, ocorre desequilíbrio na remodelação óssea com predomínio da reabsorção em relação à neoformação de osso²⁰. Nessas condições, o movimento dentário ortodôntico é acelerado, porém leva à significativa perda óssea⁶⁶. Portanto, a possibilidade de tratamento ortodôntico em pacientes na pós-menopausa que não realizam terapia de reposição hormonal deve ser cuidadosamente avaliada.

A literatura apresenta dados controversos em relação à indicação de implantes osseointegráveis para pacientes com osteoporose. A deficiência estrogênica afeta a formação óssea ao redor de implantes e conseqüentemente o contato osso/implante^{67,74}. Também se tem relatado que a osseointegração de biomateriais é menor em pacientes que apresentam osteoporose, o que determina maior índice de insucesso em tratamentos cirúrgicos⁷⁵. Porém, em estudos envolvendo pacientes que apresentavam osteoporose severa, observou-se êxito no tratamento com implantes^{55,76}. Assim, desde que haja quantidade óssea suficiente no leito receptor do implante, a osteoporose não representa um fator de risco para a implantodontia⁷⁷. Talvez o sucesso de tratamentos com implantes em pacientes portadores de osteoporose deva-se, pelo menos em parte, à instalação dos implantes em regiões menos afetadas pela deficiência de estrogênio. Ante a queda nas taxas de estrogênio, a perda

óssea ocorre principalmente em regiões de osso esponjoso, como, por exemplo, o processo alveolar. Em regiões de osso cortical, não se observa diminuição significativa de densidade óssea⁷⁸. Quando a deficiência de estrogênio foi estabelecida após a osseointegração, observou-se que o volume ósseo ao redor dos implantes apresentou-se diminuído em áreas de osso esponjoso. Assim, o contato osso/implante não foi afetado em regiões de osso cortical, o que reforça a idéia de que as características da região receptora do implante influenciam no êxito do tratamento⁷⁹. Ainda em ratas nas quais a osteoporose foi estabelecida após a osseointegração, menores valores de torque de remoção de implantes foram observados⁸⁰. Portanto, existem controvérsias em relação à indicação de implantes para pacientes com osteoporose. Essa doença óssea parece representar uma contra-indicação relativa ao tratamento com implantes.

Alguns autores têm demonstrado a influência da osteoporose sobre a ATM. Sintomas de DTM (desordem temporomandibular) foram observados em mulheres que apresentavam perda óssea sistêmica e mandibular⁶⁹. Além disso, ante a deficiência de estrogênio, o côndilo apresenta menor densidade mineral óssea⁵⁷, bem como menor volume⁸¹. Defeitos condilares bilaterais foram observados em paciente com osteoporose severa⁸².

A partir dos dados da literatura, é possível concluir que o cirurgião-dentista exerce importante papel no diagnóstico e no prognóstico da osteoporose, podendo contribuir para melhor qualidade de vida de seus pacientes. Os estudos envolvendo osteoporose e tratamentos odontológicos ainda não são conclusivos e, em alguns casos, apresentam dados controversos. A osteoporose, por si só, parece não contraindicar por completo a realização de tratamentos odontológicos envolvendo os ossos maxilares, visto que, nessas estruturas, os efeitos da osteoporose são menores que em outros ossos⁵⁵. Porém, em casos de processos inflamatórios instalados, a deficiência estrogênica pode potencializar a perda óssea. Além disso, em mulheres que não fazem reposição hormonal pós-menopausa, observa-se que ocorre maior perda óssea condilar e que o movimento dentário ortodôntico leva à perda óssea. Esses fatores reforçam a importância da manutenção da homeostase dos ossos maxilares para o sucesso de tratamentos odontológicos. Portanto, é muito importante que o cirurgião-dentista tenha conhecimento das condições sistêmicas apresentadas por seus pacientes para que possa atuar de forma consciente na cavidade bucal dos mesmos e obter êxito em seus trabalhos. Estudos a longo prazo, com avaliação de tratamentos odontológicos em pacientes que apresentam osteoporose, devem ser conduzidos para esclarecer questões ainda controversas e fornecer dados mais conclusivos a esse respeito.

Referências

1. Katchburian E, Cerri PS. Formação e destruição óssea. In: Cardoso RJA, Gonçalves, EAN. Periodontia/cirurgia/cirurgia para implantes. São Paulo: Artes Médicas; 2002. p. 437-45.
2. Andia DC, Cerri PS, Spolidório LC. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. Rev Odontol UNESP. 2006;35:191-8.
3. Marks SC, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. Anat Rec. 1996;245:374-93.
4. Vavidovitch Z. Bone metabolism associated with tooth eruption and orthodontic tooth movement. J Periodontol. 1979;50:22-9.
5. Helder MN, Bronckers AL, Woltgens JH. Dissimilar expression patterns for the extracellular matrix proteins osteopontin (OPN) and collagen type I in dental tissues and alveolar bone of the neonatal rat. Matrix. 1993;13:415-25.
6. Raisz LG, Rodan GA. Embryology and cellular biology of bone. In: Avioli LV, Krane SM. Metabolic bone disease and clinically related disorders. 3rd ed. New York: Academic Press; 1998. p.1-22.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev. 2000;21:115-37.
8. Leaffer D, Sweeney M, Kellerman LA, Avnur Z, Krstenansky JL, Vickery BH, et al. Modulation of osteogenic cell ultrastructure by RS-23581, an analog of human parathyroid hormone (PTH)-related peptide-(1-34), and bovine PTH-(1-34). Endocrinology. 1995;136(8):3624-31.
9. Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters behavior of isolated osteoclasts. J Pathol. 1982;136:27-39.
10. Miao D, Scutt A. Recruitment augmentation apoptosis of rat osteoclasts in 1,25-(OH)₂D₃ response to short-term treatment with 1,25 dihydroxyvitamin D₃ *in vivo*. BMC Musculoskeletal Disord [serial online] 2002 June [cited 2007 Feb 1]; 3:16[10 screens]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/3/16>
11. Silvestrini G, Mocetti P, Ballanti P, Di Grezia R, Bonucci E. *In vivo* incidence of apoptosis evaluated with the TdT FragELTM DNA fragmentation detection kit in cartilage and bone cells of the rat tibia. Tissue Cell. 1998;30:627-33.
12. Liu CC, Howard GA. Bone-cell changes in estrogen-induced bone-mass, increase in mice: dissociation of osteoclasts from bone surfaces. Anat Rec. 1991;229:240-50.
13. Chambers TJ, Chambers JC, Symonds J, Darby JA. The effect of human calcitonin on the cytoplasmic spreading of rat osteoclasts. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63:1080-5.
14. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 1996;11:1043-8.
15. Riggs BL. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. J Clin Invest. 2000;106:1203-4.
16. Bernick S, Ershoff BH. Histochemical study of bone in estrogen-treated rats. J Dent Res. 1963;42:981-9.
17. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med. 2000;108:153-64.
18. Kribbs PJ, Smith DE, Chesnut CH. Oral findings in osteoporosis. Part II: relationship between residual ridge and alveolar bone resorption and generalized skeletal osteopenia. J Prosthet Dent. 1983;50:719-24.
19. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. J Periodontol. 2005;76:2125-32.
20. Tanaka M, Ejiri S, Toyooka E, Kohno S, Ozawa H. Effects of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. J Periodontal Res. 2002;37:161-5.
21. Duarte PM, Gonçalves PF, Sallum AW, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Jr. FH. Effect of an estrogen-deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats. J Periodontal Res. 2004;39:107-10.
22. Binte Anwar R, Tanaka M, Kohno S, Ikegame M, Watanabe N, Nowazesh Ali M, et al. Relationship between porotic changes in alveolar bone and spinal osteoporosis. J Dent Res. 2007;86:52-7.
23. Duarte PM, Gonçalves PF, Casati MZ, de Toledo S, Sallum EA, Nociti Jr FH. Estrogen and alendronate therapies may prevent the influence of estrogen deficiency on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. J Periodontal Res. 2006;41:541-6.
24. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, Li HH, Mundy GR, Boyce BF. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- β . Nat Med. 1996;2:1132-6.
25. Faloni APS, Sasso-Cerri E, Katchburian E, Cerri PS. Decrease in the number and apoptosis of alveolar bone osteoclasts in estrogen-treated rats. J Periodontal Res. 2007;42:193-201.
26. Pacifici R, Rifas L, McCracken R, Vered I, McMurtry C, Avioli LV, et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocytes interleukin 1 release. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86:2398-402.
27. Pacifici R, Brown C, Rifas L, Avioli LV. TNF- α and GM-CSF secretion from human blood monocytes: effect of menopause and estrogen replacement [abstract]. J Bone Miner Res. 1990;5:145.
28. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . J Clin Invest. 2000;106:1229-37.
29. Parikka V, Lehenkari P, Sassi ML, Halleen J, Risteli J, Härkönen P, et al. Estrogen reduces the depth of resorp-

- tion pits by disturbing the organic bone matrix degradation activity of mature osteoclasts. *Endocrinology*. 2001;142:5371-8.
30. Gu G, Mulari M, Peng Z, Hentunen TA, Väänänen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;335:1095-101.
 31. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem*. 1994;55:287-99.
 32. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3128-35.
 33. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1243-50.
 34. Moreira MEC, Barcinski MA. Apoptotic cell and phagocyte interplay: recognition and consequences in different cell systems. *An Acad Bras Ciênc*. 2004;76:93-115.
 35. Boabaid F, Cerri PS, Katchburian E. Apoptotic bone cells may be engulfed by osteoclasts during alveolar bone resorption in young rats. *Tissue Cell*. 2001;33:318-25.
 36. Cerri PS, Boabaid F, Katchburian E. Combined TUNEL and TRAP methods suggest that apoptotic bone cells are inside vacuoles of alveolar bone osteoclasts in young rats. *J Periodontal Res*. 2003;38:223-6.
 37. Väänänen K. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption – rationale for the design of new therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2005;57:959-71.
 38. Kanzaki H, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, et al. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy*. 2006;13:678-85.
 39. Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*. 2003;32:136-41.
 40. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4470-5.
 41. Kawamoto S, Ejiri S, Nagaoka E, Ozawa H. Effects of estrogen deficiency on osteoclastogenesis in the rat periodontium. *Arch Oral Biol*. 2002;47:67-73.
 42. Bonnelye E, Kung V, Laplace C, Galson DL, Aubin JE. Estrogen receptor-related receptor α impinges on the estrogen axis in bone: potential function in osteoporosis. *Endocrinology*. 2002;143:3658-70.
 43. Chow JWM, Lean JM, Chambers TJ. 17β -estradiol stimulates cancellous bone formation in female rats. *Endocrinology*. 1992;130:3025-32.
 44. Ousler MJ, Cortese C, Keeting P, Anderson MA, Bonde SK, Riggs BL, et al. Modulation of transforming growth factor-beta production in normal human osteoblast-like cells by 17 beta-estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1991;129:3313-20.
 45. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med*. 1997;186:489-95.
 46. Hainey L, Batra G, Selby PL, Saunders P, Hoyland JA, Braidman IP. Oestrogen receptor beta *in vivo* in osteoclasts and other bone cells of adult men and women [abstract]. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1217.
 47. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1991;1:114-7.
 48. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2002;31:84-92.
 49. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofacial Radiol*. 1997;26:3-15.
 50. International Osteoporosis Foundation (IOF) [homepage on the Internet]. Nyon: IOF; c1998-2007 [update 2005 Jul 26; cited 2007 Jul 10]. The facts about osteoporosis and its impact. Available from: http://www.osteofound.org/press_centre/fact_sheet.html
 51. Sociedade Brasileira de Osteoporose (SOBRAO) [homepage on the Internet]. Campinas: SOBRAO; c1995-2007 [atualização ago 2004; citado Jul 10 2007]. Simpósio Latino Americano - Boletim SOBRAO n° 15, 2004; [7 screens] Disponível em: www.sobrao.com.br/boletim/Boletim_15.pdf
 52. Miyakoshi N, Itoi E, Kobayashi M, Kodama H. Impact of postural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14:1007-12.
 53. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:38-42.
 54. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Base de Dados na Internet]. Brasil: IBGE (BR); 2006 - [citado 10 Jul 2007]. Brasil: População de 80 anos ou mais de idade por sexo 1980-2050; [1 p]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/piramide/piramide.shtm#sub_populacao. Arquivos atualizados anualmente.
 55. Friberg B, Ekkestubbe A, Mellstrom D, Sennerby L. Branemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2001;3:50-6.
 56. Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent*. 1989;62:703-7.
 57. Yamada M, Ito M, Hayashi K, Sato H, Nakamura T. Mandibular condyle bone mineral density measurement by quantitative computed tomography: gender-related difference in correlation to spine bone mineral density. *Bone*. 1997;21:441-5.

58. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scand J Dent Res*. 1993;101:219-23.
59. Hirai T, Ishijima T, Hashikawa Y, Yajima T. Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *J Prosthet Dent*. 1993;69:49-56.
60. Hsieh YD, Devlin H, McCord F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. *Arch Oral Biol*. 1995;40:529-31.
61. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 1996;127:370-7.
62. Klemetti E, Kolmakov S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dent Maxillofacial Radiol*. 1997;26:22-5.
63. Tosoni GM, Lurie AG, Cowan AE, Bureson JA. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radio Endod*. 2006;102:235-41.
64. 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;71:1942-8.
65. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontol Res*. 2005;40:287-93.
66. Yamashiro T, Takano-Yamamoto T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. *J Dent Res*. 2001;80:1858-61.
67. Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Du ZJ, Yang JH, Liu M, et al. Oestrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33:279-85.
68. Hohlweg-Majert B, Schmelzeisen R, Pfeiffer BM, Schneider E. Significance of osteoporosis in craniomaxillofacial surgery: a review of the literature. *Osteoporos Int*. 2006;17:167-79.
69. Klemetti E, Vainio P, Kroger H. Craniomandibular disorders and skeletal mineral status. *Cranio*. 1995;13:89-92.
70. Garlet GP, Cardoso CR, Silva TA, Ferreira BR, Ávila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. Cytokine pattern determines the progression of experimental periodontal disease induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* through the modulation of MMPs, RANKL, and their physiological inhibitors. *Oral Microbiol Immunol*. 2006;21:12-20.
71. Timmerman MF, Van der Weijden GA. Bone level around endodontically treated teeth in periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2006;33:620-5.
72. Palomo L, Liu J, Bissada NF. Skeletal bone diseases impact the periodontium: a review of bisphosphonate therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:309-15.
73. Duarte PM, de Assis DR, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH Jr. Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficient rats. *J Periodontol*. 2004;75:1196-202.
74. Duarte PM, Cesar Neto JB, Gonçalves PF, Sallum EA, Nociti FH. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dent*. 2003;12:340-6.
75. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother*. 2004;58:487-93.
76. Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M. Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11:539-42.
77. Luize DS, Murakawa AC, Bosco AF, Nagata MJH, Bonfante S. A influência da osteoporose na implantodontia. *Arquivos em Odontologia*. 2005;41:105-92.
78. Duarte PM, Gonçalves PF, Casati MZ, Sallum EA, Nociti FH, Jr. Age-related and surgically induced estrogen deficiencies may differently affect bone around titanium implants in rats. *J Periodontol*. 2005;76:1496-501.
79. Pan J, Shirota T, Ohno K, Michi K. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58:877-82.
80. Giro G, Sakakura CE, Gonçalves D, Pereira RM, Marcantonio E, Orrico SR. Effect of 17beta-estradiol and alendronate on the removal torque of osseointegrated titanium implants in ovariectomized rats. *J Periodontol*. 2007;78:1316-21.
81. Tanaka M, Ejiri S, Kohno S, Ozawa H. The effect of aging and ovariectomy on mandibular condyle in rats. *J Prosthet Dent*. 1998;79:685-90.
82. Miyake M, Oda Y, Iwanari S, Kudo I, Igarashi T, Honda K, et al. A case of osteoporosis with bilateral defects in the mandibular processes. *J Nihon Univ School Dent*. 1995;37:108-14.